ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ
Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Γ. Ν. Κουκούλης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ 2010-2011

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ CAG
ΤΟΥ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ
ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ
ΚΑΙ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

ΜΑΡΙΑ Φ. ΓΟΥΤΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2011

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν.5343/32 αρ. 202 παρ.2).

Εγκρίθηκε από τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1ος Εξεταστής
(Επιβλέπων)	Δρ. Κουκούλης Γεώργιος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2ος Εξεταστής	Δρ. Τσικρίκας Θωμάς
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3ος Εξεταστής	Δρ. Σακκάς Λάζαρος
Καθηγητής Ρευματολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4ος Εξεταστής	Δρ. Τρυποσκιάδης Φίλιππος
Καθηγητής Καρδιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5ος Εξεταστής	Δρ. Κυριάκου Δέσποινα
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας και
Μεταγγίσεων
6ος Εξεταστής	Δρ. Στεφανίδης Ιωάννης
Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7ος Εξεταστής	Δρ. Λιάκος Παναγιώτης
Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Καθηγητή Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεώργιο Κουκούλη, ο οποίος επίβλεψε την διδακτορική μου διατριβή και με καθοδήγησε καθ' όλη της τη διάρκεια. Ήταν ιδιαίτερη τιμή για μένα η ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ μαζί του.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της τριμελούς και επταμελούς επιτροπής Καθηγητή κ. Σακκά Λάζαρο, Αν. Καθηγητή κ. Τσικρίκα Θωμά, Καθηγητή κ. Τρυποσκιάδη Φίλιππο, Αν. Καθηγήτρια κ. Κυριάκου Δέσποινα, Αν. Καθηγητή κ. Στεφανίδη Ιωάννη και Επ. Καθηγητή κ. Λιάκο Παναγιώτη για την βοήθεια που μου προσέφεραν και τις χρήσιμες συμβουλές και επισημάνσεις τους.

Σημαντική ήταν η βοήθεια του Επίκουρου Καθηγητή κ. Ηλία Ζιντζαρά στον τομέα της στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης την Επ. Καθηγήτρια κ. Κόλια Παναγούλα και ιδιαιτέρως τον κ. Στακιά Νικόλαο για την στήριξη, την βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές τους στο τεχνικό μέρος της μελέτης.

Ευχαριστώ την κυρία Σακκά Χριστίνα για την βοήθειά της στη συλλογή στοιχείων, καθώς και τους άνδρες που συμμετείχαν σε αυτή την μελέτη.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, την αδελφή μου και τον σύζυγό μου για την αγάπη και την ηθική υποστήριξή τους.

Στη Φωτεινή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γενικά : Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου επηρεάζονται από τα ανδρογόνα , τα οποία και ασκούν τη δράση τους διαμέσου του ανδρογονικού υποδοχέα (AY).

Σκοπός : Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου του AY και των συγκεντρώσεων των στεροειδών ορμονών του φύλου και των λιπιδίων στο πλάσμα υγιών εθελοντών.

Μέθοδος : 170 υγιείς άνδρες ηλικίας 22-59 ετών (μέση τιμή 42 έτη) περιελήφθησαν στη μελέτη. Καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και υπολογίστηκε το ποσοστό σωματικού λίπους (% λιπώδης μάζα) με βιοηλεκτρική εμπέδηση. Τα λιπίδια ορού καθώς και η ολική και ελεύθερη τεστοστερόνη (T) και οιστραδιόλη (E2) μετρήθηκαν σε κάθε συμμετέχοντα, ενώ προσδιορίστηκε και το μήκος των CAG-επαναλήψεων του AY.

Αποτελέσματα : Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του μήκους της αλυσού της πολυγλουταμίνης και των επιπέδων των γοναδικών στεροειδών (ολική και ελεύθερη T, ολική και ελεύθερη E2) ή των επιπέδων των λιπιδίων (HDL και LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια). Ασθενής συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ τριγλυκεριδίων και CAG-επαναλήψεων όταν εξαιρέθηκαν οι ακραίες τιμές των τριγλυκεριδίων. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα λιπιδίων ορού δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά όταν η σύγκριση γινόταν μεταξύ του αριθμού των επαναλήψεων άνωθεν και κάτωθεν της διαμέσου τιμής της κατανομής τους. Στην ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, το ποσοστό σωματικού λίπους βρέθηκε ότι αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (αρνητική και θετική συσχέτιση αντίστοιχα).

Συμπέρασμα: Ο πολυμορφισμός του υποδοχέα των ανδρογόνων πιθανόν δεν επηρεάζει τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου σε υγιείς άνδρες. Η πιθανή επίδραση των CAG-επαναλήψεων στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν τεκμηριώθηκε.

ABSTRACT

Background: There is some evidence that the cardiovascular risk factors are affected by androgens, which exert their action through the androgen receptor (AR).

Aim: It was to investigate the possible association between AR gene polymorphism and serum sex steroids and lipids on healthy individuals.

Methods: 170 healthy males, aged 22-59 years (mean age 42 yrs), were included in the study. Anthropometrical parameters were recorded and body fat content (BFC) (% fat mass) was estimated by bioelectrical impedance. Serum lipids and total and free testosterone (T) and estradiol (E2) levels were measured in each subject. AR gene CAG repeat length was determined.

Results: No significant correlation was found between the length of the AR gene polyglutamine tract and the levels of gonadal steroids (total and free T, total and free E2) or the lipid levels (triglycerides, total, HDL and LDL cholesterol). A weak correlation was observed between triglycerides and CAG-repeats when extreme triglycerides values were excluded. In addition, serum lipid levels were not significantly different in the lower compared to higher half of CAG repeat length distribution. On multiple regression analysis, BFC was found to predict HDL-cholesterol and triglycerides levels (negative and positive correlation respectively)

Conclusions: AR gene polymorphism may not predict sex steroid levels in healthy males. A possible impact of CAG repeat length on lipids profile has not been established.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ABSTRACT

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ

1.1 Υποθάλαμος

1.2 Υπόφυση

1.3 Όρχεις

1.4 Η έκκριση της GnRH

1.5 Μηχανισμός δράσης της GnRH

1.6 Οι γοναδοτροπίνες

1.6.1 Έκκριση των γοναδοτροπινών

1.6.2 Μηχανισμός δράσης των γοναδοτροπινών

1.6.3 Αρνητική Παλίνδρομη Ρύθμιση της έκκρισης της GnRH και των γοναδοτροπινών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ

2.1 Γενικά

2.2 Μεταφορά και μεταβολισμός της τεστοστερόνης

2.3 Μηχανισμοί δράσης των στεροειδών ορμονών

2.3.1 Γενωμικές δράσεις

2.3.2 Μη γενωμικές δράσεις

2.4 Μηχανισμοί δράσης των ανδρογόνων

2.4.1 Στόχοι των στεροειδών του φύλου

2.4.2 Βιολογικές δράσεις των ανδρογόνων

2.4.2.1 Δράση στο μυοσκελετικό σύστημα

2.4.2.2 Λιπιδαιμικό προφίλ

2.4.2.3 Επίδραση στην αιμοποίηση

2.5 Μη γενωμικές δράσεις των ανδρογόνων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ο ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

3.1 Ο υποδοχέας των στεροειδών ορμονών

3.2 Ο υποδοχέας των ανδρογόνων

3.3 Δράση που δεν εξαρτάται από τον συνδέτη

3.4 Κλωνοποίηση και δομική οργάνωση του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα.

3.5 Λειτουργική δομή του ανδρογονικού υποδοχέα

3.5.1 Το αμινοτελικό άκρο (the aminoterminal domain or transactivation domain- TAD)

3.5.2 Το τμήμα σύνδεσης του DNA (the DNA binding domain-DBD)

3.5.3 Η περιοχή άρθρωσης (the hinge domain)

3.5.4 Η περιοχή σύνδεσης του στεροειδούς (the steroid-binding domain or ligand-binding domain - LBD

3.6 Εκλεκτική σύνδεση του DNA από τον ανδρογονικό υποδοχέα

3.7 Η εντόπιση του ανδρογονικού υποδοχέα

3.8 Ρύθμιση της έκφρασης του AY

3.9 Η φωσφορυλίωση του ανδρογονικού υποδοχέα

3.10 Η μεταγραφή του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα

3.11 Οι συν-ρυθμιστές του υποδοχέα των ανδρογόνων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

4.1 Αθηροσκλήρωση

4.2 Αιτιολογία –παράγοντες κινδύνου

4.3 Οι λιπιδαιμικοί παράγοντες κινδύνου

4.4 Εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου αναλυτικά

4.5 Έμφραγμα του μυοκαρδίου(ΕΜ)

4.6 Είδη αθηροσκληρωτικών βλαβών.

4.7 Εξέλιξη αθηροσκληρωτικών βλαβών.

4.8 Ηλικία και Φύλο

4.9 Ο ρόλος της υπερλιπιδαιμίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

5.1 Σύντομη ανασκόπηση

5.2 Ανδρογόνα και στεφανιαία νόσος

5.3 Οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα των ανδρογόνων

5.3.1 Η περιοχή πολυγλουταμίνης

5.4 Πολυμορφισμός του υποδοχέα και ανδρογονική δραστηριότητα. Κλινικές επιπτώσεις

5.5 Ερευνητικά ερωτήματα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΣΚΟΠΟΣ

8. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

8.1 Το δείγμα της μελέτης

8.2 Βιοχημικές εξετάσεις

8.3 Μοριακή ανάλυση

8.4 Στατιστική Ανάλυση

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί στις αναπτυγμένες χώρες την κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας για αμφότερα τα φύλα, ενώ οι διορθωμένοι για την ηλικία δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας είναι 2 με 4 φορές υψηλότεροι στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Τα ανδρογόνα ή έλλειψη καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων έχει ενοχοποιηθεί για τη μεγαλύτερη συχνότητα νοσηρότητας στους άρρενες . Ωστόσο, ο αιτιολογικός ρόλος την τεστοστερόνης στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου δεν έχει αποδειχθεί, καθώς τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Αντίθετα, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου το οποίο σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η δράση των ανδρογόνων επιτυγχάνεται μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων, ενός πυρηνικού, επαγόμενου από συνδέτη υποδοχέα, ο οποίος ρυθμίζει την μεταγραφή γονιδίων-στόχων. Το εξόνιο 1 του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα (AY) έχει μία περιοχή επαναλήψεων της τριπλέτας CAG που κωδικοποιεί το αμινοξύ γλουταμίνη, η οποία καλείται περιοχή πολυγλουταμίνης. Το μήκος της περιοχής πολυγλουταμίνης επηρεάζει την λειτουργία ενεργοποίησης της μεταγραφής του υποδοχέα και σχετίζεται με την ανδρογονική βιολογική δραστηριότητα. Η ακριβής φύση αυτής της σχέσης καθώς και η συσχέτιση του πολυμορφισμού του υποδοχέα των ανδρογόνων με τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο αποτελούν αντικείμενο ερευνητικής δραστηριότητας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ

Ο αναπαραγωγικός ορμονικός άξονας αποτελείται από τρεις πυλώνες: τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις γονάδες (γεννητικούς αδένες). Ο άξονας αυτός φυσιολογικά λειτουργεί με ένα αυστηρά ρυθμιζόμενο τρόπο για την παραγωγή των κυκλοφορουσών γεννητικών ορμονών, που απαιτούνται για την φυσιολογική διαφοροποίηση και ανάπτυξη του φύλου, την σεξουαλική λειτουργία και τη γονιμότητα. Στις γυναίκες οι γεννητικοί αδένες είναι οι ωοθήκες και στον άνδρα οι όρχεις. Πρόκειται για ενδοκρινείς αδένες που ως κύρια αποστολή τους έχουν την έκκριση των στεροειδών ορμονών του φύλου. Κύριος εκπρόσωπός τους στη γυναίκα είναι τα οιστρογόνα, ενώ στον άνδρα η τεστοστερόνη.

1.1 Υποθάλαμος

Το κέντρο του αναπαραγωγικού ορμονικού άξονα είναι ο υποθάλαμος, μία περιοχή του διεγκεφάλου ακριβώς κάτω από τον θάλαμο σε άμεση γειτνίαση με την τρίτη κοιλία του εγκεφάλου. Ο υποθάλαμος λειτουργεί ως συνδετικός κρίκος ανάμεσα στο νευρικό και το ενδοκρινικό σύστημα, παράγοντας ορμόνες που ρυθμίζουν την λειτουργία της υπόφυσης. Οι ορμόνες αυτές είναι η σωματοεκλυτίνη (GHRH, Growth Hormone Releasing Hormone, ορμόνη που διεγείρει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης), η θυρεοεκλυτίνη (TRH, Thyrotropin Releasing Hormone, ορμόνη που διεγείρει την έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης), η κορτικοεκλυτίνη (CRH, Corticotropin Releasing Hormone, ορμόνη που διεγείρει την έκκριση της κορτικοτρόπου ορμόνης), η ντοπαμίνη (Dopamine, PIF, Prolactin Inhibiting Factor, ορμόνη ανασταλτική της έκκρισης της προλακτίνης) και η γοναδοεκλυτίνη (GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone, ορμόνη που διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών) (Kacsoh 2000).

Αναφορικά με τις γοναδοτροπίνες, ο έλεγχος της έκκρισής τους πραγματοποιείται από την προοπτική και την κεντρική βασική περιοχή του υποθαλάμου. Η GnRH (ή LHRH) εκκρίνεται από πεπτιδικούς νευρώνες της περιοχής αυτής, με ένα παλμικό πρότυπο (pulsatile) (Silverman και συν. 1979). Η GnRH είναι ένα δεκαπεπτίδιο που κατανέμεται ευρέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και σε άλλους ιστούς. Η GnRH μεταφέρεται από τον υποθάλαμο στην αδενοϋπόφυση και διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση των γοναδοτροπινών, της ωχρινοτρόπου

ορμόνης (LH, luteinizing hormone) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH, follicle stimulating hormone) (Kacsoh 2000). Ο υποθάλαμος συνδέεται με την υπόφυση με το πυλαίο φλεβικό σύστημα και με νευρικές οδούς (εικ. 1). Το πυλαίο φλεβικό σύστημα παρέχει ένα μηχανισμό για την μεταφορά των εκλυτικών ορμονών από τον εγκέφαλο στην υπόφυση, και είναι το κύριο σύστημα με το οποίο ο εγκέφαλος ελέγχει τη λειτουργία της πρόσθιας υπόφυσης (Oliver και συν. 1977).

Εικόνα 1. Η πυλαία κυκλοφορία της υπόφυσης

1.2 Υπόφυση

Στον άνθρωπο, η υπόφυση βρίσκεται στο τουρκικό εφίππιο του σφηνοειδούς οστού κάτω από την βάση του υποθαλάμου και μπορεί να διαιρεθεί σε έναν πρόσθιο και έναν οπίσθιο λοβό: την αδενοϋπόφυση και τη νευροϋπόφυση αντίστοιχα. Η υπόφυση ελέγχει τις δραστηριότητες άλλων ενδοκρινών αδένων καθώς και ορμονοπαραγωγικών κυττάρων. Ρυθμίζεται από τρία αλληλεπιδρώντα στοιχεία:

υποθαλαμικά κυκλώματα (inputs) (παράγοντες απελευθέρωσης ή υποθαλαμικές ορμόνες), παλίνδρομες επιδράσεις των κυκλοφορούντων ορμονών και παρακρινείς και αυτοκρινείς ρυθμίσεις της ίδιας της υπόφυσης. Ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης ή αδενούπόφυση αποτελείται από αδενικά κύτταρα και παράγει τις παρακάτω ορμόνες: την αυξητική ή σωματοτρόπο ορμόνη (GH, Growth Hormone), την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη ή θυρεοτροπίνη (TSH, Thyroid Stimulating Hormone), την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ή αδρενοκορτικοτρόπο ή κορτικοτροπίνη (ACTH, Adrenocorticotrophic Hormone), την προλακτίνη (PRL, Prolactin) και τις δύο γοναδοτροπίνες, την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινότροπο ορμόνη (LH).

Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης ή νευροϋπόφυση, αποτελεί ουσιαστικά προέκταση των νευρικών κυττάρων του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου και παράγει τις ορμόνες ωκυτοκίνη και αντιδιουρητική ορμόνη (ADH, Antidiuretic Hormone ή βαζοπρεσσίνη) (Kocsoh 2000).

1.3 Όρχεις

Οι όρχεις είναι οι γεννητικοί αδένες του άνδρα. Είναι μικτοί αδένες και φέρουν εξωκρινή και ενδοκρινή μοίρα. Ανατομικά αποτελούνται από τον ινώδη χιτώνα, τα σπερματικά σωληνάρια, τα οποία αποτελούν την εξωκρινή μοίρα και τα διάμεσα κύτταρα ή κύτταρα του Leydig τα οποία αποτελούν την ενδοκρινή μοίρα. Η λειτουργία της εξωκρινούς μοίρας αφορά την παραγωγή των σπερματοζωαρίων ενώ η ενδοκρινής μοίρα παράγει τα ανδρογόνα, με κύριο εκπρόσωπο την τεστοστερόνη (Fawcett και συν. 1975). Τα σπερματικά σωληνάρια αποτελούνται από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (germ cells) και κύτταρα Sertoli. Τα κύτταρα Sertoli συνθέτουν ορμόνες όπως η ινχιμίνη, η ακτιβίνη και η προδυνορφίνη καθώς και παράγοντες απαραίτητους για τη σπερματογένεση όπως η τρανσφερρίνη (Griswold 1998).

Τα κύτταρα του Leydig προέρχονται από την διαφοροποίηση του μεσεγχύματος της γεννητικής ταινίας κατά την 7^η εβδομάδα της ενδομητρίου ζωής. Μέχρι την 15^η εμβρυική εβδομάδα τα κύτταρα αυτά φτάνουν στο μέγιστο αριθμό και βαθμό διαφοροποίησης. Από την 15^η εβδομάδα ως τον τοκετό παρατηρείται βαθμιαία υποστροφή αυτών των κυττάρων. Τα εμβρυικά κύτταρα Leydig στη βραχεία διάρκεια της ζωής τους παράγουν ανδρογόνα τα οποία είναι απαραίτητα για τη διαφοροποίηση 1) των πόρων του Wolff προς έσω γεννητικά όργανα αρρενος και 2) των έξω γεννητικών οργάνων προς την κατεύθυνση του αρρενος και τη δημιουργία του

φαινοτύπου του άρρενος. Από τον τοκετό έως και την προεφηβική περίοδο τα κύτταρα Leydig παραμένουν στον ορχικό ιστό λειτουργικά ήρεμα. Από το 10^ο έως το 12^ο έτος της ζωής παρατηρείται ενεργοποίηση και εμφάνιση των ώριμων πλέον κυττάρων Leydig. Αυτά αποτελούν μόλις το 3% του συνολικού όγκου των όρχεων, απαντούν μεμονωμένα ή κατά ομάδες και φέρουν χαρακτηριστικά στεροειδοπαραγωγών κυττάρων. Έτσι τα ώριμα κύτταρα διαθέτουν ένα πολύ πλούσιο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, πρωτεϊνικά έγκλειστα (κρύσταλλοι Reinke), άφθονα μιτοχόνδρια, χοληστερόλη, ασκορβικό οξύ και βεβαίως τα απαραίτητα ένζυμα για τη στεροειδογένεση (Saez 1994).

1.4 Η έκκριση της GnRH

Η παλμική έκκριση της GnRH στο πυλαίο υποφυσιακό αγγειακό σύστημα (Neill και συν. 1977) προκαλεί περιοδική έκκριση τόσο ανοσοδραστικής όσο και βιοδραστικής LH (Dufau και συν. 1983). Στους ενήλικες άνδρες, οι εκκριτικές ώσεις της LH συμβαίνουν με συχνότητα 8 έως 14 το εικοσιτετράωρο και ποικίλλουν σε μέγεθος. Η κατά ώσεις έκκριση της FSH συμβαδίζει χρονικά με εκείνη της LH αλλά είναι μικρότερη σε μέγεθος (Veldhuis και συν. 1987). Όλα τα πειραματικά δεδομένα μέχρι σήμερα καταδεικνύουν ότι κάθε αιχμή της LH προκαλείται από μία παλμική έκκριση της GnRH (Concannon 1993, Irvine & Alexander 1994). Η συχνότητα των παλμών της GnRH και το εύρος των εκκριτικών της επεισοδίων καθορίζουν τον τύπο της έκκρισης των γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Η GnRH είναι ο μοναδικός εκκριτικός παράγοντας και για τις δύο γοναδοτροπίνες. Η τροποποίηση όμως της συχνότητάς της καταλήγει σε επιλεκτική απελευθέρωση είτε της FSH είτε της LH. Δεν έχει αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα τι είναι αυτό που καθορίζει την παλμική φύση της έκκρισης της GnRH. Η γεννήτρια αυτή βρίσκεται συνεχώς υπό την τονική αναστολή των περιφερικών στεροειδών. Η γοναδεκτομή έχει ως αποτέλεσμα την άμεση αύξηση της συχνότητας και του εύρους της έκκρισης των γοναδοτροπινών.

1.5 Μηχανισμός δράσης της GnRH

Η GnRH δρα διαμέσου σύνδεσης με υψηλής συγγένειας υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων της κυτταροπλασματικής μεμβράνης που

συνδέονται με G πρωτεΐνες. Στη ίδια ομάδα ανήκουν και οι υποδοχείς των ορμονών LH, FSH και TSH.

Ύστερα από την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα ακολουθεί ο σχηματισμός ενός συμπλέγματος ορμόνης-υποδοχέα, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αλληλεπίδραση με την Gp πρωτεΐνη, την υδρόλυση της φωσφοϊνοσιτόλης και την παραγωγή διακυλογλυκερόλης και τριφωσφορικής ινοσιτόλης. Στη συνέχεια κινητοποιείται το ασβέστιο από τις ενδοκυττάρια αποθήκες και παράλληλα εισρέει εξωκυττάριο ασβέστιο μέσα στα κύτταρα (Hawes & Conn 1993). Η διακυλογλυκερόλη και το ασβέστιο ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), προκαλώντας φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών και ενεργοποίηση των διαύλων ασβεστίου. Η αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου οδηγεί σε άμεση απελευθέρωση των γοναδοτροπινών με εξωκυττάρωση (άμεση δράση) αλλά και περαιτέρω σύνθεση και έκκρισή τους (μακροπρόθεσμη δράση της GnRH). Η ποσότητα της LH και της FSH, που απελευθερώνεται ως απάντηση στην GnRH, εξαρτάται από την ηλικία και το ορμονικό περιβάλλον.

1.6 Οι γοναδοτροπίνες

Οι γοναδοτροπίνες είναι οι κύριες υποφυσιακές ορμόνες που ελέγχουν την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη λειτουργία των γονάδων. Οι ορμόνες αυτές (ωχρινοτρόπος ή LH και ωοθυλακιότροπος ή FSH), ονομάστηκαν με βάση την δράση τους στις ωοθήκες, πριν ακόμη αναγνωριστεί ο ρόλος τους στην ορχική λειτουργία. Η LH και η FSH εκκρίνονται από τα ίδια βασεόφιλα κύτταρα της υπόφυσης. Η LH και FSH, όπως και η TSH και η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), είναι γλυκοπρωτεΐνες που συντίθενται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες, ονομαζόμενες α και β. Οι α-υποομάδες και των τεσσάρων ορμονών είναι όμοιες. Τα διαφορετικά ανοσολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των ορμονών καθορίζονται από τις β-υποομάδες, οι οποίες προσδίδουν την ειδικότητα της βιολογικής τους δράσης (Vaitukaitis και συν. 1976). Και οι δύο υποομάδες είναι απαραίτητες για την πλήρη βιολογική δραστηριότητα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της FSH είναι δύο ώρες και της LH είναι 20 λεπτά. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο γοναδοτροπίνες εκκρίνονται ταυτόχρονα από την υπόφυση μετά από την ώση της GnRH, η LH φαίνεται να εκκρίνεται με συχνότερα εκκριτικά επεισόδια σε σχέση με την FSH (McNeilly και συν. 2003).

1.6.1 Έκκριση των γοναδοτροπινών

Ύστερα από τη σύνθεσή τους οι γοναδοτροπίνες αποθηκεύονται σε διαφορετικά εκκριτικά οργανίδια και είναι έτοιμες για την απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία, εφόσον διεγερθούν από την GnRH. Μικρές ποσότητές τους όμως δεν αποθηκεύονται στα οργανίδια αυτά και κατά συνέπεια απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό παρατηρείται πιο έντονα στην FSH. Η αποθήκευση των γοναδοτροπινών σε διαφορετικά οργανίδια και η κλίση τους να εκκρίνονται είτε άμεσα είτε ύστερα από διέγερση από την GnRH είναι οι κύριοι λόγοι που εξηγούν γιατί το ίδιο ερέθισμα από την GnRH προκαλεί επιλεκτικά την απελευθέρωση μίας από τις δύο γοναδοτροπίνες.

1.6.2 Μηχανισμός δράσης των γοναδοτροπινών

Οι γοναδοτροπίνες ασκούν τη δράση τους μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων (Heitman & Ijzerman 2008). Μετά τη δέσμευση με τις γοναδοτροπίνες ο υποδοχέας υφίσταται δομικές αλλαγές που οδηγούν σε ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών, παραγωγή c-AMP και ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A. Οι γοναδοτροπίνες δρουν κυρίως μέσω της διέγερσης του ενδοκυττάριου c-AMP, αν και έχει αναφερθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη εισροή ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα στόχους (Griffin & Wilson 2008). Στους όρχεις, η σύνδεση της LH με τον υποδοχέα της οδηγεί σε διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης και σχηματισμό c-AMP, το οποίο συνδέεται στην ρυθμιστική υποομάδα της πρωτεϊνικής κινάσης και προκαλεί αποδέσμευση αυτής (της ρυθμιστικής υποομάδας) και την ενεργοποίηση της καταλυτικής υποομάδας. Η ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση, με τη σειρά της, διεγείρει την σύνθεση των ενζύμων που συμμετέχουν στην βιοσύνθεση της τεστοστερόνης (Payne και συν. 1985). Το σήμα τερματίζεται με ενδοκύττωση και διάσπαση του συμπλέγματος LH-υποδοχέα (LaPolt και συν. 1991).

