

Tip 2 Diyabetli Kadın ve Erkek Hastalarda Serum Androjen Düzeyleri

Serum Androgen Levels in Type 2 Diabetic Men and Women

Nihal Yücel

Filiz Eryarsoy

Neslihan Sağlam

Nazan Tunçbilek

Asuman Orçun

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda kadın ve erkeklerde androjen düzeyleri ile tip 2 diyabet ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Oral antidiyabetik tedavi alan mikro ve makrovasküler komplikasyonu ve herhangi bir hastalık bulgusu olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, 99 diyabetik hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise benzer vücut kitle indeksi ve yaş ortalamasına sahip 37 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

Tüm olgularda total testosteron, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, glukoz ve insülin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Kadınlarda, çalışma grubunda kontrol grubuna göre glukoz düzeyleri anlamlı yüksek ($p<0.01$) bulundu. Total testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Erkeklerde çalışma grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glukoz ($p<0.01$) düzeyi yüksek, total testosteron ($p=0.05$) ve serbest testosteron ($p=0.021$) düzeyleri düşük bulundu.

Dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri diyabetik erkek ve kadınlarda sağlıklılara göre düşük bulundu (sırasıyla $p=0.018$, $p=0.781$) ancak kadın grupta bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnsülin düzeyleri kadın ve erkek her iki grupta diyabetiklerde sağlıklılara göre yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel anlamlı değildi.

Çalışma grubunda, glukoz ile diğer parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde erkeklerde glukoz ile total testosteron ($r=-0.413$, $p=0.002$) ve serbest testosteron ($r=-0.332$, $p=0.016$) arasında negatif korelasyon saptanırken kadın diyabetiklerde herhangi bir korelasyon gözlenmedi.

Sonuç: Düşük total ve serbest testosteron düzeyleri erkeklerde Tip 2 diyabet ile ilişkilidir ve insülin her iki cinsten de dehidroepiandrosteron sülfat üzerinde düzenleyici olabilir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, total testosteron, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat

ABSTRACT

Objective: In this study, we investigated the relationship between androgen levels and type 2 diabetes in men and women.

Material and Methods: 99 diabetic patients receiving oral antidiabetic treatment, without any micro and macrovascular complications, without any other chronic disease symptoms, who were not

Bu araştırmada elde edilen verilerin bir kısmı VII. Ulusal Türk Klinik Biyokimya Kongresi (2007/Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

smoking, not consuming alcohol were included in the study. Age and body mass index matched 37 healthy individuals were included in the control group.

Total testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate, glucose and insulin levels were measured in all cases.

Results: In women, glucose ($p<0.01$) levels were found to be higher in the study group than the control group and no significant differences were found between total testosterone and free testosterone levels.

In men, when the study group was compared with the control group, glucose ($p<0.01$) levels were found to be higher; total testosterone ($p=0.05$) and free testosterone ($p=0.021$) levels were found to be lower.

Dehydroepiandrosterone sulphate values were found lower in both diabetic men and women ($p=0.018$ and $p=0.781$ respectively) but this difference was not statistically significant in women. Insulin levels of both diabetic men and women were higher compared with control group but none of them showed statistical significance.

In the study group, when we evaluated the correlation of glucose with the other parameters, in men, a negative correlation between total testosterone ($r=-0.413$, $p=0.002$) and free testosterone ($r=-0.332$, $p=0.016$) was found; in women no correlation was observed.

Conclusion: Low levels of total testosterone and free testosterone is related with type 2 diabetes in men and insulin may play a regulatory role for dehydroepiandrosterone sulphate levels in both sexes.