Στον ακέραιο όρχι και σε καλλιέργειες κυττάρων Leydig, ο αριθμός των υποδοχέων της LH ελαττώνεται μετά από χορήγηση LH ή hCG (LaPolt και συν. 1991). Η ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων είναι δόσοεξαρτώμενη, φτάνει στο ναδίρ 24 ώρες μετά τη χορήγηση της LH, παρακολουθώντας τη μείωση του mRNA του υποδοχέα της LH και επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα σε διάστημα αρκετών ημερών (LaPolt και συν. 1991). Αυτή η «μειορύθμιση» (down regulation) του αριθμού των υποδοχέων ευθύνεται κατά κύριο λόγο για την ελαττωμένη παραγωγή τεστοστερόνης (απευαισθητοποίηση) σε σύντομη επόμενη χορήγηση LH. Η

απευαισθητοποίηση φαίνεται να οφείλεται εν μέρει στην αναστολή κάποιου μηχανισμού σε επίπεδο μετά τους υποδοχείς, γιατί το c-AMP είναι αναποτελεσματικό στην αναστροφή της απευαισθητοποίησης (West & Cooke 1992). Όποιος και αν είναι ο μηχανισμός, η ελαττωμένη εκκριτική ανταπόκριση των κυττάρων Leydig μετά από χορήγηση LH είναι μία βασική συνιστώσα της ρύθμισης της παραγωγής της τεστοστερόνης.

Ο τόπος δράσης της FSH είναι η μεμβράνη των κυττάρων Sertoli, όπου η ορμόνη συνδέεται στον υποδοχέα της— που είναι, επίσης μέλος της ομάδας των υποδοχέων που συζεύγνυνται με G πρωτεΐνη (Wahlstrom και συν. 1983). Ο δεύτερος αγγελιοφόρος είναι το c-AMP, το οποίο σχετίζεται με την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης και τη διέγερση της σύνθεσης πρωτεϊνών μεταξύ των οποίων η πρωτεΐνη που δεσμεύει τα ανδρογόνα (ABP-androgen binding protein) και η αρωματάση, που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη (Means και συν. 1976). Η FSH επηρεάζει έμμεσα τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων, προκαλώντας ωρίμανση των κυττάρων Leydig κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, πιθανώς μέσω της απελευθέρωσης παραγόντων από τα κύτταρα Sertoli που ενεργούν παρακρινικά (Levalle και συν. 1998).

1.6.3 Αρνητική Παλίνδρομη Ρύθμιση της έκκρισης της GnRH και των γοναδοτροπινών

Στον άνδρα η κύρια ορμόνη που ελέγχει την έκκριση της GnRH είναι η τεστοστερόνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση των γοναδοτροπινών μέσω αρνητικού μηχανισμού παλίνδρομης ρύθμισης τόσο σε υποθαλαμικό όσο και σε υποφυσιακό επίπεδο. Η τεστοστερόνη μπορεί να δράσει είτε από μόνη της είτε μετά από μετατροπή της σε διυδροτεστοστερόνη ή οιστραδιόλη. Η τεστοστερόνη και η διυδροτεστοστερόνη δρουν κυρίως στον **υποθάλαμο**, ελαττώνοντας τη συχνότητα της παλμικής έκκρισης της GnRH, ενώ τα οιστρογόνα καταστέλλουν την έκκριση των γοναδοτροπινών, μειώνοντας το εύρος των αιχμών των γοναδοτροπινών στην **υπόφυση** και ελαττώνοντας την απάντησή τους στη GnRH (Kocsah 2000). Πιστεύεται ότι η τεστοστερόνη ασκεί την ανασταλτική της δράση μετατρεπόμενη σε οιστραδιόλη στον υποθάλαμο και την υπόφυση, αλλά οι δύο ορμόνες θεωρούνται ότι δρουν ανεξάρτητα στο ΚΝΣ (Santen 1975, Smith και συν. 1994, Morishima και συν. 1995). Πειράματα σε πιθήκους (Plant & Dubey 1984) έχουν δείξει ότι η έκκριση της LH ρυθμίζεται με αρνητική παλίνδρομη δράση των στεροειδών των γονάδων στο

επίπεδο του υποθαλάμου. Η τεστοστερόνη φαίνεται να ασκεί, επίσης, αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της LH ενεργώντας απευθείας στο επίπεδο της υπόφυσης. Σε άνδρες με ανεπάρκεια GnRH στους οποίους χορηγούνταν κατά ώσεις GnRH, η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης, προκάλεσε σημαντική ελάττωση στα μέσα επίπεδα της LH και στο ύψος των κυμάτων έκκρισής της (Sheckter και συν. 1989).

Η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της έκκρισης της FSH περιλαμβάνει πεπτίδια και στεροειδείς ορμόνες των όρχεων. Οι συγκεντρώσεις στον ορό της FSH αυξάνουν σε αναλογία με την απώλεια του σπερματικού επιθηλίου των όρχεων ενώ τα επίπεδα της LH παρουσιάζουν μικρή μεταβολή. Αρνητική επίδραση στην έκκριση της FSH ασκεί η ινχιμπίνη (ή ανασταλίνη), ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli. Η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη επηρεάζουν επίσης την έκκριση της FSH (Sherins και συν. 1982). Αν και η συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό των ανδρών είναι σχετικά χαμηλή συγκριτικά με τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης, η ορμόνη αυτή είναι πολύ ισχυρότερος αναστολέας της έκκρισης της LH και της FSH (περίπου κατά 1000 φορές) (Griffin & Wilson 2008). Τα ενδογενή οπιοειδή συμμετέχουν στην αρνητική παλίνδρομη δράση των ανδρογόνων και των οιστρογόνων παρεμβαίνοντας στην ρύθμιση της παλμικής έκκρισης της LH. Η υπερπρολακτιναιμία καταστέλλει επίσης την έκκριση της LH, πιθανώς λόγω αναστολής της παλμικής έκκρισης της GnRH (Nieschlag & Behre 1998).

Εικόνα 2. Ρύθμιση της έκκρισης των γοναδοτροπινών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ

2.1 Γενικά

Τα ανδρογόνα είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και τη λειτουργία των όρχεων, την ωρίμανση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου, τη διάθεση για σεξουαλική επαφή και την διέγερση της σπερματογένεσης. Οι δράσεις των ανδρογόνων εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες, όπως ο αριθμός των μορίων των ανδρογόνων, η κατανομή των ανδρογόνων και των μεταβολιτών τους μέσα στα κύτταρα, η αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα των ανδρογόνων και η ενεργοποίησή του. Στον άνδρα η τεστοστερόνη είναι το πιο άφθονο και το πιο σημαντικό ανδρογόνο. Ποσοστό μεγαλύτερο από 95% των ανδρογόνων στον οργανισμό προέρχονται από τους όρχεις, οι οποίοι συνθέτουν 4-7 mg ημερησίως. Το υπόλοιπο ποσοστό προέρχεται από την επινεφριδιακή σύνθεση των ανδρογόνων. Ο τρόπος σύνθεσης των ανδρογόνων στους όρχεις είναι τα κύτταρα Leydig. Η πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων, όπως και όλων των στεροειδικών ορμονών είναι η χοληστερόλη. Η σύνθεση και η έκκριση των ανδρογόνων βρίσκονται κάτω από την ρύθμιση της LH. Από τη στιγμή που τα κύτταρα Leydig δεν μπορούν να αποθηκεύσουν ανδρογόνα, η de novo βιοσύνθεσή τους λαμβάνει χώρα συνεχώς. Η αρχική ουσία για τη σύνθεση των ανδρογόνων είναι η χοληστερόλη. Η χοληστερόλη μπορεί είτε να ενσωματωθεί στα κύτταρα με ενδοκύττωση, από τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες ή να σχηματιστεί de novo μέσα στα κύτταρα Leydig από το ακέτυλο-συνένζυμο-A.

Η χοληστερόλη, προέρχεται εν μέρει από τις κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες και εν μέρει από την τοπική σύνθεση χοληστερόλης (Saez 1994). Η εστεροποιημένη χοληστερόλη χρησιμεύει σαν μία παρακαταθήκη (πηγή) υποστρώματος για την σύνθεση της τεστοστερόνης. Μετά την υδρόλυση των εστέρων χοληστερόλης, η ελεύθερη χοληστερόλη μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια, όπου λαμβάνει χώρα η αρχική αντίδραση στην οδό βιοσύνθεσης της τεστοστερόνης, δηλαδή η απόσπαση της πλαγίας αλύσου της χοληστερόλης και ο σχηματισμός της πρεγνενολόνης (Stocco & Clark 1996). Η σύνθεση της τεστοστερόνης πραγματοποιείται σε 5 διαφορετικά στάδια. Τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στην παραπάνω διαδικασία είναι το P450_{scc}, η 3β-υδροξυστεροειδική δευδρογενάση (3β-HSD), η 17^α- υδροξυλάση, η 17,20-λυσίαση, η 17β-υδοξυστεροειδική δευδρογενάση (17β-HSD) και η P450_{arom} (αρωματάση). Για πολλά χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι η μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη ήταν το σημείο κλειδί στη σύνθεση της

τεστοστερόνης. Η παραπάνω άποψη δεν ισχύει σήμερα γιατί είναι ξεκάθαρο ότι μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 30 Kda διαδραματίζει κριτικό ρόλο στη στεροειδογένεση. Η ρυθμιστική αυτή πρωτεΐνη είναι η στεροειδογενετική οξεία ρυθμιστική πρωτεΐνη (steroidogenic acute regulatory protein- StAR), η οποία μεσολαβεί στη μεταφορά της χοληστερόλης προς την εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων (Griffin & Wilson 2008).

Μετά την παραγωγή της πρεγνενολόνης η στεροειδογένεση ακολουθεί δύο οδούς: την οδό Δ4 και την οδό Δ5.

Δ4 οδός

Χοληστερόλη → Δ5 πρεγνενολόνη → προγεστερόνη → 17 OH προγεστερόνη → Δ4 ανδροστενδιόνη → τεστοστερόνη.

Δ5 οδός

Χοληστερόλη → Δ5 πρεγνενολόνη → 17 υδροξυ Δ5 πρεγνενολόνη → Δεϋδροεπιανδροστερόνη → τεστοστερόνη (εικ 3).

Εικόνα 3. Οι οδοί της στεροειδογένεσης

Η τεστοστερόνη είναι το κύριο παράγωγο των όρχεων, συγκριτικά με την 5^α-διυδροτεστοστερόνη (DHT), την ανδροστερόνη, την ανδροστενδιόνη, την 17-υδροξυπρογεστερόνη, την προγεστερόνη και την πρεγνενολόνη. Η δράση της ανδροστερόνης, της προγεστερόνης και της πρεγνενολόνης στους όρχεις δεν έχει διευκρινιστεί. Η μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT γίνεται κυρίως στα όργανα στόχους (προστάτης, δέρμα κτλ) και η ανδροστενδιόνη είναι απαραίτητη ως πρόδρομη μορφή για την εξωορχική παραγωγή των οιστρογόνων. Από το σύνολο της τεστοστερόνης που παράγεται, μόνο μικρή ποσότητα αποθηκεύεται στους όρχεις (250 μg), ενώ το μεγαλύτερο μέρος διοχετεύεται στην κυκλοφορία μέσω της σπερματικής φλέβας (Griffin & Wilson 2008).

Η λειτουργία των κυττάρων Leydig βρίσκεται επίσης κάτω από παρακρινικό έλεγχο. Ο IGF-I προάγει την παραγωγή της τεστοστερόνης σε κύτταρα Leydig ποντικών, ενώ ο TGF-β, ο TGF-α, ο EGF και ο FGF ενδέχεται να ασκούν παρακρινική δράση σε καλλιέργειες κυττάρων Leydig. Η ιντερλευκίνη- 1, η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH), η αργινίνη- βαζοπρεσσίνη και η αγγειοτενσίνη-II αναστέλλουν τη σύνθεση της τεστοστερόνης ενώ ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) έχει ποικίλα αποτελέσματα (Griffin & Wilson 2008).

Το μεγαλύτερο ποσοστό της ημερήσιας παραγωγής τεστοστερόνης εισέρχεται στην κυκλοφορία και φτάνει στα κύτταρα στόχους (ενδοκρινική δράση). Εξίσου σημαντική είναι όμως και η παρακρινική δράση της τεστοστερόνης μέσα στον ίδιο τον όρχι, όπου συναντάται σε μεγαλύτερες πυκνότητες απ' ότι στο πλάσμα, δράση απαραίτητη για τη σπερματογένεση. Εκτός της τεστοστερόνης τα κύτταρα Leydig παράγουν και εκκρίνουν και άλλα στεροειδή όπως οιστρογόνα, 17-OH προγεστερόνη, αλλά και ενδιάμεσα στεροειδή όπως η Δ4- ανδροστενδιόνη.

Οιστρογόνα: Η παρουσία της αρωματάσης στα κύτταρα Leydig επιτρέπει τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη και της Δ4-ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη. Η ημερήσια παραγωγή οιστρογόνων από τους όρχεις είναι 10-15 μg και αυτό αποτελεί το 20% της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης. Το υπόλοιπο 80% προέρχεται από περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης υπό την επίδραση της αρωματάσης. Η οιστραδιόλη, που παράγεται τοπικά στον υποθάλαμο και την υπόφυση ασκεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στην έκκριση της GnRH και κατά συνέπεια και των γοναδοτροπινών.

17-υδροξυπρογεστερόνη: ποσοτικά είναι το δεύτερο μετά την τεστοστερόνη στεροειδές που παράγεται από τους όρχεις. Ο ρόλος της μέχρι στιγμής παραμένει

αδιευκρίνιστος καθώς δε φαίνεται να παίζει ρόλο ούτε στη διαμόρφωση των γεννητικών οργάνων ούτε στο feedback των γοναδοτροπινών.

Δ4-ανδροστενδιόνη: Στη γυναίκα η Δ4-ανδροστενδιόνη είναι η κύρια πρόδρομος ορμόνη της τεστοστερόνης, στον άνδρα όμως μόνο το 10% της ολικής τεστοστερόνης προέρχεται από την Δ4-ανδροστενδιόνη.

Διυδροτεστοστερόνη: Είναι ο βιολογικά δραστικός μεταβολίτης της τεστοστερόνης. Η μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη γίνεται μέσα στα κύτταρα στόχους με τη δράση του ενζύμου 5^α-αναγωγάση. Ένα ελάχιστο ποσό διυδροτεστοστερόνης παράγεται μέσα στους όρχεις από τα κύτταρα Leydig αλλά και από τα κύτταρα Sertoli (Griffin & Wilson 2008).

2.2 Μεταφορά και μεταβολισμός της τεστοστερόνης

Η πυκνότητα της ολικής τεστοστερόνης στο πλάσμα είναι 300-1200 ng/100ml. Από αυτά μόνο το 1-3% κυκλοφορεί ελεύθερο και αποτελεί το βιολογικά δραστικό κλάσμα της ορμόνης. Το υπόλοιπο 97-99% είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και συνεπώς ανενεργό. Το 50% του ανενεργού κλάσματος είναι συνδεδεμένο με την SHBG, μία β-σφαιρίνη με πολύ μεγάλη χημική συγγένεια προς την τεστοστερόνη και την διυδροτεστοστερόνη. Το υπόλοιπο 43% είναι συνδεδεμένο πολύ χαλαρά με λευκωματίνη. Από αυτό το τελευταίο κλάσμα η τεστοστερόνη αποδεσμεύεται πολύ εύκολα και εισέρχεται στα κύτταρα στόχους.

Η τεστοστερόνη που υπάρχει στην κυκλοφορία μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και σε ιστούς οι οποίοι διαθέτουν ένζυμα κατάλληλα για τον μεταβολισμό της. Το ήπαρ έχει ακόμα την ικανότητα να παράγει μικρές ποσότητες τεστοστερόνης από τη μετατροπή άλλων ανδρογόνων και κυρίως της Δ4-ανδροστενδιόνης. Ο μεταβολισμός της τεστοστερόνης ακολουθεί τις εξής οδούς: 1. τη μετατροπή σε Δ4-ανδροστενδιόνη 2. τη μετατροπή σε γλυκουρονική τεστοστερόνη 3. τη μετατροπή σε ανδροστερόνη και ετιοχολανολόνη. Όλοι αυτοί οι μεταβολίτες έχουν ήπια ή καμία ανδρογόνο δράση, συνδέονται δε με θειικό ή γλυκουρονικό οξύ και αποβάλλονται από τα ούρα. Ένα μικρό μέρος της τεστοστερόνης εκκρίνεται στη χολή αλλά επαναρροφάται από το έντερο και εισέρχεται εκ νέου στην κυκλοφορία. Η εξωγενώς χορηγούμενη τεστοστερόνη αποβάλλεται εξ ολοκλήρου από τα ούρα μέσα σε διάστημα 5 ημερών.

2.3 Μηχανισμοί δράσης των στεροειδών ορμονών

2.3.1 Γενωμικές δράσεις

Οι στεροειδείς ορμόνες δρουν στους ιστούς στόχος με ένα μηχανισμό που μπορεί να συνοψισθεί στα ακόλουθα βήματα:

- 1) το ελεύθερο στεροειδές εισέρχεται στο κύτταρο στόχο με παθητική διάχυση διαμέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, περνά την πυρηνική μεμβράνη (στην περίπτωση των πυρηνικών υποδοχέων) και συνδέεται με τον υποδοχέα με υψηλή συγγένεια.
- 2) το σύμπλοκο στεροειδούς-υποδοχέα υφίσταται ενεργοποίηση, μια διαδικασία που περιλαμβάνει προσαρμοστικές αλλαγές της τριτοταγούς και τεταρτοταγούς δομής και ενεργοποιεί τον υποδοχέα για να συνδεθεί με επιλεγμένες περιοχές της χρωματίνης
- 3) το ενεργοποιημένο σύμπλοκο στεροειδούς- υποδοχέα αλληλεπιδρά με συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA, που καλούνται στοιχεία ανταπόκρισης στο στεροειδές, που συνήθως εντοπίζονται απέναντι (αντίθετα; upstream) από τα γονίδια τα οποία απαντούν στη δράση των στεροειδών ορμονών.
- 4) το ενεργοποιημένο σύμπλοκο στεροειδούς- υποδοχέα δρα σαν μεταγραφικός παράγοντας, ρυθμίζοντας τη σύνθεση συγκεκριμένων mRNA και πρωτεϊνών, που είναι με τη σειρά τους υπεύθυνα για την τελική δράση της ορμόνης (Griffin & Wilson 2008).

2.3.2 Μη γενωμικές δράσεις

Ένας μεγάλος αριθμός πειραματικών δεδομένων που αντλήθηκαν από διάφορα κυτταρικά συστήματα (Cato και συν. 2002, Edwards 2005, Mendelsohn & Karas 2005, Segars & Driggers 2002, Turgeon και συν. 2006) υποδηλώνουν την ύπαρξη δράσεων των στεροειδών που δεν μπορούν να εξηγηθούν από το κλασσικό μοντέλο της δράσης του στεροειδούς στο επίπεδο του DNA. Οι δράσεις αυτές μπορούν καλύτερα να εξηγηθούν με την ύπαρξη υποδοχέων των στεροειδών στο επίπεδο της κυτταρικής επιφάνειας που παράγουν σήματα και καλούνται μη κλασσικές, μη γενωμικές στεροειδικές δράσεις. Σε αντίθεση με τις γενωμικές δράσεις, οι μη γενωμικές απαιτούν τη συνεχή παρουσία της ορμόνης και η γονιδιακή μεταγραφή δεν εμπλέκεται άμεσα.

Μελέτες παρέχουν ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα επηρεάζουν άμεσα την ρευστότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, σε

μικρομοριακές συγκεντρώσεις. Μελέτες στο ΚΝΣ και στο αγγειακό σύστημα ανέδειξαν την ικανότητα των στεροειδών να αλληλεπιδρούν με μη πυρηνικούς υποδοχείς όπως είναι οι αντλίες ιόντων και οι υποδοχείς που συζεύγνυνται με G-πρωτεΐνες. Σε αυτά τα συστήματα, οι επιδράσεις είναι μη αναστρέψιμες από ανταγωνιστές.

Γενικά, οι μη γενωμικές δράσεις των στεροειδών έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- 1) Είναι πολύ ταχείες (από δευτερόλεπτα μέχρι λεπτά)
- 2) Μπορούν να παρατηρηθούν ακόμα και σε υψηλής διαφοροποίησης κύτταρα που δεν πραγματοποιούν πρωτεϊνσύνθεση ούτε συνθέτουν mRNA (π.χ. σπερματοζωάρια) ή από κυτταρικούς κλώνους που στερούνται πυρηνικών υποδοχέων των στεροειδών
- 3) Μπορούν να προκληθούν ακόμη και από στεροειδή συνδεδεμένα με υψηλού μοριακού βάρους ουσίες που δεν μπορούν να περάσουν διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και δεν εισέρχονται στο κύτταρο
- 4) Δεν μπλοκάρονται από αναστολείς της σύνθεσης mRNA ή της πρωτεϊνσύνθεσης
- 5) Μπορεί να μην μπλοκάρονται από ανταγωνιστές των κλασσικών γενωμικών υποδοχέων των στεροειδών (εκτός αν αυτοί οι ανταγωνιστές δρουν με συσχετιζόμενα δομικά τμήματα σύνδεσης του στεροειδούς που είναι κοινά τόσο στους γενωμικούς όσο και στους μη γενωμικούς στεροειδικούς υποδοχείς)
- 6) Δεν είναι υψηλής ειδικότητας, αφού στεροειδή με παρόμοια αλλά όχι πανομοιότυπη χημική δομή μπορούν να επιδεικνύουν ποικίλους βαθμούς ισχύος στην άσκηση της δράσης τους.

2.4 Μηχανισμοί δράσης των ανδρογόνων

Τα ανδρογόνα μεταφέρονται στους ιστούς στόχος κυρίως συνδεδεμένα με πρωτεΐνες-μεταφοράς, από τις οποίες αποσυνδέονται και διαχέονται στα κύτταρα στόχος. Αν και τα ανδρογόνα, όπως προαναφέρθηκε, ασκούν τόσο γενωμικές (άμεσες) όσο και μη γενωμικές (έμμεσες) δράσεις, θεωρήθηκε ότι η πλειοψηφία των δράσεών τους επιτυγχάνεται με άμεση ενεργοποίηση της μεταγραφής του DNA μέσω αλληλεπιδράσεων με ενδοκυττάριους ανδρογονικούς υποδοχείς υψηλής συγγένειας (Griffin & Wilson 2008).

Στα κύτταρα στόχους η 5^α-αναγωγή καταλύει την μετατροπή της τεστοστερόνης και της Δ4-ανδροστενδιόνης σε διυδροτεστοστερόνη. Όπως όλες οι

στεροειδείς ορμόνες, έτσι και η τεστοστερόνη εισέρχεται στα κύτταρα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Η τεστοστερόνη πιστεύεται ότι εισέρχεται στα κύτταρα με παθητική διάχυση. Μέσα στα κύτταρα που εκφράζουν την 5α-αναγωγάση η τεστοστερόνη μπορεί να μετατραπεί σε διυδροτεστοστερόνη. Τεστοστερόνη και διυδροτεστοστερόνη συνδέονται στον ίδιο, υψηλής συγγένειας, υποδοχέα των ανδρογόνων, και το σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα προσκολλάται σε στοιχεία ανταπόκρισης στην ορμόνη (hormone response elements) του DNA για να εξασκήσει την βιολογική του δράση (Griffin & Wilson 2008). Από τον θεωρούμενο μεγάλο αριθμό περιοχών υποδοχής του DNA, μόνο λίγες έχουν αναγνωριστεί και οι παράγοντες που καθορίζουν την ειδικότητα της ορμονικής ανταπόκρισης είναι ελάχιστα κατανοητοί (Scheller και συν. 1998) (πίνακας 1.)

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της αλληλουχίας βάσεων ως προς την ανταπόκριση στα ανδρογόνα

Στοιχεία ανταπόκρισης στα ανδρογόνα	Αλληλουχία	Βιβλιογραφική αναφορά
Υψηλή συγγένεια- μη ειδική		
GRE177	GTTACA AAC TGTTCT	Beato <i>et al.</i> 1989
C3(1) ARE	AGTACT TGA TGTTCT	Claessens <i>et al.</i> 1989
GRE2 TAT	TGTACA GGA TGTTCT	Beato <i>et al.</i> 1989
PSA ARE1	AGCACT TGC TGTTCT	Reigman <i>et al.</i> 1991
SLP-HRE-3	GAAACA GCC TGTTCT	Loren <i>et al.</i> 1988
Υψηλή συγγένεια, ειδική για τον ΑΥ		
PB-ARE-2	GGTTCG TGG AGTACT	Rennie <i>et al.</i> 1993
SLP-HRE-2	TGGTCA GCC AGTTCT	Loren <i>et al.</i> 1988
SC ARE 1, 2	GGCTCT TTC AGTTCT	Verrijdt <i>et al.</i> 1999
Χαμηλή συγγένεια, μη ειδική		
PB-ARE-1	ATAGCA TCT TGTTCT	Rennie <i>et al.</i> 1993
MVDP pARE	TGAAGT TCC TGTTCT	Darne <i>et al.</i> 1997
GPX5	ATCCTA TGT TGTTCT	Lareyre <i>et al.</i> 1997
CRP2	AGAAGA AAA TGTACA	Devos <i>et al.</i> 1997
Χαμηλή συγγένεια, ειδική για τον ΑΥ		
SC ARE	AGCAGG CTG TGTCCC	Haelans <i>et al.</i> 1999
Τροποποιημένο από Claessens <i>et al.</i> 2001.		

2.4.1 Στόχοι των στεροειδών του φύλου

Μέχρι πρόσφατα οι ερευνητές υπέθεταν ότι ο στόχος των ορμονών του φύλου ήταν κυρίως τα όργανα αναπαραγωγής: ο μαστός, το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (η μήτρα και οι ωοθήκες) και το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα (όρχεις και επιδιδυμίδα) (Santoro και συν. 1986, Whitcomb & Crowley 1993). Τα οστά

αναγνωρίστηκαν σαν όργανα-στόχος των στεροειδών του φύλου με βάση δεδομένα που έδειχναν ότι η εκτομή των γονάδων και των δύο φύλων είχε σαν συνέπεια την οστεοπόρωση και ότι η ορμονική υποκατάσταση αποκατέστησε την δομή και λειτουργία του οστού (Lindsay 2004). Μία μακροσκελής λίστα στόχων των φυλετικών στεροειδών προέκυψε, όταν οι ερευνητές μελέτησαν τον φαινότυπο των μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους και γενετικά τροποποιημένα πειραματικά μοντέλα ποντικών. Έλλειψη αρωματάσης ή αποκλεισμός του οιστρογονικού, προγεστερονικού ή ανδρογονικού υποδοχέα στα ποντίκια αποκάλυψε την παρουσία διαταραχών σε ιστούς συστημάτων ευαίσθητων στη δράση των στεροειδών του φύλου (Hewitt & Korach 2003, Matsumoto και συν. 2005). Στα συστήματα αυτά περιλαμβάνονται το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ανοσοποιητικό, το δέρμα, οι νεφροί και οι πνεύμονες (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Ιστοί-στόχοι των ορμονών του φύλου

αναπαραγωγικό σύστημα άρρενος
αναπαραγωγικό σύστημα θήλεος
μαστός
οστά
αγγειακό σύστημα
κεντρικό νευρικό σύστημα
ανοσοποιητικό σύστημα
νεφροί
δέρμα
πνεύμονες

2.4.2 Βιολογικές δράσεις των ανδρογόνων

Η τεστοστερόνη και τα υπόλοιπα ανδρογόνα δρουν σε όλα τα κύτταρα του σώματος και ασκούν αναβολική δράση. Η κύρια δράση, βεβαίως, της τεστοστερόνης αφορά στο γεννητικό σύστημα. Μεταξύ 7^{ης} και 8^{ης} εβδομάδας της ενδομήτριας ζωής αρχίζει η έκκριση της τεστοστερόνης από τα εμβρυικά κύτταρα Leydig και είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση: α) των πόρων του Wolff προς έσω γεννητικά όργανα άρρενος β) των έξω γεννητικών οργάνων του εμβρύου προς την κατεύθυνση του άρρενος. Στην ήβη η τεστοστερόνη και η διυδροτεστοστερόνη είναι απαραίτητες για την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του άρρενος φύλου, δηλαδή την ανάπτυξη του πέους, την αύξηση της μελάγχρωσής του, την ανάπτυξη του

οσχέου, την αύξηση της ρυτίδωσής του και την ανάπτυξη των επικουρικών γεννητικών αδένων δηλαδή του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων. Από τη δράση της διυδροτεστοστερόνης εξαρτάται η εμφάνιση της ορμονοεξαρτώμενης τρίχωσης του εφηβαίου, της μασχάλης, του προσώπου και των άκρων. Η ίδια ορμόνη διεγείρει την έκκριση των σμηγματογόνων αδένων καθώς και των ολοκρινών αδένων της μασχάλης και του εφηβαίου. Έτσι στην εφηβεία εμφανίζεται η λιπαρότητα του δέρματος, η ακμή, η σμηγματόρροια και η χαρακτηριστική οσμή της μασχάλης και των γεννητικών οργάνων (Griffin & Wilson 2008).

2.4.2.1 Δράση στο μυοσκελετικό σύστημα

Η τεστοστερόνη προκαλεί την αύξηση της μυικής μάζας και την ανάπτυξη του μυικού συστήματος, ενώ ελαττώνει το υποδόριο λίπος και προκαλεί τη χαρακτηριστική κατανομή του. Η δράση στα οστά περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των συζευκτικών χόνδρων, την οστεοποίηση τους και την σύγκλειση αυτών. Όσον αφορά στον οστικό μεταβολισμό, η οστική απορρόφηση αναστέλλεται μόνο από τα οιστρογόνα ενώ η οστική παραγωγή προάγεται τόσο από τα οιστρογόνα όσο και από την τεστοστερόνη. Η τεστοστερόνη ασκεί ιδιαίτερη δράση στα ανατομικά στοιχεία του λάρυγγα με αποτέλεσμα τη χαρακτηριστική του μορφολογία και αύξηση του βράγχους φωνής στην εφηβεία.

2.4.2.2 Λιπιδαιμικό προφίλ

Τα ανδρογόνα φαίνεται ότι ελαττώνουν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), ενώ αυξάνουν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), καθώς και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στον ορό (Bagatell και συν. 1992). Σε αντίθεση όμως με τα ανωτέρω, η χορήγηση τεστοστερόνης σε φυσιολογικά άτομα συνοδεύτηκε από αύξηση της HDL. (Wu & Eckardstein 2003). Τα αντιφατικά δεδομένα της βιβλιογραφίας για τη δράση των ανδρογόνων στα λιπίδια, μάλλον ερμηνεύονται από τη μελέτη τους σε φυσιολογικά ή υπογοναδικά άτομα.

2.4.2.3 Επίδραση στην αιμοποίηση

Τα ανδρογόνα αυξάνουν τον αριθμό και τη μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέσω δύο μηχανισμών: (α) διεγείρουν τη σύνθεση της ερυθροποιητίνης στο νεφρό και (β) επιδρούν άμεσα στους ερυθροβλάστες του μυελού των οστών, αυξάνοντας

την παραγωγή τους (Besa 1994). Επιπλέον, τα ανδρογόνα επηρεάζουν την αιμοστατική λειτουργία του οργανισμού με διάφορους τρόπους. Συγκεκριμένα, φαίνεται να αυξάνουν τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, ευνοώντας τη θρομβογένεση, ενώ, αντίθετα, αυξάνουν τη σύνθεση της αντιθρομβίνης III και της πρωτεΐνης C και ελαττώνουν τα επίπεδα ινωδογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), με αποτέλεσμα να ενισχύουν τις αντιπηκτικές ιδιότητες του αίματος και την ινωδόλυση (Kluft και συν. 1984).

2.5 Μη γενωμικές δράσεις των ανδρογόνων

Πλέον θεωρείται ότι τα ανδρογόνα μπορούν να δρουν ως διαμεσολαβητές των δευτερογενών μεταγραφικών παραγόντων, ότι μπορούν να δρουν στη ρύθμιση των αυτοκρινών και παρακρινών διαμεσολαβητών της γονιδιακής έκφρασης ή ότι μπορεί να επηρεάζουν την έκκριση άλλων ορμονών που διαμεσολαβούν την ανδρογονική δράση σε απομακρυσμένους ιστούς. Ορισμένες από τις μη γενωμικές, εξαρτώμενες από τον υποδοχέα δράσεις των ανδρογόνων περιλαμβάνουν:

- την αύξηση τόσο του ηπατική προέλευσης όσο και του τοπικά παραγόμενου IGF-I και IGF-I mRNA (Griffin & Wilson 2008).
- την εκτόπιση των γλυκοκορτικοειδών από τον υποδοχέα τους (υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών) και την παρέμβαση στη σύνδεση των γλυκοκορτικοειδών με τα στοιχεία γλυκοκορτικοειδικής απάντησης.
- την απελευθέρωση διαφόρων αυτοκρινών αυξητικών παραγόντων, όπως του προκαλούμενου από τα ανδρογόνα αυξητικού παράγοντα, του προερχόμενου από το σβάννωμα αυξητικού παράγοντα, του αυξητικού παράγοντα των κερατινοκυττάρων και του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών
- τη διαμεμβρανική μεταφορά του εξωκυτταρίου ασβεστίου (Foradori και συν. 2008).
- την ενεργοποίηση του εξωκυτταρίου καταρράκτη κινάσης, μέσω σύνδεσης με μη ταυτοποιημένο εξωκυττάριο υποδοχέα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ο ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

3.1 Ο υποδοχέας των στεροειδών ορμονών

Οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών αποτελούν μία υποομάδα δομικά σχετιζόμενων πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων, που ρυθμίζουν την δράση των στεροειδών ορμονών. Η υποομάδα αυτή περιλαμβάνει τέσσερα ακόμη μέλη: τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (Glucocorticoid Receptor, GR), τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor, MR), τον υποδοχέα των οιστρογόνων (Estrogen Receptors, ER) και τον υποδοχέα της προγεστερόνης (Progesterone Receptors, PR) (Minguell & Sierralta 1975). Συγκριτική δομική και λειτουργική ανάλυση των πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων έχει αποκαλύψει κοινή οργάνωση σε τέσσερα διαφορετικά λειτουργικά τμήματα: ένα αμινοτελικό τμήμα, ένα τμήμα σύνδεσης με το DNA, μια περιοχή άρθρωσης και ένα τμήμα πρόσδεσης του συνδέτη. Αν και υπάρχουν διάφορες περιοχές σε κάθε υποδοχέα που είναι ετερόλογες, το τμήμα πρόσδεσης του συνδέτη και το τμήμα σύνδεσης με το DNA είναι εντυπωσιακά όμοια (Nazareth & Weigel 1996). Επιπρόσθετα με τη δομική τους ομοιότητα, αυτοί οι υποδοχείς σχετίζονται μεταξύ τους με την ικανότητά τους να ενεργοποιούν την γονιδιακή μεταγραφή μέσω των ίδιων στοιχείων ορμονικής απάντησης του DNA (Nieschlag & Behre 1998, Quigley και συν. 1995).

3.2 Ο υποδοχέας των ανδρογόνων

Οι δράσεις των ανδρογόνων επιτυγχάνονται μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων (ανδρογονικός υποδοχέας –AY). Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που ανήκει στην υπερικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων (Zhou και συν. 1995). Οι πυρηνικοί υποδοχείς είναι επαγόμενοι από συνδέτη (ligand induced) μεταγραφικοί παράγοντες, που αποτελούν ενδιάμεσους μεσολαβητές μιας μεγάλης ποικιλίας λιποδιαλυτών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών, της βιταμίνης D₃, των ρετινοειδών, των θυρεοειδικών ορμονών κλπ (Matias και συν. 2000, Sack και συν. 2001). Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί σχεδόν 70 μέλη αυτής της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων (Moras & Gronemeyer 1998). Μόνο σε ορισμένους από αυτούς είναι γνωστός ο συνδέτης ενώ μια ομάδα που ανήκει στην ίδια οικογένεια αποκαλούνται «ορφανοί υποδοχείς», γιατί γι' αυτούς δεν έχουν ακόμη αναγνωριστεί ή ενδεχομένως δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι συνδέτες (O'Malley & Conneely 1992).

Ο ανδρογονικός υποδοχέας μπορεί να ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση επιδρώντας άμεσα, με συγκεκριμένα στοιχεία, στις ρυθμιστικές περιοχές των γονιδίων-στόχων ή έμμεσα ενεργοποιώντας οδούς μεταγωγής του μηνύματος διαφόρων αυξητικών παραγόντων (Peterziel και συν. 1999).

Η δραστική μορφή του ανδρογονικού υποδοχέα είναι ένα ομοδιμερές που σχηματίζεται σαν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης περιοχών στο αμινοτελικό άκρο και στο καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης. Το ομοδιμερές με τη σειρά του αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες, για να σχηματίσει ένα ενεργό μεταγραφικό ρυθμιστικό σύμπλοκο.

Οι υποδοχείς των ανδρογόνων είναι παρόντες στις υψηλότερες συγκεντρώσεις σε ιστούς-στόχους των ανδρογόνων, όπως είναι τα επικουρικά όργανα της ανθρώπινης αναπαραγωγής (Wilson & French 1976) και ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Το αν η παρουσία των ανδρογονικών υποδοχέων εντάσσει έναν ιστό στους ανταποκρινόμενους στα ανδρογόνα ιστούς, δεν έχει εξακριβωθεί. Το ποσό του υποδοχέα που είναι παρόν σε έναν ιστό μπορεί να επηρεάζεται από τα ανδρογόνα ή τα οιστρογόνα, από την ηλικία, τις μονογονιδιακές μεταλλάξεις και τους γενετικούς πολυμορφισμούς.

3.3 Δράση που δεν εξαρτάται από τον συνδέτη

Αν και στον φυσιολογικό (wild) τύπο του υποδοχέα η σύνδεση με το στεροειδές είναι απαραίτητη για την μεταγραφική δραστηριότητα, υποδοχείς με έλλειψη της περιοχής σύνδεσης με το στεροειδές (ligand binding domain) εξακολουθούν να έχουν μεταγραφική δραστηριότητα *in vitro*, γεγονός που υποδεικνύει δραστηριότητα ακόμη και απουσία του συνδέτη. Επιπρόσθετα, αυξητικοί παράγοντες όπως ο ομοιάζων με την ινσουλίνη αυξητικός παράγων (insulin-like growth factor), ο αυξητικός παράγων των κερατινοκυττάρων (keratinocyte growth factor) και ο επιδερμικός αυξητικός παράγων (epidermal growth factor) καθώς και οι ενεργοποιητές της πρωτεϊνικής κινάσης A, είναι ενδεχομένως ικανοί να προάγουν έναν μεταγραφικά ενεργό υποδοχέα ανδρογόνων, απουσία του τμήματος που συνδέεται με το στεροειδές. Πράγματι, ο υποδοχέας των ανδρογόνων θα μπορούσε να ενεργοποιηθεί με έναν τρόπο ανεξάρτητο από τα ανδρογόνα, μέσω οδών που περιλαμβάνουν μηνύματα από αυξητικούς παράγοντες ή κυτοκίνες, όπως αυτά που ξεκινούν από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), τον ομοιάζοντα με ινσουλίνη αυξητικό παράγοντα (IGF), τον αυξητικό παράγοντα των

κερατινοκυττάρων και την ιντερλευκίνη 6 (IL-6), οι οποίοι θα μπορούσαν να προκαλέσουν ρυθμιζόμενη από τον ανδρογονικό υποδοχέα ενεργοποίηση της μεταγραφής (Culig και συν. 1995).

3.4 Κλωνοποίηση και δομική οργάνωση του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα.

Ο ανδρογονικός υποδοχέας κλωνοποιήθηκε το 1988 από τον Chang και τους συνεργάτες του (Chang και συν. 1988) και στη συνέχεια από άλλους (Tilley και συν. 1989, Trapman και συν. 1989). Μετά την κλωνοποίηση του cDNA του ανθρώπινου ανδρογονικού υποδοχέα, οι γνώσεις μας πάνω στο μηχανισμό δράσης των ανδρογόνων αυξήθηκαν εντυπωσιακά. Μόνο ένα cDNA ανδρογονικού υποδοχέα αναγνωρίστηκε και κλωνοποιήθηκε, παρά τους δύο διαφορετικούς συνδέτες (T και DHT) (Blok και συν. 1998, Wong και συν. 2004). Η θεωρία των δύο ορμονών και του ενός υποδοχέα, που εξηγεί τις διαφορετικές δράσεις των ανδρογόνων, έγινε γενικώς αποδεκτή και, σύμφωνα με τις διαθέσιμες πληροφορίες από το ανθρώπινο γονιδίωμα, είναι απίθανο να υπάρχουν επιπρόσθετα γονίδια που κωδικοποιούν λειτουργικό πυρηνικό υποδοχέα με ιδιότητες όμοιες με εκείνες του ανδρογονικού υποδοχέα (Sack και συν. 2001).

Το γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων εδράζεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος-X, στην περιοχή Xq11-12 και επομένως υπάρχει μόνο ένα αλληλίο στους άνδρες. Το γονίδιο είναι προσανατολισμένο με το 5' άκρο του προς το κεντρομερίδιο, εκτείνεται σε ~90 kb γενωμικού DNA και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη με 910-919 αμινοξέα και μοριακό βάρος περίπου 110 kDa. Το γονίδιο αποτελείται από 8 εξόνια κωδικοποίησης που διαχωρίζονται από εσόνια μεγέθους έως 26 kb και η δομική οργάνωση των εξονίων είναι πανομοιότυπη με εκείνες των γονιδίων που κωδικοποιούν άλλους υποδοχείς στεροειδών ορμονών (για παράδειγμα τα όρια εξονίων-εσονίων είναι αυστηρά διατηρημένα). Το πρώτο εξόνιο κωδικοποιεί το αμινοτελικό άκρο, τα εξόνια 2 και 3 κωδικοποιούν το κεντρικό τμήμα σύνδεσης με το DNA και τα εξόνια 4-8, το σημείο άρθρωσης και το καρβοξυτελικό τμήμα πρόσδεσης του συνδέτη (Lubahn και συν. 1989) (εικόνα 4).

Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων

Ως αποτέλεσμα του διαφορετικού ματίσματος στην 3'-μη μεταφραζόμενη περιοχή, έχουν αναγνωρισθεί δύο είδη mRNA του ανδρογονικού υποδοχέα (8,5 και 11 kb αντίστοιχα) σε αρκετές κυτταρικές σειρές. Η πρώτη και κυριότερη μορφή είναι μία πρωτεΐνη 110-114 kDa με 910-919 αμινοξέα. Η δεύτερη είναι μία μικρότερη πρωτεΐνη 87 kDa, με 720-729 αμινοξέα, που αποτελεί το 4-26% του ανιχνεύσιμου υποδοχέα των ανδρογόνων σε διάφορους ιστούς (Wilson & McPhaul 1996). Αυτή η μικρότερη μορφή του ανδρογονικού υποδοχέα, στερείται περίπου 190 αμινοξέων από το καρβοξυτελικό άκρο και η σημασία της *in vivo* είναι προς το παρόν άγνωστη. Δεν υπάρχει δομική ένδειξη στο mRNA του ανδρογονικού υποδοχέα για την όποια προνομιστική χρήση κάποιου από τα δύο αντίγραφα ή για κάποια ειδική λειτουργία, αλλά μπορεί να υποθεθεί ότι ειδικοί ιστικοί παράγοντες μπορεί να καθορίζουν ποιο αντίγραφο είναι παρόν σε ποιο ιστό-στόχο των ανδρογόνων. Στον ανθρώπινο προστάτη και στους ινοβλάστες του δέρματος των γεννητικών οργάνων επικρατεί η έκφραση του mRNA με μέγεθος 110 kb. Η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός του c-DNA της πλήρους μορφής του υποδοχέα των ανδρογόνων επέτρεψε την αναγνώριση της αλληλουχίας των αμινοξέων που τον αποτελούν (Chang και συν. 1988).

3.5 Λειτουργική δομή του ανδρογονικού υποδοχέα

Ο ανθρώπινος ανδρογονικός υποδοχέας είναι ένα πολυπεπίδιο, αποτελούμενο από τέσσερα διακριτά λειτουργικά τμήματα (Quigley και συν. 1992, & Quigley και συν. 1995): το αμινοτελικό άκρο, το τμήμα σύνδεσης με το DNA (DBD-DNA Binding Domain), την περιοχή άρθρωσης (hinge domain) και την περιοχή πρόσδεσης του συνδέτη (LBD- Ligand Binding Domain)(εικόνα 5).

Εικόνα 5. Η δομή του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα

3.5.1 Το αμινοτελικό άκρο (the aminoterminal domain or transactivation domain- TAD)

Είναι η περιοχή του ΑΥ που ρυθμίζει τη μεταγραφή (TAD). Στον άνθρωπο η περιοχή αυτή του ΑΥ κωδικοποιείται από το 1ο και μεγαλύτερο εξόνιο του ΑΥ (ΑΥ γονίδιο) και επιτελεί έναν αποφασιστικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταγραφής του γονιδίου στο οποίο προσδένεται ο ΑΥ. Η περιοχή αυτή μπορεί είτε να αυξάνει το ρυθμό της μεταγραφής ευαίσθητων στα ανδρογόνα γονιδίων είτε να αναστέλλει την έκφραση των γονιδίων αυτών. Το αμινοτελικό άκρο του υποδοχέα των ανδρογόνων κωδικοποιείται από το πρώτο εξόνιο και αποτελεί περισσότερο από το μισό της πρωτεΐνης του (υπόλοιπο 1-537). Ανάμεσα στα τέσσερα μέλη της οικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών, αυτή η περιοχή είναι η λιγότερο ομόλογη, τόσο στο μήκος όσο και στην αλληλουχία . Το αμινοτελικό άκρο περιέχει τις περισσότερες λειτουργίες ενεργοποίησης της μεταγραφής (transactivation=transcription activation). Το 1ο εξόνιο,το οποίο κωδικοποιεί την TAD, χαρακτηρίζεται από έναν μεγάλο αριθμό διαδοχικών επαναλήψεων του κωδικονίου GGN, όπου N οποιοδήποτε

νουκλεοτίδιο και από έναν μεγάλο αριθμό διαδοχικών επαναλήψεων του κωδικονίου CAG. Τα επαναλαμβανόμενα κωδικόνια GGN κωδικοποιούν τη σύνθεση 10-30 διαδοχικών αμινοξέων γλυκίνης, ενώ οι διαδοχικές επαναλήψεις κωδικονίων CAG κωδικοποιούν τη σύνθεση 11-31 διαδοχικών αμινοξέων γλουταμίνης. Αυτές οι 2 αλληλουχίες με μεταβλητό αριθμό διαδοχικών επαναλήψεων έχει ως αποτέλεσμα ο αριθμός των αμινοξέων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας του ΑΥ να κυμαίνεται μεταξύ 910-919 αμινοξέα (συνήθως 917). Μόνο μεγάλες διαγραφές και/ή πολλαπλές αντικαταστάσεις αμινοξέων μέσα στο αμινοτελικό άκρο του ανδρογονικού υποδοχέα μπορούν να επηρεάσουν τη μεταγραφική δραστηριότητα. Αντικατάσταση ενός αμινοξέος στο αμινοτελικό άκρο δεν παρατηρήθηκε να επηρεάζει σημαντικά την λειτουργία του ανδρογονικού υποδοχέα. Το αμινοτελικό άκρο ενδεχομένως συνεισφέρει και στην τρισδιάστατη δομή του μορίου του υποδοχέα μέσω αλληλεπιδράσεων με άλλες περιοχές της πρωτεΐνης του (Evans 1988). Το αμινοτελικό άκρο του ανδρογονικού υποδοχέα, σε αντίθεση με αυτό των άλλων υποδοχέων της οικογένειας των στεροειδών ορμονών, περιέχει, όπως θα αναπτυχθεί παρακάτω, περιοχές πολυμορφισμού γνωστές ως περιοχές πολυγλουταμίνης, πολυπρολίνης και πολυγλυκίνης, των οποίων η λειτουργία δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή.

3.5.2 Το τμήμα σύνδεσης του υποδοχέα με το DNA (the DNA binding domain-DBD)

Η κεντρική, πλούσια σε κυστεΐνη περιοχή του υποδοχέα των ανδρογόνων (αμινοξέα 538-627), που κωδικοποιείται από τα εξόνια 2 και 3, περιέχει το τμήμα με το οποίο συνδέεται με το DNA (αμινοξέα 559-624). Είναι η πιο καλά διατηρημένη περιοχή μεταξύ των μελών της υπεροικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων. Χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε βασικά αμινοξέα και από εννέα διατηρημένες κυστεΐνες. Το τμήμα σύνδεσης με το DNA έχει μία συμπαγή, σφαιρική δομή, στην οποία μπορούν να διακριθούν δύο υπομονάδες. Και οι δύο υπομονάδες περιέχουν κεντρικά ένα άτομο ψευδαργύρου το οποίο αλληλεπιδρά μέσω δεσμών (coordination bonds) με τέσσερες κυστεΐνες (Εικόνα 6). Στον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών και στον υποδοχέα των οιστρογόνων αυτή η περιοχή είναι διαμορφωμένη σαν ένα ζευγάρι βρόχων, που αναδιπλώνονται για να σχηματίσουν μια ενιαία δομική μονάδα, που αποτελείται από δύο συνδεδεμένους με ψευδάργυρο σχηματισμούς (Schwabe και συν. 1993, Freedman 1992). Τέσσερις κυστεΐνες,

παρούσες σε όλους ανεξαιρέτα τους υποδοχείς στεροειδών, συνδέουν ταυτόχρονα ένα ιόν ψευδαργύρου σε κάθε έναν από τους δύο σχηματισμούς (οι οποίοι συνήθως αναφέρονται ως «δάκτυλοι» (fingers) ψευδαργύρου). Ο «δάκτυλος» αυτοί διαφέρουν τόσο δομικά όσο και λειτουργικά (Luisi και συν. 1991).

Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση της δομής των «δακτύλων ψευδαργύρου»

Κατ' αναλογία με τους άλλους υποδοχείς των στεροειδών ορμονών, το τμήμα αυτό καθορίζει την ειδικότητα της αλληλεπίδρασης του ανδρογονικού υποδοχέα με το DNA και σταθεροποιεί την αλληλεπίδραση DNA-υποδοχέα με υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις (Freedman 1992).

3.5.3 Η περιοχή άρθρωσης (the hinge domain)

Μεταξύ του τμήματος σύνδεσης του υποδοχέα με το DNA και του τμήματος σύνδεσης με το στεροειδές υπάρχει μία εύκαμπτη περιοχή με χαμηλή ομολογία αλληλουχιών μεταξύ του AY και άλλων υποδοχέων των στεροειδών, που είναι γνωστή σαν «άρθρωση». Κωδικοποιείται από το 5' άκρο του εξονίου 4 (αμινοξέα 625-669) και περιέχει το μεγαλύτερο μέρος του διπλού/δισχιδούς (bipartite) σήματος «στοχοποίησης» του πυρήνα του ανδρογονικού υποδοχέα (αμινοξέα 629-633: arg, lys, leu, lys, lys), το οποίο ρυθμίζει την ανδρογονοεξαρτώμενη μετακίνηση του υποδοχέα από το κυτταρόπλασμα στον τόπο δράσης του στον πυρήνα (Jenster και

συν. 1991, Zhou και συν. 1995). Η περιοχή «άρθρωσης» φαίνεται, επίσης, να είναι υπεύθυνη για τις ανδρογονοεξαρτώμενες αλλοστερικές μεταβολές του υποδοχέα ενώ παράλληλα, μία από τις θέσεις φωσφορυλίωσης του υποδοχέα εντοπίζεται στο σημείο αυτό. Η σύνδεση καταστολέων μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω αυτής της περιοχής και σε μερικούς πυρηνικούς υποδοχείς -συμπεριλαμβανομένου και του ανδρογονικού- μπορεί να παρατηρηθεί ακετυλίωση στην περιοχή αυτή (Fu και συν. 2004).