Key Words: Diabetes mellitus, total testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate

GİRİŞ

Seks steroid hormonlarının insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişmesinde etkin rol oynayabileceği öne sürülmüştür (1). Kadınlarda bu ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma olmasına karşın, konu erkeklerde göreceli olarak daha az incelenmiştir. Kadınlarda hiperandrojenizm tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunurken (2) erkeklerde düşük plazma testosteron düzeyleri obezite, artmış yağ dağılımı, artmış glukoz ve insülin değerleri ile bağlantılıdır. Klinefelter veya Wolfram Sendromları gibi düşük testosteron ve hipogonadizmle giden hastalıklarda insülin direnci ve diyabet geliştirme riski yüksek bulunmuştur (3,4). Prospektif olarak yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma çalışmasında (Massachusetts Male Aging Study) düşük testosteron ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG)'nin insülin rezistansı ve tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (5). Fizyolojik seviyelerdeki testosteronun da erkeklerde normal insülin duyarlılığının devamında rol oynadığı gösterilmiştir (6). Orta yaşlı hipogonadal erkeklere testosteron verilmesinin insü-

lin duyarlılığını ve glukoz homeostazisini iyileştirdiği gösterilmiştir (7,8).

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinde yaşlanmayla düşüş olduğu saptanmıştır (9). İnsanda diyabet ve DHEA-S ilişkisi ile ilgili çok fazla sayıda çalışma bulunmakla birlikte, artmış insülinin düşük DHEA-S düzeyleri ile birlikte olduğunu ve diyabetiklerde DHEA-S'in diyabetik olmayanlara göre daha düşük bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11).

Biz de bu çalışmamızda erkek ve kadın hastalarda androjen düzeyleri ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya bölümünde, Diyabet Kliniği tarafından takip edilen 99 tip 2 diyabetli ve 37 kişilik kontrol grubunda 01.09.2005 ile 30.12.2005 tarihleri arasında yapıldı. Hasta grubu yaş ortalaması 48.09 ± 7.35 yıl olan 49 erkek (%49) ve yaş ortalaması 46.38 ± 7.72 yıl olan 50

kadın (%51); kontrol grubu ise yaş ortalaması 43.81 ± 8.26 yıl olan 22 erkek (%59) ve yaş ortalaması 43.13 ± 7.90 yıl olan 15 (%41) kadından oluşmaktaydı.

Diyabetik grup, arşiv kayıtlarına göre henüz mikro-makrovasküler komplikasyonları oluşmamış, herhangi bir hastalık bulgusu olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, oral anti-diyabetik alan hastalardan oluşturuldu.

Kontrol grubuna ise herhangi bir şikayeti olmayan; rutin biyokimya testleri, tam kan sayımı, tam idrar analizi sonuçları normal olan; anamnezinde kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, kanser, böbrek hastalığı gibi kronik hastalık tanımlamayan; soy geçmişinde diyabet öyküsü olmayan; sigara ve alkol kullanmayan sağlıklı kişiler alındı. Tüm olguların boy ve ağırlıkları ölçülüp vücut kütle indeksi (VKİ) (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) hesaplandı. Bütün olguların bel ve kalça çevresi ölçülüp bel-kalça oranı (BKO) hesaplandı. Kontrol grubunun, VKİ ve yaş bakımından hasta grubuyla benzer olmasına dikkat edildi.

Tüm olgularda, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, glukoz ve insülin düzeyleri çalışıldı. 8-14 saatlik bir açlık sonrası, sabah saat 7:30 ile saat 10:00 arasında, antikoagülsüz kuru tüplere venöz kan alındı. Tüm kan örnekleri 1600 g'de 10 dakika santrifüj edilerek, serbest testosteron hariç, bütün testler aynı gün serumda çalışıldı. Serbest testosteron için serumlar -20°C de saklandı (en az 10, en çok 30 gün).