3.5.4 Η περιοχή σύνδεσης του υποδοχέα με το στεροειδές (the steroid-binding domain or ligand-binding domain – LBD)

Το καρβοξυτελικό τριτημόριο του ανδρογονικού υποδοχέα αποτελεί το τμήμα σύνδεσης με το στεροειδές και κωδικοποιείται από το 3'-άκρο του εξονίου 4 και τα εξόνια 5-8 (αμινοξέα 670-919) (Trapman και συν. 1988, Brinkmann & Trapman 2000). Είναι η δεύτερη καλύτερα διατηρημένη περιοχή μεταξύ των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών, με ταύτιση των αντίστοιχων περιοχών σε ποσοστό περίπου 50%. Η τρισδιάστατη δομή του ΑΥ έχει μία τυπική αναδίπλωση στο τμήμα αυτό της σύνδεσης με το στεροειδές. Η υποδοχή αυτή του στεροειδούς αποτελείται από 18 αμινοξέα τα οποία αλληλεπιδρούν λίγο πολύ απευθείας με τον συνδέτη. Μία κύρια λειτουργία του τμήματος αυτού είναι η ειδική, υψηλής συγγένειας σύνδεση των ανδρογόνων. Η περιοχή αυτή είναι επίσης πιθανότατα η θέση σύνδεσης των ανασταλτικών πρωτεϊνών όπως της 90 kDa πρωτεΐνης θερμικού στρες (Smith & Frank 1994) που βρίσκεται στον ανενεργό υποδοχέα των ανδρογόνων. Το LBD πιθανότατα παίζει ρόλο και σε άλλες λειτουργίες του υποδοχέα, όπως ο διμερισμός (Wong και συν. 2004). Μερικές μελέτες υποδεικνύουν την ύπαρξη μιας περιοχής ενεργοποίησης της μεταγραφής (transactivation) στην περιοχή σύνδεσης του στεροειδούς (Jenster και συν. 1991, Simental και συν. 1991).

Απάλειψη του τμήματος του υποδοχέα στο οποίο συνδέεται το στεροειδές, καταργεί εντελώς τη σύνδεση με την ορμόνη, ενώ η απάλειψη του αμινοτελικού τμήματος και του τμήματος σύνδεσης με το DNA δεν επηρεάζουν την σύνδεση με την ορμόνη. Η απάλειψη του τμήματος του υποδοχέα στο οποίο συνδέεται στεροειδές οδηγεί σε συνεχή ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα, με ικανότητα διέγερσης της μεταγραφής συγκρίσιμη με αυτήν του πλήρους μήκους ανδρογονικού υποδοχέα. Έτσι, φαίνεται ότι το τμήμα σύνδεσης του στεροειδούς δρα σαν καταστολέας της λειτουργίας ενεργοποίησης της μεταγραφής απουσία των

ανδρογόνων. Η αναφερθείσα ρυθμιστική λειτουργία του τμήματος σύνδεσης του στεροειδούς απουσία της ορμόνης δεν είναι μοναδική για τον υποδοχέα των ανδρογόνων και έχει περιγραφεί και για τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (Jenster και συν. 1991).

3.6 Εκλεκτική σύνδεση του DNA με τον ανδρογονικό υποδοχέα

Ο ΑΥ, καθώς και οι υπόλοιποι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών (GR, MR, PR) αναγνωρίζουν στοιχεία ανταπόκρισης (responsive elements) του DNA που είναι οργανωμένα σαν ανεστραμμένες επαναλήψεις (inverted repeats) της 5'-TGTCT-3' αλληλουχίας με διάστημα τριών νουκλεοτιδίων (Beato 1989). Η κατανομή του υποδοχέα στους ιστούς και ο μεταβολισμός των ορμονών μπορούν να ερμηνεύσουν ένα μέρος της ειδικότητας στη δράση των στεροειδών *in vivo* (Cleutjens et al. 1997). Άλλοι τρόποι ερμηνείας της εκλεκτικότητας στη δράση έχουν προταθεί σε επίπεδο χρωματίνης και σε επίπεδο συνεργασίας των υποδοχέων με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες (Beato et al. 1995). Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η εκλεκτική σύνδεση του DNA με τον ΑΥ (πίνακας) θα μπορούσε να είναι ένας μηχανισμός για την ειδική για την ορμόνη γονιδιακή ρύθμιση (Schoenmakers et al. 2000).

3.7 Η εντόπιση του ανδρογονικού υποδοχέα

Ο υποδοχέας των ανδρογόνων όπως περιγράφεται παραπάνω, έχει αναγνωριστεί σε μία τεράστια ομάδα γεννητικών και μη ιστών, χρησιμοποιώντας τεχνικές ανοσοϊστοχημείας καθώς και αναλύσεις northern και western blot. Τελευταία οι ανοσοϊστοχημικές τεχνικές έχουν γίνει οι κυρίαρχες μέθοδοι χαρακτηρισμού τόσο της κυτταρικής όσο και της ενδοκυτταρικής κατανομής του υποδοχέα των ανδρογόνων εξαιτίας της ευαισθησίας, της ειδικότητας και της ευκολίας της μεθόδου (Kadi 1999). Χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημικές τεχνικές ο υποδοχέας των ανδρογόνων έχει ξεκάθαρα αναγνωριστεί σε όλους σχεδόν τους ιστούς (Janssen 1994). Όλα τα όργανα του γεννητικού συστήματος του άρρενος αρουραίου εκφράζουν σε μεγάλα ποσά τον ΑΥ, ενώ διάφοροι άλλοι ιστοί όπως του ήπατος, των νεφρών, του νευρικού συστήματος, των μυών και οι ιστοί των αναπαραγωγικών οργάνων του θήλεος εκφράζουν μεν τον ΑΥ, αλλά σε μικρότερες συγκεντρώσεις. Στην πραγματικότητα, ο μόνος ιστός που δεν έδειξε χρώση για τον ΑΥ ήταν ο σπληνικός.

3.8 Ρύθμιση της έκφρασης του υποδοχέα των ανδρογόνων

Η έκφραση του ΑΥ τροποποιείται κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης, της σεξουαλικής διαφοροποίησης, της γήρανσης και της κακοήθους εξαλλαγής. Ρύθμιση των επιπέδων του ΑΥ μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε σημείο της οδού από την μεταγραφή του γονιδίου του ΑΥ μέχρι την μεταμεταφραστική τροποποίηση. Μία πλειάδα παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των ανδρογόνων, υπεισέρχονται στην ρύθμιση της έκφρασης του mRNA και της πρωτεΐνης του ΑΥ.

3.9 Η φωσφορυλίωση του ανδρογονικού υποδοχέα

Αμέσως μετά την μετάφραση ο ανδρογονικός υποδοχέας υφίσταται φωσφορυλίωση, έχοντας σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση τουλάχιστον δύο διαχωρίσιμων ισομορφών (isoforms) στην ηλεκτροφόρηση με SDS πολυακρυλαμίδα (Quigley 1992). Το μη φωσφορυλιωμένο, 110 kDa, ισομερές μετατρέπεται σε 112 kDa φωσφορυλιωμένο ισομερές. Η φωσφορυλίωση του ανδρογονικού υποδοχέα μπορεί να συσχετιστεί με την ενεργοποίηση της σύνδεσης της ορμόνης και με την ρύθμιση της σύνδεσης του με το DNA (Yong 1994, Avila 2002), ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι ενδεχομένως παίζει σημαντικό ρόλο στην ανεξάρτητη από την ορμόνη ενεργοποίησή του από πρωτεϊνικές κινάσες (Trifiro 1997). Φαίνεται δηλαδή ότι η φωσφορυλίωση τροποποιεί την μεταγραφική δραστηριότητα του ΑΥ (Lee 2001).

3.10 Η μεταγραφή του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα

Η μεταγραφή του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα είναι ειδική για τον τύπο κυττάρου (cell type specific) καθώς και ειδική για την ηλικία (age specific) σε ορισμένους ιστούς. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα του mRNA του υποδοχέα των ανδρογόνων ρυθμίζονται από τα ανδρογόνα και από άλλες στεροειδείς ορμόνες. Η περιοχή εκκίνησης της μεταγραφής (promoter region) του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα στερείται τυπικών TATA και CAAT αλληλουχιών στην περιοχή 5' της έναρξης του mRNA. Η 5' μη μεταφρασμένη περιοχή του γονιδίου περιέχει πλούσιες σε GC αλληλουχίες, που συνδέουν τον μεταγραφικό παράγοντα Specificity Protein 1-SP1 (ειδική πρωτεΐνη) (Tilley 1989, Song 1993) κάτι που είναι σύνηθες στα γονίδια που δεν έχουν περιοχές TATA. Το γονίδιο του ανδρογονικού υποδοχέα μεταγράφεται από δύο, τουλάχιστον, ξεχωριστές περιοχές εκκίνησης η δραστηριότητα των οποίων ποικίλει ανάλογα με τον τύπο κυττάρου (Grossmann και συν. 1994). Μελέτες των

περιοχών εκκίνησης της μεταγραφής του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα σε αρουραίους βοήθησαν στο να αναγνωριστούν περιοχές σύνδεσης μίας μεγάλης ομάδας ενεργοποιητών της μεταγραφής (Song και συν. 1993).

3.11 Οι συν-ρυθμιστές του υποδοχέα των ανδρογόνων

Ο συνδεδεμένος με τα ανδρογόνα ΑΥ λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας, διεγείροντας ή καταστέλλοντας τα γονίδια που συμμετέχουν σε μία σειρά φυσιολογικών διεργασιών όπως είναι η σεξουαλική διαφοροποίηση, η ωρίμανση και η διατήρηση της σπερματογένεσης. Η μεταγραφική δραστηριότητα του σύμπλοκου ανδρογόνου-ΑΥ επηρεάζεται από συν-ρυθμιστές που τροποποιούν έναν αριθμό λειτουργικών ιδιοτήτων του ΑΥ, συμπεριλαμβανομένης της εκλεκτικότητας για τον συνδέτη και της ικανότητας σύνδεσης με το DNA. Οι συν-ρυθμιστές ορίζονται ως πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με πυρηνικούς υποδοχείς προκειμένου να ενισχύσουν την ενεργοποίηση της μεταγραφής των γονιδίων στόχος (συν-ενεργοποιητές) ή να την καταστείλουν (συν-καταστολείς), χωρίς όμως να επηρεάζουν σημαντικά το μεταγραφικό εύρος (McKenna και συν. 1999). Οι υποδοχείς των στεροειδών φαίνεται να αλληλεπιδρούν με άλλες συνδετικές του DNA πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα την τροποποίηση της μεταγραφικής δραστηριότητας των υποδοχέων.

Οι συν-ρυθμιστές του ΑΥ επιδρούν στους βασικούς μεταγραφικούς μηχανισμούς. Μερικοί από τους καλύτερα χαρακτηρισμένους συν-ρυθμιστές ανήκουν στους p160, ARA70, ARA54, ARA55, ARA267-α, Smad-3 και AIB1 (Yeh 1999a). Ασυνήθιστη δραστηριότητα συν-ρυθμιστών του ΑΥ, λόγω μεταλλάξεων ή επηρεασμένων επιπέδων έκφρασης, μπορεί να ευθύνεται για την ανάπτυξη ασθενειών που σχετίζονται με την δραστηριότητα του ΑΥ, όπως ο καρκίνος του προστάτη (Heinlein & Chang 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

4.1 Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση είναι μια βραδέως εξελισσόμενη διεργασία στον έσω και το μέσο χιτώνα των αρτηριών, που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση χοληστερόλης και φλεγμονωδών κυττάρων. Οδηγεί σε σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, στένωση των αρτηριών και ελάττωση της παροχής αίματος προς τα όργανα στόχους. Το θεμελιώδες χαρακτηριστικό της αθηροσκλήρωσης είναι το αφρώδες κύτταρο, το οποίο είναι ένα πλούσιο σε λιπίδια μακροφάγο. Τα λιπίδιά του προέρχονται από τη πρόσληψη πλούσιων σωματιδίων σε τροποποιημένη ή οξειδωμένη LDL. Η ρήξη της πλάκας αποτελεί τη τελική αιτία της κλινικής καταστροφής: την απόφραξη της αρτηρίας. Η αθηροσκλήρωση αρχίζει νωρίς στη ζωή, εξελίσσεται αργά, και παραμένει κλινικώς σιωπηρή για πολλά χρόνια. Κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται όταν η ροή αίματος προς ένα όργανο-στόχο είναι τόσο περιορισμένη, ώστε να προκύπτει ισχαιμία, όπως σε ανταπόκριση προς ενδεχόμενες αυξημένες απαιτήσεις (π.χ. άσκηση), ή όταν υπάρχει οξεία απόφραξη της ροής αίματος, που οφείλεται σε ρήξη της πλάκας και/ή σχηματισμό θρόμβου (Τερτίπη και συν. 2001).

4.2 Αιτιολογία –παράγοντες κινδύνου

Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν επισημανθεί καταστάσεις ή παθήσεις, που χαρακτηρίζονται παράγοντες κινδύνου, οι οποίες ευθύνονται για αυξημένη επίπτωση της στεφανιαίας νόσου και των επιπλοκών της. Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε μείζονες, ο κάθε ένας από τους οποίους συμβάλλει ανεξάρτητα στη διαμόρφωση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου και σε ελάχιστονες (βλέπε Πίνακα 3). Οι τελευταίοι χωρίζονται σε προδιαθεσικούς, οι οποίοι ενισχύουν τους μείζονες και σε εξαρτημένους, που δεν εμφανίζουν επαρκώς τεκμηριωμένη, αιτιολογική, ανεξάρτητη και ποσοτική σχέση με τη στεφανιαία νόσο. Υπάρχουν ισχυρές επιδημιολογικές, κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις ότι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου είναι η υπερχοληστερολαιμία. Για παράδειγμα, σε χώρες με σχετικά χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης, όπως η Κίνα και η Ιαπωνία, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου παραμένει χαμηλή ακόμη και στους καπνιστές ή στους υπέρτασικούς. Πάντως, η συνύπαρξη περισσότερων του ενός παραγόντων κινδύνου συνοδεύεται όχι από αθροιστική αλλά εκθετική αύξηση του συνολικού

καρδιαγγειακού κινδύνου (Τρυποσκιάδης 2003). Στον πίνακα 4 φαίνεται η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου ανά κατηγορία κινδύνου.

Πίνακας 3 . Παράγοντες κίνδυνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

ΜΕΙΖΟΝΕΣ

- Αρτηριακή υπέρταση
- Αύξηση ολικής και LDL χοληστερόλης
- Ελάττωση HDL χοληστερόλης
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Κάπνισμα
- Προχωρημένη ηλικία

ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ

Προδιαθεσικοί

- Παχυσαρκία*
- Κοιλιακή παχυσαρκία
- Καθιστική ζωή
- Οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου
- Εθνολογικά χαρακτηριστικά
- Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Εξαρτημένοι

- Αύξηση τριγλυκεριδίων πλάσματος
 - Μικρά σωματίδια LDL
 - Αύξηση ομοκυστεΐνης πλάσματος
 - Αύξηση λιποπρωτεΐνης (a) πλάσματος
 - Θρομβογόνοι παράγοντες (π.χ. ινωδογόνο)
 - Φλεγμονώδεις δείκτες (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
-

(πηγή :Τρυποσκιάδης Φίλιππος . Καρδιολογία, Αθήνα Ιατρ. Εκδ. Λαγός Δημ. 2003, σελ.194).

*Υπενθυμίζεται ότι η παχυσαρκία ορίζεται με βάση το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) ως εξής: φυσιολογικό:18,5-24,9kg/m², υπέρβαρο:25-29kg/m², παχυσαρκία:>30kg/m², (παχυσαρκία κατηγορίας Ι:30-34,9 kg/m², κατηγορίας ΙΙ:35-39,9kg/m²,κατηγορίας ΙΙΙ:>40kg/m²).

Η κοιλιακή παχυσαρκία ορίζεται με βάση την περίμετρο μέσης: άνδρες > 102 cm, γυναίκες > 88 cm. (3)

Πίνακας 4. Επίπτωση συμβάντων στεφανιαίας νόσου σε μεσήλικες άνδρες

Κατηγορία I.

*Παρουσία σε μέτριο βαθμό ενός μείζονος παράγοντα κινδύνου (π.χ. χοληστερόλη πλάσματος 200-250 mg/dl, ΑΠ 170/100 mmHg ή κάπνισμα 10 τσιγάρων την ημέρα)
περιπτώσεις : 3/7000 ετησίως

Κατηγορία II.

Παρουσία σε σοβαρό βαθμό ενός μείζονος παράγοντα κινδύνου (π.χ. χοληστερόλη πλάσματος >250 mg/dl, κάπνισμα 20 τσιγάρων την ημέρα ή σακχαρώδης διαβήτης)
Παρουσία σε μέτριο βαθμό δύο μειζόνων παραγόντων κινδύνου σε μεσήλικα άνδρα (π.χ. χοληστερόλη πλάσματος 200-250 mg/dl και HDL χοληστερόλη <35 mg/dl, περιστατικά : 7/7000 ετησίως

Κατηγορία III.

Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης, εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αρτηριοπάθειας. Ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις στεφανιαίας νόσου ή παρουσία αθηροσκληρυντικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες ή τις καρωτίδες

ή

Παρουσία σε σοβαρό βαθμό δύο μειζόνων παραγόντων κινδύνου (π.χ. χοληστερόλη πλάσματος >250 mg/dl και κάπνισμα 20 τσιγάρων την ημέρα ή σακχαρώδης διαβήτης)

ή

Παρουσία σε μέτριο βαθμό τριών μειζόνων παραγόντων κινδύνου

ή

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

ή

Δυσλιπιδαιμία καταλοίπων (remnant), περιστατικά 23/7000 ετησίως

(πηγή : Τρυποσκιάδης Φίλιππος . Καρδιολογία, Αθήνα Ιατρ. Εκδ. Λαγός Δημ. 2003, σελ.195).

4.3 Οι λιπιδαιμικοί παράγοντες κινδύνου

Οι λιπιδαιμικοί παράγοντες κινδύνου, που χρησιμοποιούνται από τη δεκαετία του 1950, παρατίθενται στον πίνακα 5, σαν κλασικοί παράγοντες κινδύνου. Οι λιπιδαιμικοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι αναγνωρίστηκαν πρόσφατα αναφέρονται συχνά και σαν σύγχρονοι παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 5. Λιπιδαιμικοί παράγοντες κινδύνου

Κλασικοί	Σύγχρονοι
Ολική χοληστερόλη	Μη-HDL-χοληστερόλη
LDL-χοληστερόλη	ApoB
Χαμηλή HDL-χοληστερόλη	ApoA-I
	Λόγος ApoB: ApoA-I
	Lp(a)
	Μέγεθος και αριθμός
	λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων
	Τριγλυκερίδια

Οι τελικοί συνδετικοί κρίκοι, που αποδεικνύουν τη σύνδεση μεταξύ δυσλιπιδαιμίας και ΣΝ, προήλθαν από αρκετές προοπτικές μελέτες. Ο κλασικός πρόδρομος, η Framingham Heart Study, έδειξε ότι η χοληστερόλη και η υπέρταση ήταν παράγοντες κινδύνου για ΣΝ. Μεταγενέστερες μελέτες διευκρίνισαν ότι τα υψηλά τριγλυκερίδια και η χαμηλή HDL-C ήταν, επίσης, σημαντικοί παράγοντες κινδύνου.

4.4 Εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου αναλυτικά

- 1. Αιφνίδιος θάνατος:** αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι η απότομη διακοπή της αποτελεσματικής καρδιακής λειτουργίας λόγω αρρυθμίας (κοιλιακής μαρμαρυγής) ή ασυστολίας. Είναι μια συχνή εκδήλωση ισχαιμικής καρδιοπάθειας, αφού είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ ανδρών ηλικίας 20 και 60 χρόνων. Το 25% των ασθενών πεθαίνουν ξαφνικά, χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα της καρδιακής νόσου.
- 2. Σταθερή στηθάγχη:** η στηθάγχη είναι μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανισορροπία στη σχέση προσφοράς – ζήτησης του οξυγόνου, όσον αφορά στο μυοκάρδιο. Το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της στηθάγχης είναι η οπισθοστερνική δυσφορία που συνήθως εκδηλώνεται σαν πόνος και κάποτε σαν πίεση, βάρος ή ακόμα και ως αίσθημα καύσου ή δύσπνοιας. Περιγράφεται συχνά ως συσφιγκτικό αίσθημα και μπορεί να αντανακλά στον τράχηλο, στον αριστερό ώμο και βραχίονα και στη μεσοπλάτια περιοχή ή να πρόκειται για επιγαστρική δυσφορία. Τα επεισόδια διαρκούν συνήθως από 1 έως 4 λεπτά, οι δε εκλυτικοί παράγοντες είναι κυρίως η άσκηση, η συγκίνηση με τα γεύματα, η σεξουαλική

δραστηριότητα και η έκθεση στο κρύο, ενώ υποχωρούν με τη χορήγηση νιτρογλυκερίνης.

3. Ασταθής στηθάγχη: αναφέρεται σε στηθάγχη, η οποία όμως παρουσιάζει ένα από τα εξής χαρακτηριστικά:

α) στηθάγχη με πρόσφατη έναρξη (συνήθως ένα μήνα) σε ελάχιστη προσπάθεια και με συνεχώς επιδεινούμενο χαρακτήρα (αύξηση στη συχνότητα και στη σοβαρότητα των επεισοδίων)

β) αιτιάσεις για απότομες αλλαγές στις συνήθειες του πόνου σε ήδη στηθαγχικό ασθενή. Υπάρχουν περισσότερα και βαρύτερα ενοχλήματα με μικρότερη ή καθόλου προσπάθεια

γ) όταν υπάρχουν μερικά επεισόδια πόνου που διαρκούν 15–30 λεπτά ή και περισσότερο. Σ' αυτά τα επεισόδια ο πόνος είναι πιο έντονος από την κλασική στηθάγχη, αλλά δεν διαφέρει σε ποιότητα και εντόπιση. Πιστεύεται ότι οφείλεται σε πρόσφατη απόφραξη ή μεγάλη στένωση μιας στεφανιαίας αρτηρίας με αποτέλεσμα ανεπαρκή αιμάτωση που δεν έχει όμως ακόμα δημιουργήσει έμφραγμα. (Τρυποσκιάδης 2003, Kaplan 2000)

4.5 Έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ)

Ο όρος έμφραγμα του μυοκαρδίου αναφέρεται στη νέκρωση του μυοκαρδιακού ιστού λόγω ανεπαρκούς τροφοδοσίας του με αίμα, ενώ με τη συνήθη έννοια, έμφραγμα του μυοκαρδίου σημαίνει ένα κλασικό οξύ κλινικό σύνδρομο με χαρακτηριστικά συμπτώματα, συνεχείς ΗΚΓ μεταβολές και παροδική αύξηση μερικών ενζύμων του ορού. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις εμφράγματος προϋπάρχει βαριά αθηροσκληρυντική βλάβη στο έδαφος της οποίας αναπτύσσεται θρόμβος, είτε οξέως είτε σταδιακά. Το πρώτο σύμπτωμα είναι ο πόνος που μοιάζει με τον πόνο της στηθάγχης, αλλά είναι εντονότερος, πιο μεγάλης διάρκειας και δεν υποχωρεί με τα νιτρώδη. Οι εφιδρώσεις είναι χαρακτηριστικό εύρημα, ενώ μπορεί να υπάρχουν ναυτία και έμετοι. Προειδοποιητικά συμπτώματα (σύντομα επεισόδια ισχαιμικού πόνου, πρόσφατη στηθάγχη ή επιδείνωση προϋπάρχουσας στηθάγχης υπάρχουν στα 2/3 των ασθενών). Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εξέταση (ιστορικό), στη φυσική εξέταση (ασθενής με εικόνα οξέως πάσχοντος, έφιδρος, ωχρός, ενώ στην ακρόαση οι καρδιακοί τόνοι είναι βύθιοι) και στην εργαστηριακή εξέταση (ΗΚΓ, ένζυμα και σε δεύτερο χρόνο ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση) (Τρυποσκιάδης 2003).

4.6 Είδη αθηροσκληρωτικών βλαβών

Το ενδοθήλιο των αρτηριών δεν αποτελεί έναν απλό φραγμό στην διέλευση του αίματος, αλλά εξασφαλίζει μεταξύ άλλων και την ομαλή ροή του αίματος. Από τις πρώτες δεκαετίες της ζωής του ανθρώπου αρχίζει η αθηρωμάτωση των αγγείων, η οποία αρχικά προκαλεί διαταραχή της ροής λόγω μεταβολής της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Συγκεκριμένα, τα έμμορφα στοιχεία του αίματος προσκολλώνται στο τοίχωμα του ενδοθηλίου του οποίου η διαπερατότητα αυξάνει και επιτρέπει την είσοδο λευκών αιμοσφαιρίων και λιπιδίων κύτταρων στις εν τω βάθει στοιβάδες των αρτηριών. Υπάρχουν διάφορα είδη αθηροσκληρωτικών βλαβών, τα οποία μπορεί να συνυπάρχουν στις στεφανιαίες αρτηρίες του ίδιου ασθενούς. Με βάση τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά οι εν λόγω βλάβες διακρίνονται στους εξής τύπους (Karlman 2000, Τρυποστιάδης 2003):

Βλάβες τύπου I (αρχικές βλάβες). Πρόκειται για εναποθέσεις λιπιδίων στον έσω χιτώνα που συνοδεύονται από αντιδραστικές συσσωρεύσεις μακροφάγων και αφρωδών κυττάρων (μακροφάγων ή λείων μυϊκών κυττάρων που περιέχουν μεγάλη ποσότητα εστέρων χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων). Δεν προκαλούν στένωση του αυλού. Ανευρίσκονται κυρίως σε νεογνά και παιδιά.