Test Yöntemleri

Glukoz Roche Diagnostics (Almanya) glukoz kitiyle (katalog no: 11929526) enzimatik kolorimetrik olarak Roche DP Modüler otoanalizöründe çalışıldı. İnsülin Roche Diagnostics E170 otoanalizöründe, insülin kitiyle (katalog no: 12017547), sandviç elektrokemilüminesans yöntemle çalışıldı. Total testosteron ölçümü Roche Diagnostics testosteron kitiyle (katalog no: 11776061)

E 170 otoanalizöründe yarışmalı elektrokemilüminesans immün yöntemiyle yapıldı. DHEA-S DPC (ABD), DHEA-S kitiyle (katalog no: LKDS5), Immulite 1 otoanalizöründe yarışmalı kemilüminesans enzim immün yöntemiyle çalışıldı. Serbest testosteron tayininde DRG (ABD) serbest testosteron kitiyle (ref: EIA-2924) yarışmalı enzim bağlı immunsorbent ölçüm tekniği (ELISA) kullanıldı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Grupların dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında student t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu olgularının tümü, yalnızca erkekleri veya yalnızca kadınlarının yaş, VKİ ve BKO değerleri karşılaştırıldığında hiçbir grupta anlamlı fark görülmedi (Tablo 1).

Kontrol grubu kadın ve erkek olguları karşılaştırıldığında, total testosteron ($p < 0.001$), serbest testosteron ($p < 0.001$) ve DHEA-S ($p = 0.016$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (Tablo 2).

Çalışma grubundaki kadın olguların glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Buna karşılık insülin, total testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Çalışma grubundaki erkek olguların glukoz ($p < 0.01$), total testosteron ($p = 0.005$), DHEA-S ($p = 0.018$) ve serbest testosteron ($p = 0.021$)

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve istatistiksel karşılaştırması.

		Diyabetik (n=99)		Sağlıklı (n=37)		p
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Tüm olgular	Yaş (yıl)	47.03±7.58	47.00	43.54±8.83	42.00	P=0.058
	VKİ (kg/m ²)	28.59±4.17	28.00	28.54±3.20	29.00	P=0.923
	BKO (cm)	0.88±0.06	0.88	0.89±0.09	0.89	P=0.122
Kadın	Yaş (yıl)	46.38±7.72	46.00	43.13±7.90	42.00	P=0.187
	VKİ (kg/m ²)	29.50±4.33	29.00	29.07±3.49	29.00	P=0.889
	BKO (cm)	0.85±0.04	0.86	0.83±0.08	0.82	P=0.039
Erkek	Yaş (yıl)	48.09±7.35	49.00	43.81±8.26	42.00	P=0.057
	VKİ (kg/m ²)	27.20±3.55	27.00	28.18±3.02	29.00	P=0.227
	BKO (cm)	0.92±0.06	0.93	0.95±0.07	0.92	P=0.588

Tablo 2. Sağlıklı kadın ve erkek olguların, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, glukoz ve insülin düzeyleri ve istatistiksel değerlendirmesi.

	Kadın (n=15)		Erkek (n=22)		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Total Testosteron (ng/mL)	0.81±1.07	0.38	5.10±1.27	5.30	P<0.001
Serbest Testosteron (pg/mL)	1.09±1.04	0.71	7.45±3.71	7.00	P<0.001
DHEA-S (µg/dL)	123.81±115.2	76.10	198.59±94.63	200.50	P=0.016
Glukoz (mg/dL)	87.60±6.04	88.00	87.18±9.55	84.5	P=0.871
İnsülin (µU/mL)	9.37±4.27	9.19	10.39±3.73	10.46	P=0.353

Tablo 3. Diyabetik ve sağlıklı kadın olguların total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, glukoz ve insülin düzeyleri ve istatistiksel değerlendirmesi.

	Diyabetik (n=50)		Sağlıklı (n=15)		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Total Testosteron (ng/mL)	0.34±0.16	0.32	0.81±1.08	0.38	P=0.207
Serbest Testosteron (pg/mL)	0.73±0.97	0.29	1.09±1.03	0.71	P=0.173
DHEA-S (µg/dL)	110.78±78.77	91.65	123.81±115.20	76.10	P=0.781
Glukoz (mg/dL)	178.77±59.75	162.00	87.60±6.04	88.00	p<0.001
İnsülin (µU/mL)	13.94±9.77	10.80	9.37±4.27	9.19	P=0.096

düeyleri ortalamaları, kontrol grubundaki erkek olgularnkilerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık gösterirken insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 4).