Βλάβες τύπου II (λιπώδεις γραμμώσεις). Είναι μικροσκοπικά ορατές ως κιτρινωπές λωρίδες, ταινίες ή κηλίδες στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών. Οι λιπώδεις γραμμώσεις δεν προκαλούν στένωση του αυλού, συνήθως εμφανίζονται στις στεφανιαίες αρτηρίες μετά την ηλικία των 9 ετών και ο αριθμός τους αυξάνεται κατακόρυφα κατά την διάρκεια της εφηβείας.

Βλάβες τύπου III (προαθηρώματα). Χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα των βλαβών τύπου III είναι η παρουσία εξωκυττάρων σταγονιδίων λίπους. Οι βλάβες τύπου III περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα ελεύθερης χοληστερόλης, λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων απ' ό,τι οι βλάβες τύπου II. Συνήθως εμφανίζονται μετά την εφηβεία και δεν προκαλούν στένωση του αυλού.

Βλάβες τύπου IV (αθηρώματα). Χαρακτηρίζονται από την παρουσία λιπώδη πυρήνα, δηλαδή μεγάλης ποσότητας εξωκυτταρίου λίπους (χοληστερόλης και εστέρων χοληστερόλης), που καταλαμβάνει μια εκτεταμένη και σαφώς αφοριζόμενη περιοχή του έσω χιτώνα. Ο λιπώδης πυρήνας είναι μικροσκοπικά ορατός και προκαλεί πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος, συνήθως χωρίς στένωση του αυλού. Η περιοχή αυτή χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επιφανειακών διαβρώσεων ή ρήξεων, με

αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβων. Οι τελευταίοι μπορεί να προκαλέσουν μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού του αγγείου.

Βλάβες τύπου V. Χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη ινώδους ιστού, κυρίως κολλαγόνου στην περιοχή του έσω χιτώνα που περιλαμβάνεται μεταξύ του λιπώδους πυρήνα και του αυλού της αρτηρίας (ινώδης κάψα). Οι βλάβες αυτές συνήθως προκαλούν στένωση του αυλού.

Βλάβες τύπου VI. Πρόκειται για βλάβες τύπου IV ή V με ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά: α) επιφανειακές διαβρώσεις ή εξελκώσεις β) ενδοτοιχωματική αιμορραγία και γ) επιφανειακή θρόμβωση. Μπορεί να προκαλέσουν οξεία απόφραξη του αυλού (Karlman 2000, Τρυποσκιάδης 2003).

4.7 Εξέλιξη αθηροσκληρωτικών βλαβών.

Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες αυξάνουν σε μέγεθος κατά άλματα. Έτσι η προοδευτική συσσώρευση υλικού μέσα στην αθηροσκληρωτική βλάβη διακόπτεται από περιόδους απότομης ανάπτυξης, οφειλόμενη σε επιφανειακή ρήξη και ενδοστεφανιαία θρόμβωση. Η εξέλιξη αυτή είναι απρόβλεπτη και συνήθως παρατηρείται σε αθηροσκληρωτικές βλάβες τύπου IV, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη μεγάλης ποσότητας χοληστερόλης και λεπτής ινώδους κάψας (ασταθείς βλάβες).

Σε γενικές γραμμές η ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών βλαβών μπορεί να υποδιαιρεθεί σε 5 φάσεις. Η φάση 1 παρατηρείται στις πρώτες δεκαετίες της ζωής και χαρακτηρίζεται από την ασυμπτωματική εμφάνιση βλαβών τύπου I – III σε περιοχές του στεφανιαίου δικτύου όπου η ροή του αίματος είναι στροβιλώδης. Η ανάπτυξη των εν λόγω βλαβών επιταχύνεται από καταστάσεις όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και το κάπνισμα. Η φάση 2 χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαβών τύπου IV. Η παρουσία ή η απουσία συμπτωμάτων στη φάση αυτή εξαρτάται από τον βαθμό της προκαλούμενης από τη βλάβη στένωσης του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας. Εάν η στένωση δεν είναι σημαντική, ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός, ενώ εάν είναι σημαντική εμφανίζονται συμπτώματα κατά την διάρκεια της σωματικής άσκησης (σταθερή στηθάγχη). Η φάση 3 χαρακτηρίζεται από ρήξη στην επιφάνεια αθηροσκληρωτικών βλαβών τύπου IV και από τη δημιουργία ενδοαυλικού μη αποφρακτικού θρόμβου, ο οποίος οδηγεί στον σχηματισμό επιπλεγμένης (τύπου VI) βλάβης. Όπως και στη φάση 2, ο ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή συμπτωματικός ανάλογα με τη

βαρύτητα της προκαλούμενης στένωσης του αυλού. Οι φάσεις 3 και 4 είναι παρόμοιες ως προς το είδος των αθηροσκληρυντικών βλαβών, αλλά διαφέρουν ως προς το μέγεθος του σχηματιζόμενου θρόμβου και τη συνοδό συμπτωματολογία. Η φάση 5 ακολουθεί τη φάση 3 ή τη φάση 4 και χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία ασβεστωμένων ή ινωτικών βλαβών που προκαλούν σημαντική στένωση του αυλού και την εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την διάρκεια της κόπωσης (Karlhan 2000, Τρυποστιάδης 2003).

4.8 Ηλικία και Φύλο

Η στεφανιαία νόσος, όπως και πολλές άλλες ασθένειες, εμφανίζεται πιο συχνά με την πρόοδο της ηλικίας. Σε χώρες όπως η Μεγάλη Βρετανία, το 50% των περιπτώσεων εμφράγματος εκδηλώνονται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών - και οι αριθμοί αυτοί αυξάνονται καθώς αυξάνεται η μέση ηλικία του πληθυσμού. Είναι χαρακτηριστικό ότι η στεφανιαία νόσος, στις ηλικίες κάτω των 55 ετών, είναι πολύ πιο συχνή στους άνδρες απ' όσο στις γυναίκες. Αυτό οφείλεται στο ότι πριν από την εμμηνόπαυση, οι γυναίκες σπανίως παθαίνουν έμφραγμα. Μετά την εμμηνόπαυση, η στεφανιαία νόσος γίνεται πιο συχνή και σταδιακά η αναλογία των γυναικών που νοσούν προσεγγίζει αυτήν των ανδρών, για να εξισωθεί σχεδόν πλήρως στις ηλικίες άνω των 75 ετών (Hayward 2000). Ο ακριβής λόγος για τον οποίο οι γυναίκες είναι προστατευμένες από τη στεφανιαία νόσο πριν από την εμμηνόπαυση δεν είναι γνωστός με βεβαιότητα. Φαίνεται, όμως, ότι σχετίζεται με τις ορμόνες, που παύουν να παράγονται όταν επέλθει η εμμηνόπαυση (Lemieux και συν. 1993, Hayashi και συν. 1992, McCrohon και συν. 2000).

Εικόνα 7. Διορθωμένη ως προς την ηλικία αναλογία θανάτου από στεφανιαία νόσο, ανά χώρα και φύλο (ηλικιακό εύρος 35-74 έτη) (Wu, F.C., Von Eckardstein, A. (2003). Androgens and coronary artery disease. *Endocrine Reviews* 24, 183–217)

4.9 Ο ρόλος της υπερλιπιδαιμίας

Ορισμένες υπερλιπιδαιμίες συνοδεύονται από μεγάλη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και γενικότερα αρτηριακής αθηροσκλήρωσης. Στον πίνακα 6 φαίνεται η ταξινόμηση των υπερλιπιδαιμιών. Τα λιπίδια είναι μη υδατοδιαλυτές ουσίες, που λαμβάνουν μέρος στη σύνθεση ουσιών και στην παραγωγή ενέργειας. Τα κυριότερα λιπίδια του πλάσματος είναι τα λιπαρά οξέα, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια. Τα τριγλυκερίδια είναι εστέρες της γλυκερόλης με τρία λιπαρά οξέα μακριάς αλυσίδας, όπως το στεατικό (18 άτομα άνθρακα) ή το παλμιτικό (16 άτομα άνθρακα). Η χοληστερόλη, όπως και τα τριγλυκερίδια, είναι δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και η πρόδρομος ουσία των στεροειδών ορμονών και των χολικών αλάτων. Η χοληστερόλη κυκλοφορεί στο αίμα με τη βοήθεια των λιποπρωτεϊνών, είτε σε εστεροποιημένη, είτε σε ελεύθερη μορφή (Fielding και συν. 1984). Οι λιποπρωτεΐνες HDL έχουν ρόλο εκκαθαριστικό της χοληστερόλης ενώ οι λιποπρωτεΐνες LDL μεταφέρουν τη χοληστερόλη προς τα διάφορα όργανα. Η υπερβολική αύξηση των LDL μεταφράζεται σε κίνδυνο εναπόθεσής τους στα τοιχώματα των αρτηριών. Την τελευταία δεκαετία, εκτός από

την ολική χοληστερόλη του αίματος, αποδείχθηκε ότι και η αύξηση των τριγλυκεριδίων είναι επικίνδυνη. Το γεγονός αυτό συνδέεται με το λεγόμενο μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, υπέρταση, διαβήτη και υπερλιπιδαιμία (Le & Walter 2007). Υπάρχει αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα τριγλυκερίδια και την HDL, με αποτέλεσμα η αύξηση των τριγλυκεριδίων να συνοδεύεται από μείωση της HDL και αυξημένη εναπόθεση χοληστερόλης στα αγγεία (Τερτίπη και συν. 2000).

Πίνακας 6. Ταξινόμηση των υπερλιπιδαιμιών (κατά Fredrickson).

Τύπος	Ολική χοληστερόλη	LDL χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια	Λιποπρωτεϊνική διαταραχή
I	αυξημένη	χαμηλή ή φυσιολογική	αυξημένα	Περίσσεια χυλομικρών
IIa	αυξημένη ή φυσιολογική	αυξημένη	φυσιολογικά	Περίσσεια LDL
IIb	αυξημένη	αυξημένη	αυξημένα	Περίσσεια LDL και VLDL
III	αυξημένη	χαμηλή ή φυσιολογική	αυξημένα	Περίσσεια χυλομικρών και IDL
IV	αυξημένη ή φυσιολογική	φυσιολογική	αυξημένα	Περίσσεια VLDL
V	αυξημένη	φυσιολογική	αυξημένα	Περίσσεια χυλομικρών και VLDL

(πηγή : Μουτσόπουλος ΧΜ, Εμμανουήλ ΔΣ. Βασικές αρχές Παθοφυσιολογίας. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1984)

4.10 Σχέση υπερλιπιδαιμίας και αθηροσκλήρωσης

Ήδη από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα τέθηκαν οι πρώτες ενδείξεις για τη σχέση υπερχοληστερολαιμίας και αθηροσκλήρωσης. Μελέτες σε κουνέλια υπό διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη, έδειξαν παράλληλη αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα και της συγκέντρωσής της σε αθηροσκληρωτικές βλάβες στην αορτή. Στη δεκαετία του 1930 παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με «κληρονομική υπερχοληστερολαιμία». Η εκθετική αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο 2^ο μισό του 20^{ου} αιώνα στις Δυτικές κοινωνίες, έδωσε ώθηση για συστηματική έρευνα της σχέσης ανάμεσα στην υπερχοληστερολαιμία και την αθηρογένεση. Ωστόσο, θα απαιτηθούν και άλλες μελέτες για την επαρκή τεκμηρίωση αυτής της συσχέτισης , αλλά και του βαθμού στον οποίο ευθύνεται η υπερτριγλυκεριδαιμία για την αθηροσκλήρωση και τη στεφανιαία νόσο.

Τα δεδομένα που τεκμηριώνουν ως σήμερα την παραπάνω αιτιολογική συσχέτιση είναι:

I) Επιδημιολογικά δεδομένα

Πληθώρα προοπτικών μελετών τεκμηριώνουν ισχυρή, ανεξάρτητη και εκθετική σχέση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης και ποικίλων εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου. Σταθμό αποτέλεσε η μελέτη Παρέμβασης των Πολλαπλών Παραγόντων Κινδύνου (The Multiple Risk Factor Intervention Trial -MRFIT), όπου αποδείχθηκε εκθετική αύξηση του σχετικού κινδύνου θανάτου από στεφανιαία νόσο με την προοδευτική αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης (Τερτίπη και συν. 2000). Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε:

- A) μικρή αλλά σαφής αύξηση του σχετικού κινδύνου σε επίπεδα χοληστερόλης 180-200 mg% (σχετικός κίνδυνος 1.31- 1.33),
- B) γραμμική αύξηση του σχετικού κινδύνου για τιμές χοληστερόλης 200-260 mg% (σχετικός κίνδυνος 1.72- 2.88),
- Γ) εκθετική αύξηση για τιμές χοληστερόλης > 260 mg% (σχετικός κίνδυνος 4.13).

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλες μελέτες. Σε αγγειογραφικές μελέτες, επίσης, διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία και την βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου και τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης (παρά τους περιορισμούς των αγγειογραφικών μελετών). Συνολικά προκύπτει ότι για κάθε 1% αύξηση της ολικής χοληστερόλης, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά 2%.

II) Πειραματικά δεδομένα

Διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη (σε πειραματόζωα) προκαλεί όχι μόνο αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα, αλλά και εμφάνιση αθηροσκλήρωσης στην αορτή, βαρύτητας ανάλογης με τα επίπεδα της χοληστερόλης.

III) Συμπεράσματα της βασικής έρευνας

Η παρουσία λιπιδίων στην αθηρωματική πλάκα, η σημασία τους για την αστάθεια της πλάκας και ιδιαίτερα η αποσαφήνιση των μηχανισμών πρόκλησης αθηρωμάτωσης από την οξειδωμένη LDL , ισχυροποίησαν τη σημασία της χοληστερόλης ως αιτιολογικού παράγοντα για τη στεφανιαία νόσο (Τρυποσκιάδης 2003).

IV) Μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς παρέμβασης

Στις μελέτες αυτές διερευνήθηκε η επίδραση της μείωσης της χοληστερόλης αίματος, με διαιτητική ή φαρμακευτική παρέμβαση σε διάφορες εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου και αφορούν ποικίλες ομάδες ως προς το φύλο, την ηλικία ή την εθνικότητα (Τερτίπη 2000). Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η μείωση των λιπιδίων συνοδεύεται από μείωση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου σε υγιή άτομα.

Από την άποψη της πρόληψης ή της θεραπείας, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν ένας παράγοντας κινδύνου είναι αιτιολογικός για αθηροσκλήρωση. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης παρατίθενται στον Πίνακα 7. Ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι η βελτίωση των τροποποιούμενων παραγόντων κινδύνου με μέσα που αφορούν τον τρόπο ζωής ή με φάρμακα, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης.

Πίνακας 7. Μείζονες παράγοντες κινδύνου για κλινική αθηροσκλήρωση

Τροποποιήσιμοι	Μη τροποποιήσιμοι
Κάπνισμα	Ηλικία
Δυσλιπιδαιμία	Ανδρικό φύλο
Διαβήτης	Παρουσία κλινικής αθηροσκλήρωσης
Υπέρταση	Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου
Παχυσαρκία	Εμμηνόπαυση
Μεταβολικό σύνδρομο	
Ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα	

Τόσο οι τροποποιήσιμοι όσο και οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου έχουν, μεταξύ άλλων δράσεων, και άμεση ή έμμεση επίπτωση στο επίπεδο των λιπιδίων αίματος, αναδεικνύοντας τη δυσλιπιδαιμία, ως κομβικό παράγοντα στην πρόκληση καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

5.1 Σύντομη ανασκόπηση

Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδοκρινικών δράσεων των ανδρογόνων και οιστρογόνων και της παρακρινούς ή και αυτοκρινούς δράσης των τοπικώς παραγομένων οιστρογόνων, είναι θεμελιώδους σημασίας για τη ρύθμιση των

μεταβολικών και αγγειακών λειτουργιών στα δύο φύλα. Πράγματι, το ορμονικό περιβάλλον, όπως αυτό διαμορφώνεται από το φύλο και την ηλικία έχει σημαντική επίδραση στη σύνθεση των λιπιδίων αίματος. Με τον τρόπο αυτό, αλλά και με άμεση, μη γενωμική, δράση στα αγγεία, οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου επηρεάζουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα ανδρογόνα ή η έλλειψη οιστρογόνων έχουν παραδοσιακά ενοχοποιηθεί για τον μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται στο ανδρικό φύλο με μια αναλογία 2,5-4,5:1 σε σχέση με τις γυναίκες (Wu & Eckardstein 2003, Reckelhoff & Maric 2010). Αυτή η υπεροχή του ανδρικού φύλου παραμένει αξιοσημείωτα σταθερή μεταξύ χωρών με διαφορετικές διαιτητικές συνήθειες και διαφορετικά ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Παρόλα αυτά, η επίδραση του φύλου είναι λιγότερο σημαντική συγκριτικά με περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν άνδρες και γυναίκες. Υπάρχει πολύ μεγαλύτερη διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των χωρών παρά μεταξύ των φύλων. Μια γυναίκα που ζει στη Σκωτία, έχει πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου από στεφανιαία νόσο, σε σχέση με έναν άνδρα που ζει στη Γαλλία. Ωστόσο, η κατανόηση των μηχανισμών δράσης των στεροειδών ορμονών του φύλου στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου ερευνάται εντατικά, καθώς, λόγω της μεγάλης επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου, ακόμα και μικρός περιορισμός των παραγόντων κινδύνου με ορμονική θεραπευτική παρέμβαση θα μεταφραζόταν σε μεγάλους απόλυτους αριθμούς ασθενών. Από την άλλη μεριά, αν αποδειχτεί ότι τα ανδρογόνα επιβαρύνουν έστω και κατ' ελάχιστο τη στεφανιαία νόσο, καθώς τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στους άνδρες, ακόμα και μια μικρή αύξηση όχι μόνο θα εξάλειφε τις όποιες ευεργετικές επιπτώσεις των ανδρογόνων, αλλά επίσης θα επιβάρυνε ανεπίτρεπτα τους διαθέσιμους πόρους για την υγεία. Απαιτείται καλύτερη κατανόηση των διαφόρων φυσιολογικών μηχανισμών προτού εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα και υιοθετηθούν θεραπευτικές πρακτικές.

5.2 Ανδρογόνα και στεφανιαία νόσος

Σε μεγάλες προοπτικές μελέτες δεν έγινε δυνατό να αποδειχτεί κάποια συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ενδογενούς τεστοστερόνης και τη στεφανιαία νόσο στους άνδρες και στις γυναίκες, αν και συγχρονικές (cross-sectional) μελέτες έδειξαν ότι η στεφανιαία νόσος μπορεί να σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες (Wu & Eckardstein 2003). Η υποανδρογοναιμία στους

άνδρες και η υπερανδρογοναιμία στις γυναίκες συνοδεύονται από κεντρική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, χαμηλή HDL και ανεβασμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL (Wu & Eckardstein 2003). Αυτές οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, αλλά και κάποιοι συγγυτικοί παράγοντες δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για το ρόλο της τεστοστερόνης στη στεφανιαία νόσο. Επίσης δεν επιβεβαιώνεται η υπόθεση ότι χαμηλά επίπεδα θεικής δευδροεπιανδροστερόνης σχετίζονται με στεφανιαία νόσο (Wu & Eckardstein 2003). Πολλές μελέτες είχαν πολύ μικρά δείγματα για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, ενώ συχνά δεν λαμβάνονταν υπόψη συγγυτικοί παράγοντες. Επιπλέον, μέρος των ασθενών είχε τροποποιήσει τη διαίτά του ή λάμβανε υπολιπιδαιμικά φάρμακα μετά τη διάγνωση. Επίσης ο χρόνος λήψης των δειγμάτων αίματος έχει σημασία, καθώς η τεστοστερόνη είναι υψηλότερη νωρίς το πρωί στους νεότερους σε ηλικία άνδρες, αλλά όχι στους ηλικιωμένους, ενώ υπάρχει και το ενδεχόμενο η χρόνια νόσος, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής, να προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης (Zitzmann 2001). Με την επιφύλαξη των ανωτέρω, καμία μελέτη δεν έδειξε ότι υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο. Στη μεγάλη μελέτη Carphilly που περιελάμβανε 2512 άνδρες, βρέθηκε μια μικρή ελάττωση της τεστοστερόνης στους επιζήσαντες μετά από Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (OEM) (Yarnel και συν. 1993). Παρόλα αυτά, όταν τα αποτελέσματα διορθώθηκαν ως προς την ινσουλίνη πλάσματος και τα τριγλυκερίδια η σχέση δεν ήταν πια στατιστικά σημαντική. Σε άλλη μεγάλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1709 ασθενείς και στην οποία είχαν ληφθεί υπόψη όλοι οι δυνητικοί συγγυτικοί παράγοντες, όπως η φαρμακευτική αγωγή (αγγειοδιασταλτικά, αντιυπερτασικά φάρμακα και υπολιπιδαιμικοί παράγοντες) βρέθηκε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (προδιαθεσικός παράγοντας καρδιοπάθειας) συνοδεύονταν από χαμηλές τιμές τεστοστερόνης (Feldman και συν. 1998). Έχει επίσης βρεθεί ότι μετά από μακροχρόνια καταστολή της έκκρισης της ινσουλίνης με διαζοξειδή τα επίπεδα τεστοστερόνης ελαττώνονται (Nestler και συν. 1990). Οι Phillips και συν (1994) έδειξαν μια σημαντική δοσοεξαρτώμενη αρνητική σχέση ανάμεσα στην ελεύθερη τεστοστερόνη και το βαθμό στεφανιαίας απόφραξης σε 55 άνδρες που υποβάλλονταν σε αγγειογραφία, χωρίς προηγούμενο ΕΜ. Με βάση αυτήν την παρατήρηση υποστηρίχθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης πλάσματος αποτελούν δείκτη κινδύνου για αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων (Phillips και συν. 1994). Σημειώνεται ότι σε κάποιες μελέτες, στις οποίες μετρήθηκαν τόσο η τεστοστερόνη,

όσο και η DHEAS, δε δείχτηκε διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου όσον αφορά στην τεστοστερόνη, ενώ η DHEAS ήταν ελαττωμένη στους ασθενείς, υποδεικνύοντας ότι διαφορετικοί μηχανισμοί, που πιθανώς δεν εμπλέκουν τον υποδοχέα των ανδρογόνων μπορεί να ευθύνονται για τις παρατηρούμενες συσχετίσεις μεταξύ αυτών των δύο ορμονών και των καρδιαγγειακών παθήσεων (Wu & Eckardstein 2003).

Σε μεγάλες προοπτικές μελέτες που διήρκεσαν από 5 έως 40 έτη, δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση ή προγνωστική τιμή τεστοστερόνης για την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Barrett-Connor & Khaw 1988, Harman και συν. 2001, Contoreggi και συν. 1990).

Αναφορικά με τις γυναίκες, λιγοστές είναι οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση της ενδογενούς τεστοστερόνης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα δεδομένα είναι αντιφατικά, καθώς σε μελέτη που περιελάμβανε 109 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προκάρδιο άλγος, υψηλά επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης συσχετίστηκαν με στένωση του αυλού των στεφανιαίων αγγείων, ανεξάρτητα από ηλικία, κάπνισμα, επίπεδα οιστραδιόλης, συστολικής αρτηριακής πίεσης και δείκτη μάζας σώματος (Phillips και συν. 1997). Επίπεδα τεστοστερόνης στα ανώτερα του φυσιολογικού έχουν επίσης συσχετιστεί με μικρότερο βαθμό αθηρωμάτωσης τόσο σε εμμηνοπαυσιακές, όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Bernini και συν. 1999). Από την άλλη μεριά, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι γυναίκες με νόσο των πολυκυστικών ωοθηκών (νεότερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μένει να διερευνηθεί το αν αυτό είναι αποτέλεσμα της υπερανδρογοναιμίας ή αυτή είναι απλώς ένα επιφαναινόμενο (Wu & Eckardstein 2003).

Η DHEA και η DHEAS είναι ασθενή, αλλά εν αφθονία επινεφριδιακά ανδρογόνα που εμφανίζουν προοδευτική ελάττωση των επιπέδων τους από την τρίτη δεκαετία της ζωής και μετά. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συμπληρωματική χορήγηση DHEA μπορεί να είναι ωφέλιμη στους ηλικιωμένους, σε μια πλειάδα φυσιολογικών λειτουργιών των συστημάτων συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού. Η DHEA θεωρείται ότι δρα ως προορμόνη για μεταβολίτες με προεξάρχουσα οιστρογονική και αντιαθηρογόνο δράση, άποψη που πρώτος υποστήριξε ο Kask το 1959. Τα ευρήματα των περισσότερων κλινικών μελετών δείχνουν ότι η DHEA είτε δεν έχει ή έχει μικρή ευεργετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, αν και οριστικά

συμπεράσματα είναι δύσκολο να υπάρξουν, λόγω κυρίως των μεθοδολογικών προβλημάτων που αναφέρθηκαν και στην περίπτωση της τεστοστερόνης.

Ειδικότερα, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση DHEA σε υπογοναδικά ή μη, αρσενικά ή θηλυκά πειραματόζωα οδήγησε σε σημαντική υποχώρηση των τεχνητώς προκληθεισών αθηρωματικών βλαβών, ανεξάρτητα από το επίπεδο των λιπιδίων αίματος. Πιθανολογείται ότι η δράση της DHEA οφείλεται σε μετατροπή της σε οιστρογόνα με δυνητική δράση στο ενδοθήλιο (Arad και συν. 1989, Eich και συν. 1993). Σε αυτό συνηγορεί και η μελέτη των Hayashi και συν (2000), που έδειξαν ότι η αντιαθηρογόνος δράση της DHEA σε ωοθηκεκτομηθέντα θηλυκά κουνέλια μπορεί μερικώς (50%) να αναστραφεί από τον αναστολέα της αρωματάσης φαδροζόλη (Hayashi και συν. 2000). Με δεδομένο ότι δεν έχουν ακόμα ανακαλυφθεί ειδικοί υποδοχείς για την DHEA, είναι πιθανό ότι το στεροειδές αυτό ενεργεί κυρίως ως προορμόνη για πιο ισχυρούς μεταβολίτες. Ωστόσο, σε κλινικό επίπεδο οι ευεργετικές αυτές δράσεις μπορεί να μην είναι δυνατό να αξιοποιηθούν, αφού οι φαρμακολογικές δόσεις της DHEA μπορεί να ευνοήσουν ένα μη αποδεκτό οιστρογονικό προφίλ στους άνδρες.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι πολλές από τις δράσεις της τεστοστερόνης στους άνδρες διαμεσολαβούνται από τους οιστρογονικούς (ER) υποδοχείς μετά από μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, με τις κατά τόπους ειδικές αρωματάσες στους ιστούς στόχους (Matsuda και συν. 1993). Η εξωαδενική παραγωγή οιστρογόνων (με τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα να αποτελούν το πρόδρομο υπόστρωμά τους) μπορεί για το λόγο αυτό να έχει κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα οιστρογόνα θεωρούνται γενικά αντιαθηρογόνα και γιαυτό προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα οιστρογόνα προκαλούν αύξηση της HDL-c, ελάττωση της Lp(a) και εμποδίζουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων, ενώ υπάρχουν ενδείξεις από πειραματικές μελέτες για δράση τους στο αγγειακό τοίχωμα (Wu & Eckardstein 2003). Η σημασία των τοπικώς παραγομένων οιστρογόνων, μετά από αρωματοποίηση της τεστοστερόνης, στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης στους άνδρες υποστηρίζεται από ευρήματα ερευνών σε ανθρώπους και διαγονιδιακά ποντίκια με ανεπάρκεια της αρωματάσης και αντίσταση στη δράση των οιστρογόνων. Σε δυο άνδρες με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κυκλοφορούσης οιστραδιόλης και οιστρόνης και υψηλή τεστοστερόνη, λόγω ανεπάρκειας της αρωματάσης του P450 κυτοχρώματος, διαπιστώθηκε δυσλιπιδαιμία με ανεβασμένη την ολική και την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και

ελαττωμένη την HDL, με παράλληλη αντίσταση στην ινσουλίνη στον ένα ασθενή (Morishima και συν. 1995, Carani και συν. 1997).

Αναφορικά με την εξωγενώς χορηγούμενη τεστοστερόνη οι επιπτώσεις της στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί σε προοπτικές μελέτες ελέγχου. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη σε υπογοναδικά άτομα έχει οφέλη σε μια πλειάδα μεταβολικών παραμέτρων, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο γλυκαιμικός έλεγχος και η υπερλιπιδαιμία. Έχουν επίσης περιγραφεί και άμεσες επιδράσεις στο αγγειακό δίκτυο, με ελάττωση των στηθαγγχικών συμπτωμάτων και βελτίωση των ισχαιμικών αλλοιώσεων στο ΗΚΓ, μετά από ενέσιμα διαλύματα τεστοστερόνης (Webb και συν. 1999, Rosano και συν. 1999). Συγκεντρώσεις τεστοστερόνης μεγαλύτερες του φυσιολογικού προκαλούν αγγειοδιαστολή, αλλά φυσιολογικές συγκεντρώσεις της ορμόνης έχουν αμφιλεγόμενες δράσεις. Από την άλλη μεριά η τεστοστερόνη ασκεί προαθηρογόνο δράση στη λειτουργία των μακροφάγων διευκολύνοντας την πρόσληψη τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών, ενώ έχει και αντιαθηρογόνο δράση καθώς προκαλεί μετακίνηση της κυτταρικής χοληστερόλης στην HDL (Wu & Eckardstein 2003).

Με δεδομένο ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης έχουν ενοχοποιηθεί (παρά τις όποιες επιφυλάξεις) για την πρόκληση καρδιοπάθειας, θα αναμένετο ότι η συμπληρωματική χορήγηση τεστοστερόνης θα είχε ευεργετικά αποτελέσματα. Σε μια μετα-ανάλυση της θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη βρέθηκε ότι η εξωγενής χορήγηση της ορμόνης ήταν σχετικά ασφαλής όσον αφορά την καρδιαγγειακή υγεία (Haddad και συν. 2007). Ωστόσο καμιά από τις τυχαιοποιημένες μελέτες που περιελήφθησαν στην ανάλυση αυτή δεν είχε σχεδιαστεί ειδικά για να εκτιμήσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια, με ενδεχόμενο τυχόν παρενέργειες να αγνοήθηκαν ή να μη αναφέρθηκαν, καθιστώντας επισφαλή τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης (McGrath και συν. 2008). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υπογοναδικούς άνδρες, βρέθηκε ότι η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της LDL, της συστολικής και διαστολικής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού. Επίσης, σε υπογοναδικούς άνδρες μειώθηκε το βάρος σώματος, τα επίπεδα λεπτίνης και τα επίπεδα ινσουλίνης μετά από θεραπεία υποκατάστασης (Matsumoto και συν. 2005). Όταν τεστοστερόνη χορηγήθηκε σε ευγοναδικούς παχύσαρκους άνδρες, μειώθηκε η σπλαχνική παχυσαρκία και αποκαταστάθηκαν οι διαταραχές λιπιδίων (Marin και συν. 1993). Σημειώνεται

παρόλα αυτά ότι η εξωγενής τεστοστερόνη έχει και βιοχημικές επιδράσεις που δύνανται να εκληφθούν ως επιβαρυντικές για την αθηροσκληρωτική νόσο, όπως είναι η ελάττωση της HDL-c, τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες. Η μελέτη των Bagatell και συν (1992) έδειξε ότι η χορήγηση τεστοστερόνης σε ευγοναδικούς άνδρες ελάττωσε τα επίπεδα της HDL, ένα αποτέλεσμα που εγείρει ερωτηματικά για τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο της τεστοστερόνης. Αντίστοιχα, σε υπογοναδικούς άνδρες η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα μικρή μόνο επίδραση είχε στην HDL-χοληστερόλη (Whitsel και συν. 2001). Ωστόσο, η πτώση στα επίπεδα της HDL-c, η οποία προκαλείται από τα ανδρογόνα, δε θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητα προ-αθηρογόνος, καθώς η ελάττωση αυτή είναι πιθανό ότι αντανάκλα την αυξημένη παλίνδρομη μεταφορά χοληστερόλης (Wu & Eckardstein 2003). Παρατηρήθηκε ωστόσο ότι υπάρχει δόσοεξαρτώμενη ελάττωση της HDL και αύξηση της ολικής χοληστερόλης σε υπογοναδικούς άνδρες με τη χρήση τεστοστερόνης (Whitsel και συν. 2001). Σε νεαρούς άνδρες η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης επίσης ελαττώνει την HDL, φαινόμενο που όμως δεν παρατηρείται σε ηλικιωμένους άνδρες γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι η δράση της ορμόνης διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία (Page και συν. 2005). Ακόμα περισσότερο, άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα, που συχνά συνυπάρχουν με την καρδιοπάθεια, όπως η υπέρταση και το ισχαιμικό ΑΕΕ επηρεάζονται δυσμενώς από τα ανδρογόνα (Reckelhoff 2005, Hawk και συν. 1998). Γιαυτό και κατά τη θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη σε ηλικιωμένους άνδρες, πέρα από τις πιθανές αντιαθηρογόνες δράσεις της, οι επιδράσεις της ορμόνης στην αρτηριακή πίεση και τα εγκεφαλικά αγγεία, πρέπει να σταθμίζονται.

5.3 Οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα των ανδρογόνων

Οι περιοχές σύνδεσης του DNA και του συνδέτη στον ανδρογονικό υποδοχέα, παρουσιάζουν μεγάλη ομολογία με τα αντίστοιχα τμήματα των άλλων μελών της οικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών. Αξιόλογα χαμηλή ομολογία υπάρχει ανάμεσα στο αμινοτελικό άκρο του ανδρογονικού υποδοχέα και εκείνα των άλλων υποδοχέων των στεροειδών (Kuiper και συν. 1996). Το πρώτο εξόνιο του υποδοχέα των ανδρογόνων περιέχει διάφορες περιοχές επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών DNA-γνωστές ως περιοχές πολυγλουταμίνης, πολυπρολίνης και πολυγλυκίνης, η λειτουργία των οποίων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή (Vasiliou και συν. 1994, Morrow και συν. 1987).

Η πιο αξιοσημείωτη είναι η περιοχή επανάληψης της τριπλέτας CAG που κωδικοποιεί το αμινοξύ γλουταμίνη (περιοχή πολυγλουταμίνης) που ξεκινά στο κωδικόνιο 58, κωδικοποιείται από την πολυμορφική (CAG)_nCAA περιοχή και εκτείνεται κατά μέσο όρο σε 21±2 επαναλήψεις (La Spada και συν. 1991), με ένα εύρος από 11-33 στον φυσιολογικό γενικό πληθυσμό (Morrow και συν. 1987, Randall και συν. 1991) και από 14-35 στους άνδρες (Quigley και συν. 1992). Η περιοχή CAG είναι παρούσα σε πρωτεύοντα γονίδια ΑΥ και το μήκος της μειώνεται σε εξελικτική απόσταση από τον άνθρωπο, γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει συμμετοχή της στην διαδικασία εξέλιξης των πιο προηγμένων ειδών (Choong και συν. 1998). Όπως συμβαίνει και με άλλα γονίδια που έχουν επαναλήψεις CAG, το μήκος της περιοχής είναι ιδιαίτερα πολυμορφικό εξαιτίας της ολίσθησης της DNA πολυμεράσης στα πολλαπλά CAG νουκλεοτίδια του οδηγού (template) DNA, με αποτέλεσμα την ποικιλία στον τελικό αριθμό των επαναλήψεων που αντιγράφονται κατά την αντιγραφή του DNA. Το εύρος των επαναλήψεων που κυμαίνεται από 14-35, μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την εθνικότητα και τη φυλή (Sartor και συν. 1999) και το 90% των γυναικών είναι ετερόζυγες ως προς το μήκος της περιοχής αυτής (Randall 1991). Το μήκος των επαναλήψεων χρησιμοποιήθηκε για την αναγνώριση του X χρωμοσώματος στο πλαίσιο για τον εντοπισμό φορέων σε αναλύσεις γενεαλογικές (Geissler και συν. 1994, Quigley και συν. 1995).

5.3.1 Η περιοχή πολυγλουταμίνης

Μέχρι σήμερα, διάφοροι τύποι μεταλλάξεων έχουν αναγνωριστεί στο γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων και βρέθηκαν να είναι υπεύθυνες για διάφορες ενδοκρινικές δυσλειτουργίες. Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις προκαλούν απώλεια της λειτουργικότητας του ΑΥ και σχετίζονται έτσι με κλινικές διαταραχές στις οποίες η ικανότητα του ΑΥ να επάγει ανδρογονοεξαρτώμενα γονίδια έχει επηρεαστεί. Για παράδειγμα οι μεταλλάξεις μπορεί να προκαλέσουν απώλεια της ευαισθησίας στα ανδρογόνα στους άνδρες (σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα), το οποίο οδηγεί σε μία ποικιλία μικτών φαινοτύπων άρρενος/θήλεος (Brinkmann 2001). Ένας άλλος τύπος μεταλλάξεων του ΑΥ προκαλεί δυσλειτουργία ή αυξάνει τη φυσιολογική δράση του ΑΥ. Αυτοί οι τύποι μεταλλάξεων έχουν βρεθεί να σχετίζονται με ενδοκρινικές νόσους οι οποίες φυσιολογικά προκαλούνται από υπερβολική ανταπόκριση στα ανδρογόνα, όπως είναι ο καρκίνος του προστάτη, η υπερτρίχωση στις γυναίκες κλπ. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις είναι οι σημειακές

μεταλλάξεις, οι μεταλλάξεις με μετατόπιση πλαισίου (frameshift mutations) ή η εισαγωγή κωδικονίων λήξης (insertions of stop codons) στην φυσιολογική περιοχή κωδικοποίησης του ΑΥ. Μια αναλυτική λίστα όλων των μεταλλάξεων του ΑΥ που σχετίζονται με νοσήματα στον άνθρωπο μπορεί να βρεθεί στο “The Androgen Receptor Gene Mutations Database World Wide Web Server” of The Lady Davis Institute for Medical Research, Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital (<http://www.androgendb.mcgill.ca/>) (Poletti 2005). Ανάμεσα σε όλες τις μεταλλάξεις του ΑΥ που έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα, μία συγκεκριμένη μετάλλαξη παρουσιάζει ιδιόμορφα χαρακτηριστικά, επειδή συνίσταται σε μία ποικιλομορφία του μήκους των επαναλήψεων της τριπλέτας CAG (κυτοσίνη-αδενίνη-γουανίνη) στο εξόνιο 1 του γονιδίου του ΑΥ, που κωδικοποιεί μια περιοχή πολυγλουταμίνης (PolyGln) στο αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης. Στον φυσιολογικό πληθυσμό ο αριθμός των κωδικονίων CAG είναι εξαιρετικά πολυμορφικός και συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 14 και 35, με ένα μέσο όρο 21-22 επαναλήψεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις το μήκος επαναλήψεων της τριπλέτας μπορεί να εκτείνεται σε περισσότερες από 35 συνεχόμενες CAG επαναλήψεις, ακόμη και μέχρι 70. Η ποικιλία στο μήκος των CAG επαναλήψεων έχει συσχετιστεί με ενδοκρινικές ανωμαλίες. Ειδικότερα, το μικρό μήκος σχετίζεται με κλινικές εκδηλώσεις όμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στην αυξημένη ανδρογονική δραστηριότητα με την επισήμανση ότι η μεγαλύτερη ανδρογονική δραστηριότητα φαίνεται να σχετίζεται με 22 CAG επαναλήψεις (Nenonen και συν. 2010). Αντίθετα, το μεγάλο, αλλά μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια, μήκος επαναλήψεων (δηλαδή μικρότερες από 35-37, αλλά μεγαλύτερες του 28) σχετίζεται με ελαττωμένη ανδρογονική δραστηριότητα.

Επιπρόσθετη επιμήκυνση της περιοχής επαναλήψεων CAG, πάνω από 35-37 τριπλέτες, έχει σχετιστεί με μία συγκεκριμένη νευροεκφυλιστική νόσο που καλείται Νωτιαία και Προμηκική Μυϊκή Ατροφία ή νόσος του Kennedy (ή νόσος των Kennedy-Alter-Sung, όπως ονομάστηκε από τους τρεις νευρολόγους που την περιέγραψαν το 1968) (Kennedy και συν. 1968, La Spada και συν. 1991). Η νόσος του Kennedy είναι μία σπάνια φυλοσύνδετη νευροεκφυλιστική διαταραχή που προσβάλλει μόνο τους άνδρες, χαρακτηρίζεται από ηλικία εμφάνισης μεταξύ 30 και 50 ετών και οφείλεται σε θάνατο των κινητικών νευρώνων, κυρίως των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού και του προμήκη, ο οποίος οδηγεί σε μυϊκή ατροφία. Πρώιμα συμπτώματα αποτελούν οι κράμπες, οι δεσμιδώσεις, η αδυναμία και η ατροφία των μυών των άκρων και του προσώπου. Η αδυναμία κυρίως προσβάλλει

τους ώμους και τα κάτω άκρα και είναι προϊούσα (Fischbeck 1997). Έχει βρεθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του μήκους των επαναλήψεων και της βαρύτητας της νόσου. Συγκεκριμένα το μήκος παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την ηλικία εμφάνισης της μυϊκής αδυναμίας και σχετίζεται ευθέως με τον ρυθμό επιδείνωσης, με την δυσκολία στην άνοδο κλίμακας και την καθήλωση σε αναπηρική καρέκλα. Πάντως, έχουν περιγραφεί και εξαιρέσεις στην συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου, γεγονός που υποδεικνύει ότι, εκτός από το μήκος της περιοχής CAG, και άλλοι παράγοντες μπορεί να καθορίζουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου (Poletti 2004). Μερική αντίσταση του υποδοχέα στα ανδρογόνα έχει επίσης περιγραφεί σε πολλούς ασθενείς και εκδηλώνεται τυπικά στην εφηβεία με την εμφάνιση γυναικομαστίας, ορχικής ατροφίας η οποία συνοδεύεται από ολιγοσπερμία/αζωοσπερμία και υπογονιμότητα (Dejager και συν. 2002). Ενώ οι ενδοκρινικές διαταραχές φαίνονται να συσχετίζονται με την ελάττωση της δραστηριότητας του ΑΥ, τα νευρολογικά συμπτώματα, λόγω του θανάτου των νευρώνων των πρόσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού, δεν αποδίδονται σε χαμηλή λειτουργικότητα αλλά σε νευροτοξική λειτουργικότητα του ΑΥ που φέρει την επιμηκυμένη περιοχή πολυγλουταμίνης. Στην πραγματικότητα, σε περιπτώσεις πλήρους συνδρόμου αντίστασης στα ανδρογόνα, εξαιτίας της πλήρους απώλειας της δραστηριότητας του ΑΥ, κανένα στοιχείο δυσλειτουργίας ή θανάτου κινητικών νευρώνων δεν έχει αναφερθεί (Brinkmann & Trapman 2001). Η υπόθεση της τροποποιημένης λειτουργικότητας (gain-of-function) υποστηρίζεται σθεναρά από την κλινική και μοριακή αναγνώριση διάφορων μεταλλαγμένων αλλά δομικά μη σχετιζόμενων πρωτεϊνών, που φέρουν επιμηκυμένη περιοχή πολυγλουταμίνης και συνδέονται με νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Η νόσος Kennedy θεωρείται πλέον μέλος μιας καινούριας ομάδας σχετιζόμενων με την περιοχή πολυγλουταμίνης (ή σχετιζόμενων με την περιοχή CAG) κληρονομικών νευρολογικών διαταραχών, στις οποίες περιλαμβάνεται η νόσος του Huntington, η νωτιαία-παρεγκεφαλιδική αταξία 1,2,3 (ή νόσος Machado-Joseph) 6,7 και 17, και οδοντωτοερυθροωχρολουσσιανή ατροφία DentatoRubral and PallidoLusian Atrophy (DRPLA) (Poletti 2004, Fischbeck 1997, 2004, Poletti 2004, Fischbeck 2001). Μέχρι σήμερα, αυτές οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές θεωρούνται ευρέως οι συχνότερες κληρονομικές νευροεκφυλιστικές διαταραχές και οι μοριακοί μηχανισμοί του κυτταρικού θανάτου που ενέχονται θεωρούνται παρόμοιοι σε όλα τα νοσήματα.

5.4 Πολυμορφισμός του υποδοχέα των ανδρογόνων και προσαρμογή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση- όρχεις.

Όπως προαναφέρθηκε η αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων CAG του υποδοχέα των ανδρογόνων συνοδεύεται από ελάττωση της λειτουργικότητάς του. Αυτή η μείωση της λειτουργικότητας του ανδρογονικού υποδοχέα είναι αυτονόητο ότι αφορά στο σύνολο των ιστών του σώματος και κατά συνέπεια στο επίπεδο του υποθαλάμου και της υπόφυσης η αρνητική παλίνδρομη δράση μια σταθερής συγκέντρωσης ανδρογόνων στο πλάσμα (εικόνα 2) θα προκαλεί ηπιότερη σηματοδότηση. Φυσική συνέπεια αυτής της δράσης, σε *in vivo* συνθήκες σε φυσιολογικά άτομα, θα ήταν η αύξηση της έκκρισης των γοναδοτροφινών και ειδικότερα της LH, η οποία με τη σειρά της θα αύξανε την ορχική στεροειδογένεση και τα επίπεδα των ανδρογόνων πλάσματος, σε βαθμό που ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις θα αποκτούσε μια νέα δυναμική ισορροπία σε υψηλότερο επίπεδο. Το αντίθετο θα συνέβαινε εάν ο αριθμός των επαναλήψεων των CAG- του ανδρογονικού υποδοχέα ήταν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Συνεπώς το αυξημένο μήκος της CAG ακολουθίας θα πρέπει να συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης. Μια ευεργετική συνέπεια των αντισταθμιστικά υψηλότερων επιπέδων τεστοστερόνης πλάσματος σε άτομα με CAG- επαναλήψεις στα ανώτερα φυσιολογικά όρια θα μπορούσε να είναι η παρουσία υψηλότερων επιπέδων οιστρογόνων στο πλάσμα λόγω αφθονωτέρου υποστρώματος για τη δράση της αρωματάσης, η οποία καταλύει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Υπέρ αυτού συνηγορεί η ανεύρεση υψηλότερων επιπέδων οιστραδιόλης (E2) σε υγιείς άνδρες με μεγαλύτερο μήκος CAG (Alevizaki και συν. 2003).

Η θετική σχέση ωστόσο των επιπέδων τεστοστερόνης με τον αριθμό των αλληλουχιών CAG δεν αποτελεί σταθερό εύρημα και όπου διαπιστώνεται είναι μάλλον ασθενής. Η δράση της τεστοστερόνης είναι επίσης σημαντική για την εξέλιξη της σπερματογένεσης και συνεπώς οι τυχόν φυσιολογικές αποκλίσεις των επιπέδων της πρώτης με βάση την κατάσταση του υποδοχέα αναμένεται να επηρεάζει την εικόνα της δεύτερης. Ωστόσο ενώ η σχέση αυτή παρατηρείται σε άνδρες που εμφανίζουν υπογονιμότητα σε έδαφος νορμοσπερμίας, όπως φάνηκε στη μελέτη των Badran και συν (με την επιφύλαξη του μικρού δείγματος συμμετεχόντων), δεν διαπιστώθηκε σε άνδρες με oligo-αζωοσπερμία. (Badran και συν. 2009). Πιθανόν οι παρατηρούμενες συσχετίσεις να αποτελούν τμήμα μιας περισσότερης σύνθετης

διαδικασίας, όπου το μήκος της CAG ακολουθίας ασκεί ρυθμιστικό ρόλο. Στη μελέτη των Lapauw και συν, το μήκος του CAG δε συσχετίστηκε άμεσα με τη σύνθεση του σώματος σε λίπος και πρωτεΐνες, είτε μετά από διόρθωση, είτε χωρίς διόρθωση ως προς συγγενικούς παράγοντες, όπως το βάρος, η ηλικία και η SHBG (Lapauw και συν. 2007). Παρόλα αυτά στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι ο αριθμός των επαναληπτικών ακολουθιών CAG λειτουργούσε κατά κάποιο τρόπο ως «διαμεσολαβητής» ανάμεσα στην τεστοστερόνη και τη σύνθεση του σώματος, ρυθμίζοντας τη επίδραση της τεστοστερόνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δυσμενείς βιολογικές επιδράσεις των χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης, που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους, ενισχύονται ακόμα περισσότερο όταν το γονίδιο του ανδρογονικού υποδοχέα διαθέτει περισσότερες αλληλουχίες CAG. Ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης και υψηλότερου αριθμού CAG συνδυάστηκε με υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και δυσμενέστερο λιπιδαιμικό προφίλ (Zitzmann & Nieschlag 2007).

Από την πλευρά των κλινικών επιπτώσεων των μεταβολών του ορμονικού περιβάλλοντος με βάση τον αριθμό των CAG επαναλήψεων του ανδρογονικού υποδοχέα, σημειώνεται ότι στη μεγάλη προοπτική μελέτη των Page και συν (2006) δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος της CAG ακολουθίας και της καρδιακής νοσηρότητας. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα σε σωματομετρικές ή λιπιδαιμικές παραμέτρους και την CAG ακολουθία (Page και συν. 2006). Σε συγχρονική (cross sectional) μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς άνδρες ηλικίας 20-50 ετών βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των CAG αλληλουχιών και την HDL, όπως επίσης και μεταξύ CAG και ενδοθηλιακής απόκρισης στην ισχαιμία, ευρήματα που υποστηρίζουν την άποψη ότι μια μεγαλύτερη σε μήκος ακολουθία CAG (λιγότερο ευαίσθητος υποδοχέας στα ανδρογόνα) μπορεί να έχει καρδιοπροστατευτική δράση (Zitzmann και συν. 2001). Στη μελέτη των Stanworth και συν, που περιελάμβανε 233 άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στο αριθμό των CAG αλληλουχιών και τα επίπεδα τεστοστερόνης, με υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης να εμφανίζονται σε άνδρες με υψηλό αριθμό αλληλουχιών CAG (Stanworth και συν. 2008). Επισημαίνεται ότι η συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο στο ανώτερο τεταρτημόριο κατανομής, μετά την 75 εκ θέση της ακολουθίας. Στη μελέτη των Alevizaki και συν (2003) βρέθηκε ότι βραχύτερες ακολουθίες CAG (<23) συσχετίστηκαν οριακά στατιστικά σημαντικά με

στεφανιαία νόσο περισσότερων αγγείων συγκριτικά με ακολουθίες μεγαλύτερου μήκους.

Έχουν προταθεί δύο εξηγήσεις για την καρδιοπροστατευτική δράση του βραχύτερου ΑΥ σε σχέση με τα επίπεδα των λιπιδίων αίματος: μικρότερο μήκος CAG ακολουθίας έχει συνδυαστεί με χαμηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης, οπότε υπάρχει η πιθανότητα να αντισταθμίζονται με τον τρόπο αυτό οι όποιες δυσμενείς επιδράσεις της βραχείας ακολουθίας CAG (Zitzmann και συν. 2003, Walsh 2005). Από την άλλη μεριά, η μείωση στην HDL-c που παρατηρείται στην περίπτωση του βραχύτερου ΑΥ -αλληλίου είναι πιθανό να αντανάκλα την αυξημένη διακίνηση της χοληστερόλης μέσω της HDL και την αυξημένη απομάκρυνση της τελευταίας από την κυκλοφορία μέσω της ηπατικής οδού (παλίνδρομη κυκλοφορία χοληστερόλης). Αυτό υποστηρίζεται από τα ευρήματα της μελέτης των Hersberger και συν , στην οποία βρέθηκε συσχέτιση της CAG ακολουθίας με την HDL, αλλά όχι και με την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων (Hersberger και συν. 2005). Υπέρ της καρδιοπροστατευτικής δράσης της μακράς CAG ακολουθίας συνηγορεί και το εύρημα των Zitzmann και συν που εντοπίζουν ανάλογες συσχετίσεις στο ανώτερο τεταρτημόριο κατανομής των CAG ακολουθιών για την HDL και τα τριγλυκερίδια (στα τελευταία η διαφορά οριακά μόνο είναι στατιστικά σημαντική) (Zitzmann και συν. 2001).