Çalışma grubundaki kadın olguların glukoz düzeyleri ile bel/kalça çevresi oranı, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S ve

insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (p>0.05) (Tablo 5).

Çalışma grubundaki erkek olguların glukoz düzeyleri ile bel/kalça çevresi oranı, DHEA-S, ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken (p>0.05); erkek olguların total testosteron

Tablo 4. Diyabetik ve sağlıklı erkek olguların total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, glukoz ve insülin düzeyleri ve istatistiksel değerlendirmesi.

	Diyabetik (n=49)		Sağlıklı (n=22)		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Total Testosteron (ng/mL)	4.05±1.29	4.51	5.10±1.27	5.30	P=0.005
Serbest Testosteron (pg/mL)	5.45±2.32	5.30	7.45±3.71	7.00	P=0.021
DHEA-S (µg/dL)	137.48±75.95	123.00	198.59±94.64	200.50	P=0.018
Glukoz (mg/dL)	174.03±61.14	154.00	87.18±9.55	84.50	p<0.001
İnsülin (µU/mL)	14.08±9.97	10.34	10.39±3.73	10.46	P=0.417

Tablo 5. Diyabetik hastaların glukoz ile bel/kalça çevresi, total testosteron, serbest testosteron, DHEA-S ve insülin düzeyleriyle korelasyonu.

		Glukoz (mg/dl)	
		r	P
Kadın	BKO (cm)	0.089	0.537
	Total Testosteron (ng/mL)	-0.035	0.812
	Serbest Testosteron (pg/mL)	0.038	0.794
	DHEA-S (µg/dL)	-0.085	0.556
	İnsülin (µU/mL)	0.166	0.249
Erkek	BKO (cm)	0.134	0.430
	Total Testosteron (ng/mL)	-0.413	0.002
	Serbest Testosteron (pg/mL)	-0.332	0.016
	DHEA-S(µg/dL)	-0.125	0.460
	İnsülin (µU/mL)	0.066	0.698

düeyleri ile glukoz düzeyleri arasında negatif yönde, %41.3 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı (p<0.01). Serbest testosteron düzeyleri ile glukoz düzeyleri arasında negatif yönde, %33.2 düzeyinde anlamlı korelasyon bulundu (p<0.05).

TARTIŞMA

Seks hormonlarının tip 2 diyabet risk faktörlerini etkileyebileceği bilinmektedir. Konu ile ilgili kadın ve erkeklerde yapılan çalışma sonuçları farklılık göstermiştir. Premenopozal kadınlarda düşük SHBG ve yüksek serbest testosteron düzeylerinin insülin rezistansı, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olduğu (12-14), postmenopozal kadınlarda da benzer ilişkiler gösterilmiştir

(15,16). Çalışmamızda diyabetik kadınlarda insülin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu dikkat çekerken, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış; total testosteron, serbest testosteron düzeyleri kontrollerden farklı bulunmamıştır. Aksine, erkeklerde yapılan çalışmalarda insülin rezistansının düşük serum testosteron konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu ve ekzojen testosteronun insülin sensitivitesini iyileştirdiği bulunmuştur (17,18). Multipl risk faktör araştırmasında (The Multipl Risk Factor Intervention Trial) (19), Rancho Bernardo çalışmasında (2), Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasında (5) düşük total veya biyolojik testosteron seviyelerinin tip 2 diyabet için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde diyabetik gruptaki erkek olgularda total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düşük bulunmuştur. Androjen düzeyinin indirekt belirteci olan SHBG düzeylerindeki düşüşün ise erkeklerde bağımsız olarak artmış diyabet riskiyle ilişkili olduğu (5) bir başka çalışmada bu ilişkinin sınırda olduğu (20), San Antonio Heart çalışmasında (21) ise diyabet gelişme riskiyle SHBG arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine de testosteronla insülin direnci belirteçleri veya diyabet riski arasındaki ilişkinin gücünde her çalışmada çalışmanın prensip farklılıklarından, populasyon karakteristiklerinden, testosteron ölçüm yönteminden kaynaklanan farklılıklar çıkarılabilir.