5.5 Ερευνητικά ερωτήματα

Τα δεδομένα των μέχρι σήμερα μελετών για τη συσχέτιση του μήκους των CAG-επαναλήψεων με τα επίπεδα λιπιδίων δεν έχουν καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα. Οι μεγαλύτερου μήκους CAG-επαναλήψεις σε υγιείς άνδρες έχουν συσχετιστεί με αύξηση της HDL-χοληστερόλης και με υψηλά επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης, χωρίς όμως αυτό να αποτελεί σταθερό εύρημα, ενώ και η επίδραση στα λιπίδια θεωρείται αμφίβολη. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ του CAG-πολυμορφισμού του γονιδίου του ΑΥ και της συγκέντρωσης των στεροειδών ορμονών του φύλου στο πλάσμα, καθώς και η πιθανή επίδραση των CAG-επαναλήψεων στο λιπιδαιμικό προφίλ υγιών εθελοντών. Ο αριθμός αλληλουχιών CAG ίσως να επηρεάζει τα στεροειδή, και μέσω αυτού και τα λιπίδια.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης του CAG-πολυμορφισμού του γονιδίου του ΑΥ με τη συγκέντρωση των επιπέδων πλάσματος των στεροειδών ορμονών του φύλου καθώς και με τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, με ιδιαίτερη έμφαση στις λιπιδαιμικές παραμέτρους.

8. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

8.1 Το δείγμα της μελέτης

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 170 υγιείς Καυκάσιοι Έλληνες άνδρες, ηλικίας 22-59 ετών, με μέση ηλικία τα 42 έτη. Οι άνδρες που συμμετείχαν στη μελέτη επιλέχθηκαν τυχαία από ένα μεγαλύτερο τυχαία επιλεγμένο δείγμα του ενήλικου ανδρικού πληθυσμού του γεωγραφικού διαμερίσματος της περιφέρειας Θεσσαλίας, στο πλαίσιο διενέργειας επιδημιολογικής μελέτης για την εκτίμηση της συχνότητας της παχυσαρκίας και των συνεπειών της (Koukoulis et al, 2010).

Το αρχικό δείγμα της επιδημιολογικής μελέτης αποτελούνταν από ενήλικες ηλικίας 18-79 ετών κατοίκους της περιοχής της Θεσσαλίας για τουλάχιστον ένα έτος. Ο συνολικός πληθυσμός των ενηλίκων ταξινομήθηκε σε υποομάδες, με βάση τη γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού, αντίστοιχα προς τους τέσσερεις νομούς της περιφέρειας Θεσσαλίας. Το δείγμα της επιδημιολογικής μελέτης αποτέλεσαν άνδρες από τις πρωτεύουσες των νομών, τις κωμοπόλεις και τα χωριά κατά αντιπροσωπευτικό και διαστρωματοποιημένο τρόπο, ώστε το τελικό μέγεθος του δείγματος να είναι ανάλογο κατά φύλο και ηλικία με τον πληθυσμό κάθε νομού της πρωτεύουσας, των κωμοπόλεων και των χωριών που επιλέχθηκαν σε κάθε νομό, σύμφωνα με τα δεδομένα της απογραφής του 2001 από την Εθνική Στατιστική Αρχή. Στις τέσσερεις πρωτεύουσες των νομών επιλέχθηκαν τυχαία και διαστρωματοποιημένα οικοδομικά τετράγωνα. Η τυχαία επιλογή των νοικοκυριών έγινε με βάση τον αριθμό που προέκυψε από την διαίρεση του συνόλου με τον αριθμό των ατόμων που αντιστοιχούσαν στο δείγμα κάθε πρωτεύουσας. Στις κωμοπόλεις και τα χωριά, ο αριθμός των τοπικών νοικοκυριών διαιρέθηκε με τον εκτιμώμενο αριθμό του δείγματος σε καθένα από αυτά και το αποτέλεσμα

χρησιμοποιήθηκε ως συντελεστής για την επιλογή του αριθμού των νοικοκυριών. Από κάθε νοικοκυριό επελέγη μόνο ένας ενήλικας.

Από κάθε συμμετέχοντα ζητήθηκε να προσέλθει στα εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας στις 9 η ώρα το επόμενο πρωί, αφού παραμείνει νήστις κατά τη διάρκεια της νύκτας. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν όσοι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση ή άλλη καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική ή ηπατική νόσο ή όσοι χρησιμοποιούσαν φάρμακα για οποιοδήποτε λόγο. Καθένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκε σε πλήρη κλινική εξέταση. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε δυο φορές στο δεξιό βραχίονα, σε καθιστή θέση, μετά από 20 λεπτά σε ηρεμία, με τη χρήση υδραργυρικού σφυγμομανόμετρου. Η μέση τιμή των δύο μετρήσεων ορίστηκε ως η αρτηριακή πίεση του συμμετέχοντος. Η περιφέρεια της μέσης μετρήθηκε χρησιμοποιώντας μια πλαστική και μη εκτατή μετροταινία ραπτικής, σε ένα επίπεδο κατά τη μεσότητα της απόστασης ανάμεσα στο κατώτερο πλευρικό χείλος και τη λαγόνια ακρολοφία και με προσέγγιση στο πλησιέστερο εκατοστόμετρο. Ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI) υπολογίστηκε με το μαθηματικό τύπο $BMI=W/H^2$, όπου W το βάρος εκφρασμένο σε κιλά (Kg) και H το ύψος σε μέτρα (m). Το ποσοστό σωματικού λίπους (% λιπώδης μάζα) υπολογίστηκε με τη βοήθεια συσκευής βιοηλεκτρικής εμπεδησης, χρησιμοποιώντας έναν αντίστοιχο αναλυτή του εμπορίου (Omron HBF 302 Body Fat Analyser, Omron Healthcare Inc., Vernon Hills, IL, USA), με τον ασθενή σε όρθια θέση. Καθένας από τους συμμετέχοντες στην έρευνα συμπλήρωσε ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την κατάσταση της υγείας του τις κοινωνικές συνήθειες και την κατανάλωση αλκοόλ, κάτω από την επίβλεψη μέλους της ερευνητικής ομάδας, ενώ πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για τον προσδιορισμό της γλυκόζης ορού, της ινσουλίνης, της SHBG, των λιπιδίων και των ορμονών του φύλου. Ο ορός διατηρήθηκε σε θερμοκρασία -70°C, μέχρι το χρόνο πραγματοποίησης των μετρήσεων. Όλα τα άτομα του τελικού δείγματος έδωσαν γραπτώς τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στην έρευνα. Το πρωτόκολλο της έρευνας εγκρίθηκε από την επιτροπή Δεοντολογίας και Έρευνας του Παν/κού Νοσοκομείου Λάρισας.

8. 2 Βιοχημικές εξετάσεις

Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν με μεθόδους διαθέσιμες στο εμπόριο: Η ολική τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη μετρήθηκαν με την ραδιοανοσολογική τεχνική RIA στερεάς φάσης (Diagnostic System Laboratories, Inc, USA). Η ευαισθησία της μεθόδου για την τεστοστερόνη ορού και την οιστραδιόλη ήταν αντίστοιχα 0,08ng/ml και 0.6pg/ml, ενώ ο συντελεστής διακύμανσης μεταξύ των μετρήσεων (CV) ήταν 8% και 4% αντίστοιχα. Τα επίπεδα SHBG και ινσουλίνης μετρήθηκαν με τη χρήση IRMA, (Radim SpA, Roma, Italy και Immunoteck Beckman Counter Company, PW, αντίστοιχα). Η ευαισθησία της μεθόδου για τις μετρήσεις SHBG και ινσουλίνης ήταν, αντίστοιχα 2.5nm/ml και 0.5μIU/ml, ενώ ο συντελεστής διακύμανσης μεταξύ των μετρήσεων ήταν 5% και 3,4%. Η ελεύθερη τεστοστερόνη ορού, η ελεύθερη οιστραδιόλη, η βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη και η βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη υπολογίστηκαν με βάση τις συγκεντρώσεις της ολικής τεστοστερόνης ορού, της SHBG, και της λευκωματίνης, χρησιμοποιώντας έγκυρους μαθηματικούς τύπους (Vermeulen et al, 1999· Van Den Beld et al, 2000, Van Uyfanghe et al, 2005). Η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη (εξίσωση Friedwald, όταν τα τριγλυκερίδια ήταν λιγότερα από 400mg/dl), τα τριγλυκερίδια και η γλυκόζη ορού προσδιορίστηκαν με τη βοήθεια αυτόματου αναλυτή (Olympus 600, Medicon). Ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων υπολογίστηκε ως ο λόγος της συγκέντρωσης της ολικής τεστοστερόνης (σε nmol/l) προς την SHBG (σε nmol/l). Ο δείκτης HOMA-IR υπολογίστηκε ως το γινόμενο ινσουλίνη πλάσματος (σε μU/ml) και της γλυκόζης πλάσματος (σε mg/dl) διαιρεμένο με το γινόμενο 22,5x18 (Matthews και συν., 1985).

7.3 Μοριακή ανάλυση του υποδοχέα των ανδρογόνων

Το DNA εξήχθη από τα περιφερικά λευκοκύτταρα με τη χρήση στηλών (QIAamp ® DNA Mini Blood Kit, (Qiagen). Ένα τμήμα του εξονίου -1 του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα ενισχύθηκε με PCR. Κάθε δείγμα (100μl) της αντίδρασης περιείχε 10μl ρυθμιστικού διαλύματος PCR, 1μl πολυμεράσης Taq, 2 μl Mg₂Cl 50mM (όλα από Invitrogen Ltd, UK), 1μl μίγματος δεοξυνουκλεοτιδίου (≈ 40Mm), 77μl ύδατος, 1μl από κάθε εκκινητή (≈ 40 pmole/μl) και 7μl γενωμικού DNA (≈50ng/μl). Οι εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν :

AR1F: 5'-GTGCGCGAAGTGATCCAGA-3' και

AR2R: 5'-GTTTCCATCCAGGACCAGGTA-3'.

Οι συνθήκες για την PCR ήταν 95° για 5 λεπτά που ακολουθούνταν από 35 κύκλους 94°C για 1 λεπτό και μια τελική επέκταση 10 λεπτών στους 72° C. Το προϊόν της PCR εκπλύθηκε με το Charge Switch PCR Clean Up Kit (Invitrogen, Ltd, UK). Οι επαναλήψεις CAG καθορίστηκαν με τη χρήση του Applied Biosystems 3730xl DNA Sequencer. Για τον προσδιορισμό της ακολουθίας έγινε χρήση του Applied Biosystems Big Dye Terminator v1.1 και οι θερμικοί cyclers ήταν οι Applied Biosystems 9700 και Applied Biosystems 9200. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ήταν το Applied Biosystems Sequencing Analysis Software v5.2.

7.4 Στατιστική Ανάλυση

Όλα τα δεδομένα της περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση. Ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με τη δοκιμασία Smirnov-Kolmogorov για το σύνολο των μεταβλητών. Η δοκιμασία Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ δύο ομάδων στην περίπτωση κανονικής κατανομής. Σε μη κανονικές κατανομές και προκειμένου για τη σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney-U test. Για τις συγκρίσεις περισσότερων των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες ANOVA (για κανονική κατανομή) και Kruskal –Wallis για μη κανονικές κατανομές. Καθώς δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων που εξετάστηκαν δε χρησιμοποιήθηκαν post-hoc δοκιμασίες. Οι συσχετίσεις έγιναν με τη μέθοδο Spearman. Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της ανεξάρτητης επίδρασης των CAG-επαναλήψεων στις υπό εξέταση μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago, USA).

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα των συμμετεχόντων στην έρευνα φαίνονται στον πίνακα 1. Η μέση ηλικία ήταν $42,34 \pm 8,86$ έτη, ενώ η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος $27,87 \pm 3,87$. Στους πίνακες 2 και 3 παρουσιάζονται οι τιμές των βιοχημικών παραμέτρων, της αρτηριακής πίεσης, το λιπιδαιμικό προφίλ και οι τιμές ορμονών των συμμετεχόντων.

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα του πληθυσμού της μελέτης

Ανθρωπομετρικά δεδομένα	MT($\pm$TA)*
Ηλικία	$42,34 \pm 8,86$
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	$27,87 \pm 3,87$
Λόγος μέσης ισχίων (ελάχιστη-μέγιστη τιμή)	$0,92 \pm 0,10$
Σωματικό λίπος (%)	$22,83 \pm 5,58$
*Μέση Τιμή (Τυπική Απόκλιση)	

Πίνακας 2. Τιμές βιοχημικών παραμέτρων και CAG επαναλήψεων στο σύνολο του δείγματος

Βιοχημικές παράμετροι	MT($\pm$TA)
Ομοιοστασία της γλυκόζης	
Γλυκόζη (mmol/L)	$5,02 \pm 0,69$
Ινσουλίνη (μU/mL)	$7,10 (0,34 - 38,61)$
HOMA	$1,55 (0,07 - 40,64)$
Αρτηριακή πίεση	
Συστολική (mmHg)	$120,38 \pm 11,81$
Διαστολική (mmHg)	$77,09 \pm 8,73$
Αριθμός ΑΥ CAG επαναλήψεων	$22,49 \pm 2,89$
Λιπιδαιμικό προφίλ	
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)(mg/dl)	$6,16 \pm 1,25 (237,08 \pm 48,15)$
LDL Χοληστερόλη (mmol/L) (mg/dl)	$3,99 \pm 1,12 (154,24 \pm 43,145)$
HDL Χοληστερόλη (mmol/L) (mg/dl)	$1,36 \pm 0,38 (52,42 \pm 14,76)$
Τριγλυκερίδια (mmol/L) (mg/dl)	$1,46 (90,36 - 4,88) (157,67 \pm 111,48)$

Πίνακας 3. Τιμές ορμονών στο σύνολο των ατόμων του δείγματος

Ορμόνες	ΜΤ(±ΤΑ)
Ολική τεστοστερόνη (nmol/L)	21,32 ± 7,41
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη (nmol/L)	13,16 ± 4,98
Ελεύθερη τεστοστερόνη (nmol/L)	0,47 (0,20 – 1,54)*
Δείκτης ανδρογόνων	0,84 (0,10 – 3,70)*
Ολική οιστραδιόλη (pmol/L)	98,59 ± 31,47
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη (pmol/L)	75,16 (40,41 – 187)*
Ελεύθερη οιστραδιόλη (pmol/L)	1,70 (0,95 – 4,16)*
SHBG (pmol/L)	22,60 (8,92 – 71)*
* (ελαχ-μεγ)	

Η κατανομή του ΑΥ-πολυμορφισμού στο δείγμα της μελέτης φαίνεται στο γράφημα 1, με τον αριθμό των επαναλήψεων CAG στον πληθυσμό της μελέτης να κυμαίνεται από 14 έως 29, με μια διάμεσο τιμή επαναλήψεων στο 23 και μέση τιμή 22,49. Η κατανομή με βάση τη δοκιμασία Smirnov-Kolmogorov ήταν οριακά κανονική με στρέβλωση προς τα αριστερά (πίνακας 4). Ο έλεγχος κανονικότητας των κατανομών των υπολοίπων μεταβλητών παρουσιάζεται στους αντίστοιχους πίνακες του παραρτήματος (πίνακας 1). Επισημαίνεται ότι η κατανομή των τιμών των λιπιδίων πλην των τριγλυκεριδίων ήταν κανονική. Μη κανονικές ήταν οι κατανομές των ορμονών, πλην της ολικής τεστοστερόνης.

Πίνακας 4. Κατανομή των CAG-επαναλήψεων και έλεγχος κανονικότητάς της.

CAG επαναλήψεις (No)	
N	170
Μέση τιμή	22,49
Διάμεσος	23,00
Τυπική απόκλιση	2,893
Λόξωση	-,296
Κύρτωση	-,065
Εκατοστημόρια	
5	18,00
25	21,00
50	23,00
75	25,00
95	27
Kolmogorov-Smirnov Z	1,335
Asymp. Sig. (2-tailed)	,057

Γράφημα 1. Κατανομή των CAG-επαναλήψεων με τη μορφή ραβδογράμματος

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος της πολυγλουταμινικής αλυσού του ΑΥ-υποδοχέα (ακολουθία CAG του γονιδίου του ΑΥ-υποδοχέα) και τα επίπεδα των ανδρογόνων ή των οιστρογόνων (ολική τεστοστερόνη, ολική οιστραδιόλη, βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη, βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη, ελεύθερη τεστοστερόνη, ελεύθερη οιστραδιόλη) (Πίνακας 5). Επίσης, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των CAG-επαναλήψεων και των τιμών λιπιδίων αίματος.

Πίνακας 5. Βασικές συσχετίσεις μεταξύ CAG-επαναλήψεων και ανθρωπομετρικών/βιοχημικών παραμέτρων

Παράμετρος	Συσχετίσεις κατά Spearman με τον αριθμό των CAG-επαναλήψεων.	
	r	p
BMI (kg/m ²)	- 0,055	NS*
Λόγος μέσης- ισχίων	- 0,097	NS
Σωματικό λίπος	- 0,029	NS
Γλυκόζη	- 0,124	NS
Ολική χοληστερόλη	0,15	NS
LDL χοληστερόλη	0,035	NS
HDL χοληστερόλη	0,069	NS
Τριγλυκερίδια	- 0,108	NS
Ινσουλίνη	- 0,081	NS
HOMA	- 0,093	NS
SHBG	- 0,010	NS
Ολική τεστοστερόνη	0,003	NS
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	- 0,011	NS
Ελεύθερη τεστοστερόνη	0,01	NS
Δείκτης ανδρογόνων	- 0,015	NS
Ολική οιστραδιόλη	- 0,084	NS
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	- 0,070	NS
Ελεύθερη οιστραδιόλη	- 0,062	NS

* p>0,05

Αναλυτικά οι συσχετίσεις μεταξύ CAG-επαναλήψεων και τιμών λιπιδίων, όπως και μεταξύ των τιμών των λιπιδίων παρουσιάζονται στον πίνακα 6. Επισημαίνεται ότι ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ CAG-επαναλήψεων και τριγλυκεριδίων ήταν -0,108, που αντιστοιχεί σε τιμή p=0,16, τη χαμηλότερη μεταξύ των λιπιδαιμικών παραμέτρων, όσον αφορά τη συσχέτισή τους με τις CAG-επαναλήψεις. Όταν ο αριθμός των CAG-επαναλήψεων διχοτομήθηκε στη διάμεσο

τιμή (23), δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά συσχετίσεις μεταξύ των CAG-επαναλήψεων και των τιμών των λιπιδίων αίματος (πίνακας 7).

Στο επόμενο διάγραμμα διασποράς τιμών (γράφημα) φαίνεται η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των CAG-επαναλήψεων και των τριγλυκεριδίων, μετά την εξαίρεση των ακραίων τιμών των τελευταίων (εξαιρέθηκαν τιμές άνωθεν της 95ης εκ. θέσης , που αντιστοιχούν σε τιμή >307mg/dl). Η αρνητική συσχέτιση γίνεται εντονότερη με συντελεστή συσχέτισης κατά Spearman $r = -0,147$ και $p = 0,06$.

Πίνακας 6. Αναλυτικά οι συσχετίσεις μεταξύ τιμών των λιπιδίων και μεταξύ CAG-επαναλήψεων και τιμών λιπιδίων

CAG επαναλήψεις		Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Τριγλυκερίδια (mg/dl)
CAG επαναλήψεις (No)	Correlation Coefficient	,015	,035	,069	-,108
	Sig. (2-tailed)	,847	,650	,370	,160
	N	170	170	170	170
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	Correlation Coefficient		,881	,058	,465
	Sig. (2-tailed)		,000*	,452	,000*
	N		170	170	170
LDL (mg/dl)	Correlation Coefficient			-,115	,262
	Sig. (2-tailed)			,134	,001*
	N			170	170
HDL (mg/dl)	Correlation Coefficient				-,382
	Sig. (2-tailed)				,000*
	N				170

* Συσχέτιση σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας $p = 0,01$

Πίνακας 7. Σύγκριση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και των βιοχημικών και ορμονικών παραμέτρων, ανάλογα με το μήκος της CAG-ακολουθίας του AY-υποδοχέα.

Παράμετρος	AY < 23 n = 80	AY ≥ 23 n = 90	p
Ηλικία (χρόνια)	41,90 ± 9,81	42,63 ± 8,20	NS
BMI (kg/m ²)	27,76 ± 3,82	27,95 ± 3,93	NS
Λόγος μέσης ισχύος	0,92 ± 0,12	0,92 ± 0,11	NS
Μάζα σωματικού λίπους	22,79 ± 5,17	22,86 ± 5,87	NS
Γλυκόζη (mmol/L)	5,11 ± 0,66	4,97 ± 0,72	NS
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)	6,25 ± 1,52	6,10 ± 1,04	NS
LDL χοληστερόλη (mmol/L)	4,10 ± 1,29	3,91 ± 0,98	NS
HDL χοληστερόλη (mmol/L)	1,31 ± 0,32	1,39 ± 0,42	NS
Τριγλυκερίδια (mmol/L)	1,76 ± 0,13	1,68 ± 0,11	NS
Ινσουλίνη (μU/mL)	8,82 ± 0,70	7,96 ± 0,59	NS
HOMA	2,33 ± 0,28	2,61 ± 0,53	NS
SHBG (pmol/L)	25,12 ± 11,30	24,25 ± 8,39	NS
Ολική τεστοστερόνη (nmol/L)	20,84 ± 5,98	21,66 ± 8,26	NS
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη (nmol/L)	12,75 ± 3,83	13,44 ± 5,63	NS
Ελεύθερη τεστοστερόνη (nmol/L)	0,47 ± 0,13	0,51 ± 0,23	NS
Δείκτης ανδρογόνων	0,92 ± 0,37	0,92 ± 0,45	NS
Ολική οιστραδιόλη (pmol/L)	100,98 ± 29,78	96,94 ± 32,64	NS
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη (pmol/L)	84,50 ± 28,45	81,32 ± 29,45	NS
Ελεύθερη οιστραδιόλη (pmol/L)	1,88 ± 0,60	1,86 ± 0,70	NS
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	120,87 ± 13,23	119,75 ± 11,21	NS
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	77,97 ± 9,71	76,49 ± 7,99	NS

Γράφημα 2. Διάγραμμα διασποράς τιμών τριγλυκεριδίων και CAG-επαναλήψεων.

Γράφημα 3. Διάγραμμα διασποράς τιμών τριγλυκεριδίων και CAG-επαναλήψεων μετά την εξαίρεση των ακραίων τιμών (>95^η θέση)

Πίνακας 8. Σύγκριση των τριγλυκεριδίων και ορμονικών παραμέτρων, ανάλογα με το μήκος της CAG-ακολουθίας του ΑΥ-υποδοχέα ανά υποομάδες αλληλουχιών.

Δοκιμασία Kruskal-Wallis	CAG –επαναλήψεις	N	Mean Rank	Mean Rank
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	<22	69	88,71	NS
	22-24	52	87,74	
	>24	49	78,60	
SHBG	<22	69	86,43	NS
	22-24	52	78,60	
	>24	49	91,51	
Ινσουλίνη (μU/ml)	<22	69	89,71	NS
	22-24	52	88,01	
	>24	49	76,91	
Ολική E2 (pg/ml)	<22	69	91,21	NS
	22-24	52	85,00	
	>24	49	77,99	
Δείκτης ανδρογόνων	<22	69	85,96	NS
	22-24	52	87,42	
	>24	49	82,82	
Ελεύθερη τεστοστερόνη (nmol/L)	<22	69	83,65	NS
	22-24	52	86,23	
	>24	49	87,33	
Βιο-διαθέσιμη τεστοστερόνη (nmol/L)	<22	69	85,16	NS
	22-24	52	84,96	
	>24	49	86,55	
Ελεύθερη E2 (pmol/L)	<22	69	89,48	NS
	22-24	52	87,21	
	>24	49	78,08	
Βιο-διαθεσιμη-E2 (pmol/L)	<22	69	90,38	NS
	22-24	52	86,24	
	>24	49	77,84	

Πίνακας 9. Σύγκριση των υπολοίπων λιπιδαιμικών παραμέτρων, ανάλογα με το μήκος της CAG- ακολουθίας του ΑΥ-υποδοχέα ανά υποομάδες αλληλουχιών.

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	Between Groups	1456,581	2	728,291	,311	N
	Within Groups	390459,425	167	2338,080		S
	Total	391916,006	169			
LDL (mg/dl)	Between Groups	3196,685	2	1598,343	,857	
	Within Groups	311394,426	167	1864,637		NS
	Total	314591,112	169			
HDL (mg/dl)	Between Groups	633,076	2	316,538	1,454	
	Within Groups	36354,430	167	217,691		NS
	Total	36987,506	169			
Ολική τεστοστερόνη (ng/dl)	Between Groups	129712,805	2	64856,402	1,454	
	Within Groups	7448189,016	167	44599,934		NS
	Total	7577901,821	169			

Στατιστικά σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ της ελεύθερης τεστοστερόνης και ολικής χοληστερόλης/ τριγλυκεριδίων ($p < 0,01$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ ελεύθερης οιστραδιόλης και λιπιδαιμικών παραμέτρων. Αρνητικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν επίσης μεταξύ ελεύθερης τεστοστερόνης και ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος σωματικού λίπους και συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η ηλικία συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με την ελεύθερη οιστραδιόλη.