Yamaguchi ve ark. (10), 1996'da hiperglisemi durumunda DHEA düzeylerinde düşüş olabileceğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada serum DHEA ve DHEA-S düzeylerinde, hiperinsülinemik olmayan diyabetik hastalar ile sağlıklı kişiler arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Hiperinsülinemik diyabetik hastaların hiperinsülinemik olmayan diyabetik hastalardan daha düşük DHEA düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgular serum insülininin DHEA üzerindeki düzenleyici etkisinin varlığını gösterir. Barrett-Connor diyabetik erkek hastalarda bazal serum DHEA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu rapor etmişlerdir (11). Bu çalışmamızda diyabetik erkek olgularda DHEA-S düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı düşük, insülin düzeyleri yüksek bulundu. Diyabetik kadın çalışma grubunda ise DHEA-S, kontrol grubundaki kadın olgulardan düşük bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, insülin düzeyleri ise kontrollerden yüksek bulundu. Kadın ve erkek grupların her ikinde de görülen bu ilişki Yamaguchi'nin insülinin DHEA-S üzerine düzenleyici etkisi görüşünü desteklemektedir.

Hasta grubunda glukoz düzeyleri ile androjen düzeylerinin korelasyonuna bakıldığında kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken erkek olguların glukoz düzeyleri ile total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon bulundu.

Sonuç olarak, tip 2 diyabetli erkek hastalarda total testosteron, serbest testosteron, düzeyleri anlamlı düşük bulunurken kadın diyabetlilerde bu parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmadı. DHEA-S düzeyleri diyabetik erkek ve kadınlarda düşük bulunurken bu farklılık sadece erkeklerde istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışma ile düşük total testosteron, serbest testosteron düzeylerinin erkeklerde tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu ve insülinin her iki cinstede DHEA-S üzerinde düzenleyici olabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106: 581-588.
2. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60.
3. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA, the U.K. Clinical Cytogenetics Group: mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6516-6522.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Position Statement. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl 1): 43-48.
5. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex-hormone-binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle aged men. Prospective results from the Massachusetts Male Aging study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490-4.
6. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102(2): 151-66.
7. Marin P, Holmang S, Jonsson L, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 991-7.
8. Boganow MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6: 1-7.
9. Roshan S, Nader S, Orlander P. Aging and hormones. *Eur J Clin Invest* 1999; 29(3): 210-215.
10. Yamaguchi Y, Tanaka S, Yamakawa T, et al. Reduced serum dehydroepiandrosterone levels in diabetic patients with hyperinsulinaemia. *Clin Endocrinol* 1998; 49(3): 377-385.
11. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 826.
12. Ewans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RF, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 52: 304-310.
13. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, Dunn JF. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism* 1988; 37: 683-688.

14. Wild RA, Applebaum-Bowen D, Demans LM, et al. Lipoprotein lipids in androgen excess: independent associations with increased insulin and androgen. *Clin Chem* 1990; 36: 283-289.
15. Haffner SM, Dunn JF, Katz MS. Relationship of sex hormone binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism* 1992; 41: 278-284.
16. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrone with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79: 21-27.
17. Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. *Diabetes* 1994; 43: 212-219.
18. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS: Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994; 43: 599-603.
19. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group: Multipl Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 889-897.
20. Tibblin G, Adler Berth A, Lindstedt G, Bjorntorp P: The Pituitary-gonadal axis and health in elderly men: A study of men born in 1913. *Diabetes* 1996; 45: 1605-1609.
21. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuch HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 56-60.

Yazışma adresi:

Dr. Nihal Yücel
Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Klinik Biyokimya Bölümü, E 5 Karayolu Cevizli
Sapağı, Kartal, İstanbul
GSM: 0 532 436 16 28
Faks: 0 216 380 31 97
E-posta: nihal.yucel@turk.net