Πίνακας 10. Συσχέτιση ελεύθερης τεστοστερόνης με λιπιδαιμικές παραμέτρους, σωματομετρικά χαρακτηριστικά και επίπεδα στεροειδών ορμονών

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με ελεύθερη τεστοστερόνη
Ηλικία	-.266(**)
BMI	-.216(**)
Ολική χοληστερόλη	-.159(*)
Τριγλυκερίδια	-.227(**)
Ολική τεστοστερόνη	.888(**)
Ολική οιστραδιόλη	.311(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	.363(**)
Σωματικό λίπος	-.342(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	-.295(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	-.245(**)
HDL	NS
LDL	NS

Πίνακας 11. Συσχέτιση ελεύθερης οιστραδιόλης με λιπιδαιμικές παραμέτρους και επίπεδα στεροειδών ορμονών

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με ελεύθερη οιστραδιόλη
Ηλικία	-.309(**)
Ολική τεστοστερόνη	.185(*)
Ολική οιστραδιόλη	.961(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	.363(**)
Ολική χοληστερόλη	NS
Τριγλυκερίδια	NS
HDL	NS
LDL	NS

Στον πίνακα 12 παρουσιάζονται τα μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη των επιπέδων τριγλυκεριδίων και HDL-χοληστερόλης. Η ηλικία και το κάπνισμα χρησιμοποιήθηκαν ως συμμεταβλητές στο μοντέλο. Περισσότερο σωματικό λίπος αντιστοιχεί σε υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων (θετική συσχέτιση) και χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης (αρνητική συσχέτιση).

Πίνακας 12. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης πρόγνωσης των επιπέδων HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων

Μεταβλητή	Προγνωστικός παράγοντας	Συντελεστής B	T	p
HDL χοληστερόλη	GAG επαναλήψεις	0,1	1,382	0,169
	Σωματικό λίπος	- 0,400	- 5,388	< 0,001
	Ελεύθερη	- 0,087	- 1,165	0,246
Τριγλυκερίδια	GAG επαναλήψεις	- 0,087	- 1,177	0,241
	Σωματικό λίπος	0,280	3,781	< 0,001

Οι παραπάνω συσχετίσεις αποτυπώνονται στα γραφήματα 4 & 5.

Γράφημα 4. Αρνητική συσχέτιση σωματικού λίπους και HDL-χοληστερόλης

Γράφημα 5. Θετική συσχέτιση σωματικού λίπους και τριγλυκεριδίων

Στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ (πίνακας 2) παρουσιάζονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υπολοίπων μεταβλητών του δείγματος. Τα αποτελέσματα αυτά υπερβαίνουν τον σκοπό της μελέτης και δεν αναλύονται περαιτέρω. Οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων λιπιδίων και ορμονών και σωματομετρικών χαρακτηριστικών επαληθεύουν τα μέχρι τώρα γνωστά από τη βιβλιογραφία.

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Έχει αποδειχθεί ότι οι στεροειδείς ορμόνες ασκούν μια σειρά από ευεργετικές, αλλά και δυσμενείς επιδράσεις στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Υπενθυμίζεται ότι τα ανδρογόνα ασκούν τη δράση τους κυρίως μέσω του ανδρογονικού υποδοχέα, του οποίου η ευαισθησία και κατά συνέπεια η μεταγραφική δραστηριότητα επηρεάζεται από το μήκος της CAG-ακολουθίας. Βραχύτερη CAG-ακολουθία συνεπάγεται και υψηλότερη μεταγραφική δραστηριότητα (Chamberlain και συν. 1994, Tut και συν. 1997).

Το μήκος των CAG-επαναλήψεων παρουσιάζει υψηλό πολυμορφισμό, ο οποίος εξαρτάται από τη φυλή και την εθνικότητα των πληθυσμιακών ομάδων που μελετώνται. Στους Καυκάσιους, ο αριθμός των CAG-επαναλήψεων κυμαίνεται από 8 έως 33, με μια μέση τιμή της τάξης των 20-22, ενώ μια ευρύτερη κατανομή των CAG-επαναλήψεων (εύρος 8-41) έχει βρεθεί σε άλλες μελέτες, στις οποίες περιλαμβάνονται άνδρες διαφορετικής φυλής και εθνικότητας (Alevizaki και συν. 2003, Hersberger και συν. 2005). Στην παρούσα μελέτη, η κατανομή του μήκους του AY-γονιδίου κυμαινόταν μεταξύ 14 και 29, με επικράτηση των μακρύτερων CAG-επαναλήψεων, όπως προκύπτει από τη διάμεσο τιμή (23) και ήταν συγκρίσιμο με το εύρος που βρέθηκε στη μελέτη των Zitzmann και συν (2001).

Πιθανολογείται ότι τα επίπεδα των ανδρογόνων στο πλάσμα φυσιολογικών ατόμων θα πρέπει να είναι ανάλογα του αριθμού των CAG-επαναλήψεων του υποδοχέα των ανδρογόνων. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε σε κάποιες μελέτες (Crabbe και συν. 2007, Huhtaniemi και συν. 2009, Stanworth και συν. 2008) όχι όμως σε όλες. Στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε η οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των CAG-επαναλήψεων και το επίπεδο των στεροειδών ορμονών του φύλου, είτε όταν οι CAG-επαναλήψεις μελετήθηκαν ως συνεχής μεταβλητή, είτε όταν κατηγοριοποιήθηκαν ανά τεταρτημόρια. Αναφορικά με τη σχέση ανάμεσα στην τεστοστερόνη ή την ελεύθερη τεστοστερόνη και το μήκος του AY, τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης είναι σύμφωνα με ευρήματα παλαιότερων δημοσιεύσεων, που αφορούν σε υγιείς ενήλικες άνδρες, παρόμοιου ηλικιακού εύρους, ή και μεγαλύτερης ηλικίας (Zitzmann και συν. 2001, Lapauw και συν. 2007). Παρόλα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τη σχετικά πρόσφατη μελέτη των Crabbe και συν (2007), όπου σε δείγμα 857 υγιών ανδρών βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος της CAG-ακολουθίας και τα επίπεδα της

ολικής/ελεύθερης τεστοστερόνης. Ο μεγαλύτερος αριθμός ατόμων και η αντιπροσώπευση μεγαλύτερου εύρους CAG-επαναλήψεων (9 έως 41, σε σχέση με το εύρος 14-29 της παρούσης μελέτης) στο δείγμα των Crabbe και συν, όπως επίσης και ο διαφορετικός τρόπος επιλογής του δείγματος (857 άτομα, αντιπροσωπευτικά όλου του εύρους διακύμανσης της τιμής της τεστοστερόνης και των CAG-επαναλήψεων, μέσα από αρχικό δείγμα 2322 ατόμων) πιθανόν να ευθύνονται για τα διαφορετικά αποτελέσματα, τόσο της παρούσης μελέτης, όσο και της μελέτης των Zitzmann και συν (2001).

Στην παρούσα μελέτη δε διαπιστώθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στον αριθμό των CAG-επαναλήψεων και των επιπέδων της οιστραδιόλης. Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης είναι αντίστοιχα εκείνων που ανέφεραν οι Zitzmann και συν (2001), αλλά έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Alevizaki και συν (2003), οι οποίοι βρήκαν μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στο μήκος των CAG-επαναλήψεων και τα επίπεδα των οιστρογόνων ορού. Πιθανολόγησαν μάλιστα την καρδιοπροστατευτική δράση της μεγάλου μήκους CAG-ακολουθίας στη βάση των αυξημένων οιστρογόνων, τα οποία απέδωσαν στην αρωματοποίηση των μεγαλύτερων ποσοτήτων τεστοστερόνης που διαπιστώθηκαν στα άτομα με αυξημένο αριθμό CAG-επαναλήψεων, παρόλο που οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε σχέση με τα άτομα που έφεραν μικρότερο αριθμό CAG-επαναλήψεων (<23). Ωστόσο, η τελευταία αυτή μελέτη περιελάμβανε μόνο ηλικιωμένους άνδρες (μέση ηλικία 58 ± 12 έτη), οι οποίοι είχαν ήδη εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, ενώ στην δική μας μελέτη περιλαμβάνονταν μόνο υγιείς ενήλικες άνδρες 22-59 ετών. Θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε επίσης στην μελέτη των Huhtaniemi και συν (2009), εύρημα το οποίο πιθανώς αποδίδεται στον μεγάλο αριθμό των ατόμων που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη αυτή (2.878 υγιείς άνδρες) με την επισήμανση ότι συμμετείχαν άνδρες άνω των 65 ετών.

Η συσχέτιση του αριθμού των επαναλήψεων CAG με την καρδιαγγειακή νόσο ή με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο έχει διερευνηθεί πρόσφατα με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου η HDL χοληστερόλη είναι η παράμετρος που έχει συσχετιστεί με το μήκος της περιοχής πολυγλουταμίνης σε υγιείς άνδρες (Zitzmann και συν. 2001, Hersberger και συν. 2005) αλλά όχι σε ασθενείς (Page και συν. 2006, Alevizaki και συν. 2003). Έχει βρεθεί ότι οι μεγαλύτερου μήκους CAG-επαναλήψεις σε υγιείς άνδρες συνοδεύονται από ευεργετικές επιπτώσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, λόγω αύξησης της HDL-

χοληστερόλης (Hersberger και συν. 2005, Zitzmann και συν. 2001). Αυτή η δυνητικά ευνοϊκή επίδραση αποδόθηκε από τους Zitzmann και συν (2001), στη μικρότερη ανδρογονική δραστηριότητα, η οποία αντικατοπτρίζεται στην αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση της HDL-χοληστερόλης με τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης. Ωστόσο, η μικρότερη ανδρογονική δραστηριότητα σε επίπεδο υποδοχέα, δε σημαίνει απαραίτητα και μικρότερες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, ενώ οι ευεργετικές δράσεις πιθανόν να ασκούνται μέσω της περιφερικής μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, τα οποία και προκαλούν αύξηση της HDL και πτώση της LDL (Alevizaki και συν. 2003, Huhtaniemi και συν. 2009). Επίσης, έχει βρεθεί ότι χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σε υπογοναδικούς άνδρες συνοδεύονται μάλλον από χαμηλές συγκεντρώσεις HDL-C και όχι το αντίστροφο (Wu & Eckardstein 2003, Kalin & Zumoff 1990). Από την άλλη μεριά, η ελάττωση της HDL μετά από εξωγενή χορήγηση τεστοστερόνης μπορεί να μην αποτελεί αρνητική συνέπεια, όπως αρχικά είχε εκτιμηθεί, αλλά να είναι απότοκος της αυξημένης παλίνδρομης μεταφοράς χοληστερόλης στο ήπαρ. Αν και δεν είναι εύκολο να δοθεί κάποια ερμηνεία για τη διαφορά αυτή, τουλάχιστον όσον αφορά στη μελέτη των Zitzmann και συν. (2001), το γεγονός της υψηλότερης τιμής HDL-χοληστερόλης που διαπιστώθηκε σε άτομα με αυξημένο αριθμό CAG- επαναλήψεων στη μελέτη των Hersberger και συν μπορεί να ερμηνευτεί από την παρουσία ατόμων στην ομάδα ελέγχου που λάμβαναν υπολιπιδαιμικούς παράγοντες.

Επίσης, το γεγονός της υπεραντιπροσώπησης ηλικιωμένων ατόμων στις περισσότερες μελέτες δεν επιτρέπει εύκολα τη γενίκευση των ευρημάτων. Μια πιθανή αδυναμία αντιρροπιστικής αύξησης της τεστοστερόνης στα ηλικιωμένα άτομα λόγω έκπτωσης της προσαρμοστικότητας του ενδοκρινικού άξονα, θα μπορούσε να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, όταν υπάρχει εξαρχής μειονεκτική λειτουργία ανδρογονικού υποδοχέα (π.χ στην περίπτωση μεγάλου εύρους αλληλουχιών CAG). Η σχετική αυτή υποτεστοστεροναιμία θα μπορούσε να ευθύνεται για την επιδείνωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων.

Τα ευρήματα της παρούσης μελέτης συμφωνούν με εκείνα των Page και συν., οι οποίοι κατέληξαν ότι το μήκος των CAG-επαναλήψεων δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα των λιπιδαιμικών παραμέτρων (Page και συν. 2006). Η μελέτη ήταν προοπτική και εκτεινόταν σε χρονικό ορίζοντα δεκαπενταετίας, υποδεικνύοντας ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που εξετάστηκαν δε φαίνεται να διαμεσολαβούνται από τον ανδρογονικό υποδοχέα. Η απουσία κάποιας στατιστικά

σημαντική συσχέτισης ανάμεσα στον πολυμορφισμό της CAG-ακολουθίας και των επιπέδων των λιπιδίων ορού στην παρούσα μελέτη φαίνεται πως συμφωνεί με τα πιο πρόσφατα ευρήματα. Δε θα πρέπει να αγνοηθεί ωστόσο η έστω και οριακά στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση των CAG- επαναλήψεων με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στην παρούσα μελέτη, ιδιαίτερα μετά την εξαίρεση των ακραίων τιμών, εύρημα που συμφωνεί με τις μελέτες των Huhtaniemi και συν (2009) καθώς και Zitzmann και συν (2001).

Η ανυπαρξία συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της ελεύθερης οιστραδιόλης και των λιπιδίων, καθώς και μεταξύ των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης και της HDL και LDL χοληστερόλης στην παρούσα μελέτη, συμφωνεί με τις περισσότερες μελέτες της βιβλιογραφίας, αν και τα δεδομένα πάνω σε αυτό το θέμα είναι ιδιαίτερα αντιφατικά (Wu & Eckardstein 2003). Τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης στην παρούσα μελέτη συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, εύρημα που υποδεικνύει ότι πιθανώς η ενδογενής τεστοστερόνη να ασκεί ευεργετική επίδραση στους λιπιδαιμικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαίας νόσου στους άνδρες.

Η βήμα -προς -βήμα πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση των δεδομένων στην παρούσα έρευνα έδειξε ότι το ποσοστό σωματικού λίπους αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα της συγκέντρωσης της HDL (αρνητική συσχέτιση) και της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων (θετική συσχέτιση), αποτελέσματα που συμφωνούν με τα αντίστοιχα ευρήματα της βιβλιογραφίας (Third Report of the NCEP 2002).

Το γεγονός ότι στον πληθυσμό δεν αντιπροσωπευόταν όλο το εύρος των δυνατών CAG-επαναλήψεων και ότι ο αριθμός των ατόμων ήταν μικρότερος από εκείνο αντιστοίχων μελετών, περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στο σύνολο του υγιούς ανδρικού πληθυσμού και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, αφού ηλικίες άνω των 59 ετών δεν περιελήφθησαν στη μελέτη. Ωστόσο, η τυχαία επιλογή στην παρούσα μελέτη υγιών ατόμων από το γενικό πληθυσμό ισχυροποιεί τα ευρήματα.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των CAG-επαναλήψεων και τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου ή στα επίπεδα λιπιδίων. Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα των περισσότερων αντίστοιχων μελετών, αλλά οριστικές απαντήσεις είναι δύσκολο να υπάρξουν επί του παρόντος. Επισημαίνεται ότι τα δημοσιευμένα δεδομένα πάνω στο ζήτημα αυτό είναι ακόμα λιγοστά και δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η επίδραση

της ανδρογονικής δραστηριότητας στην καρδιαγγειακή νόσο παραμένει υπό έρευνα και τα αντιφατικά πολλές φορές δεδομένα μόνο μερικώς μπορούν να εξηγηθούν από μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων μελετών. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται προκειμένου να αποσαφηνιστεί η επίδραση των πολυμορφισμών του AY-υποδοχέα στα στεροειδή του φύλου και στα επίπεδα λιπιδίων αίματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alevizaki, M., Cimponeriu, A.T., Garofallaki, M., Sarika, H.L., Alevizaki, C.C., Papamichael, C., Philippou, G., Anastasiou, E.A., Lekakis, J.P., Mavrikakis, M. (2003). The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. *Clinical Endocrinology* 59, 749-755.
- Arad, Y., Badimon, J.J., Badimon, L., Hembree, W.C., Ginsberg, H.N. 1989. Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 9, 159–165.
- Avila, D.M., Wilson, C.M., Nandi, N., Griffin, J.E., and McPhaul, M.J. (2002). Immunoreactive AR and genetic alterations in subjects with androgen resistance and undetectable AR levels in genital skin fibroblast ligand-binding assays. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 182-188.
- Badran, W.A., Fahmy, I., Abdel-Megid, W.M., Elder, K, Mansour R, Kent-First M.L. (2009). Length of androgen receptor-CAG repeats in fertile and infertile Egyptian men. *J Androl.* 30(4), 416-25.
- Bagatell, C.J., Knopp, R., Vale, W.W., Rivier, J.E., Bremner, W.J. (1992). Physiologic testosterone levels in normal men suppress high density lipoprotein cholesterol levels. *Annals of Internal Medicine* 116, 967–973.
- Barrett-Connor, E. (1997). Sex difference in coronary heart disease. *Circulation* 95, 252–264
- Barrett-Connor, E., Khaw, K.T. (1988). Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population based study. *Circulation* 78, 539–545
- Bartsch, G., Klocker, H. (1993). Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. *Mol Endocrinol* 7:1541-1550
- Beato, M. (1989). Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56, 335-344.

Beato, M., Herrlich, P., & Schütz, G. (1995). Steroid hormone receptors: Many actors in search of a plot. *Cell* 83, 851-857.

Bernini, G.P., Sgro, M., Moretti, A., Argenio, G.F., Barlascini, C.O., Cristofani, R., Salvetti, A. (1999). Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 2008–2012

Besa, E.C. (1994). Hematologic effects of androgens revisited: an alternative therapy in various hematologic conditions. *Semin Hematol.* 31(2), 134-45

Blok, L.J., de Ruiter, P.E., and Brinkmann, A.O. (1998). Forskolin induced dephosphorylation of the androgen receptor impairs ligand binding. *Biochemistry* 37, 3850-3857.

Brinkmann, A.O., and Trapman, J. (2000). Genetic analysis of androgen receptors in development and disease. *Adv Pharmacol* 47, 317-341

Carani, C., Qin, K., Simoni, M., Faustini-Fustini, M., Serpente, S., Boyd, J., Korach, K.S., Simpson, E.R. (1997). Effect of testosterone and oestradiol in a man with aromatase deficiency. *New Engl J Med* 337, 91–95

Cato, A.C., Nestl, A., Mink, S. (2002). Rapid actions of steroid receptors in cellular signalling pathways. *Sci STKE* 2002: RE9.

Chamberlain, N.L., Driver, E.D., Miesfeld, R.L. (1994). The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Research* 11, 3181–3186.

Crabbe, P., Bogaert, V., De Bacquer, D., Goemaere, S., Zmierzak, H., Kaufman, J.M. (2007). Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92, 3604-3610.

Chang, C., Kokontis, C.J., Liao, S. (1988). Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science* 240, 324–326.

Choong, C.S., Kemppainen, J.A. & Wilson, E.M. (1998). Evolution of the primate androgen receptor: a structural basis for disease. *Journal of Molecular Evolution* 47, 334–342

Cleutjens, C.B., Steketee, K., van Eekelen, C.C., van de Korput, J.A., Brinkmann, A.O., & Trapman, J. (1997). Both androgen receptor and glucocorticoid receptor are able to induce prostate-specific antigen expression, but differ in their growth-stimulating properties of LNCaP cells. *Endocrinology* 138, 5293–5300.

Concannon PW. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. *J Reprod Fertil Suppl.* 1993,47:3-27.

Contoreggi, C.S., Blackman, M.R., Andres, R., Muller, D.C., Lakatta, E.G., Fleg, J.L., Harman, S.M. (1990). Plasma levels of estradiol, testosterone, and DHEAS do not predict risk of coronary artery disease in men. *J Androl* 11, 460–470

Culig, Z., Hobisch, A., Cronauer, M.V., Hittmair, A., Radmayr, C., Bartsch, G., Klocker, H. (1995). Activation of the androgen receptor by polypeptide growth factors and cellular regulators *World J Urol.* 13(5), 285-9.

Dejager, S.H., Bry-Gauillard, E., Bruckert, B., et al. (2002). A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3893–3901.

Deslypere, J.P., Young, M., Wilson, J.D., et al. (1992). Testosterone and 5-dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the *MMTV-CAT* reporter gene. *Mol Cell Endocrinol* 88, 15–22.

disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980; 381.

Dufau, M.L., Veldhuis, J.D., Fraioli, F., et al. (1983). Mode of secretion of bioactive luteinizing hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 57, 993–1000.

Edwards, D.P. (2005). Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 67, 335–376

Eich, D.M., Nestler, J.E., Johnson, D.E., Dworkin, G.H., Ko D, Wechsler, A.S., Hess, M.L. (1993). Inhibition of accelerated coronary atherosclerosis with dehydroepiandrosterone in the heterotopic rabbit model of cardiac transplantation. *Circulation* 87, 261–265

Evans, R.M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240, 889-895

Fawcett, D.W. (1975). Ultrastructure and function of the Sertoli cell. In Greep RO, Astwood EB (eds). *Handbook of Physiology, sect 7: Endocrinology, vol V. Male Reproductive System*. Washington, DC, American Physiological Society 21–55.

Feldman, H.A., Johannes, C.B., McKinlay, J.B., Longcope, C. (1998). Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts male aging study. *Ann Epidemiol* 8, 217–228

Fielding, C.J., Reaven, G.M., Liu, G., Fielding, P. Increased Free Cholesterol in Plasma Low and Very Low Density Lipoproteins in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Its Role in the Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer *PNAS* 184 :81:2512-2516

Fischbeck, K.H. (1997). Kennedy disease, *J. Inher. Metab. Dis.* 20, 152–158

Freedman, L.P. (1992). Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev* 13, 129-145

Fu, M., Wang, C., Zhang, X., and Pestell, R. G. (2004). Acetylation of nuclear receptors in cellular growth and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 68, 1199 – 1208.

Foradori, C.D., Weiser, M.J., Handa, R.J. (2008). Non-genomic actions of androgens. *Front Neuroendocrinol* 29(2), 169-81.

Geissler, W.M., Davis, D.L., Wu, L., Bradshaw, K.D., Patel, S., Mendonca, B.B., et al. (1994). Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase *Nat Genet* 7(1), 34-9.

Gerber, H.P., Seipel, K., Georgiev, O., Hofferer, M., Hug, M., Rusconi S., Schaffner, W. (1994). Transcriptional activation modulated by homopolymeric glutamine and proline stretches. *Science* 263, 808–811.

Griffin, J.E., Wilson, J.D. (2008). Disorders of the Testes and the Male Reproductive Tract. In: Williams Textbook of Endocrinology, Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky (eds), 10th ed, Elsevier.

Griswold, M.D. (1998). The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 9, 411–416

Grossmann, M.E., Lindzey, J., Blok, L., et al. (1994). The mouse androgen receptor gene contains a second functional promoter which is regulated by dihydrotestosterone. *Biochemistry* 33, 14594-14600

Haddad, R.M., Kennedy, C.C., Caples, S.M., Tracz, M.J., Boloña, E.R., Sideras, K., Uraga, M.V., Erwin, P.J., Montori, V.M. (2007). Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 82(1), 29-39.

Harman, S.M., Metter, E.J., Tobin, J.D., Pearson, J., Blackman, M.R. (2001). Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 724–731

Hawes, B.E., Conn, P.M. (1993). Assessment of the role of G proteins and inositol phosphate production in the action of gonadotropin-releasing hormone. *Clin Chem* 39, 325–332.

Hawk, T., Zhang, Y.Q., Rajakumar, G., Day, A.L., Simpkins, J.W. (1998) Testosterone increases and estradiol decreases middle cerebral artery occlusion lesion size in male rats. *Brain Res.* 15;796(1-2):296-8.

Hayashi, T., Esaki, T., Muto, E., Kano, H., Asai, Y., Thakur, N.K., Sumi, D., Jayachandran, M., Iguchi, A. (2000). Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 782–792

Hayward, C.S., Kelly, R.P., Collins, P. (2000). The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 46, 28–49

Hayashi, T., Fukuto, J.M., Ignarro, I., Chadhun, G. (1992). Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 11259–11263

Heinlein, C.A., & Chang, C. (2002). Androgen Receptor (AR) Coregulators: An Overview. *Endocr Rev* 23, 175-200.

Heitman LH, Ijzerman AP(2008). G protein-coupled receptors of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: a case for GnRh, LH, FSH, and GPR54 receptor ligands. *Med Res Rev.* 28(6):975-1011.

Hersberger, M., Muntwyler, J., Funke, H., Marti-Jaun, J., Schulte, H. Assmann, G., Lüscher, T.F., von Eckardstein, A. (2005). The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with HDL-cholesterol but not with coronary atherosclerosis or myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 57, 1110-1115.

Hewitt, S.C., Korach, K.S. (2003). Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues. *Reproduction* 25, 143–149

Huhtaniemi, I.T., Pye, S.R., Limer, K.L., Thomson, W., O' Neill, T.W., Platt, H., Payne, D., John, S.L., et al. (2009). European Male Ageing Study Group. Increased

estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(1), 277-84.

Irvine CH, Alexander SL. The dynamics of gonadotrophin-releasing hormone, LH and FSH secretion during the spontaneous ovulatory surge of the mare as revealed by intensive sampling of pituitary venous blood. *J Endocrinol.* 1994,140(2):283-95.

Janssen, P.J. Brinkmann AO, Boersma WJ et al. (1994). Immunohistochemical detection of the androgen receptor with monoclonal antibody F39.4 in routinely processed, paraffin-embedded human tissues after microwave pre-treatment. *J Histochem Cytochem.* 42, 1169-1175

Jenster, G., van der Korput, H.A.G.M., van Vroonhoven, C., van der Kwast, T.H., Trapman, J., Brinkmann, A. (1991). Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation and subcellular localization. *Mol Endocrinol* 5, 1396-1404

Jones TH(2010). Effects of testosterone on Type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome. *J Diabetes.* 2(3):146-56.

Kacsoh, B. (2000). *Endocrine Physiology*, McGraw-Hill

Kadi, F. et al. (2000). The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids. *Histochem Cell Biol.* 113, 25-29

Kalin, M.F., Zumoff, B. (1990). Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids* 55, 330–352

Kaplan, N.M. (2000). Κλινική υπέρταση. 7^η έκδ. , Boehringer Ingelheim , ΑΘΗΝΑ

Kask, E. (1959). 17-Ketosteroids and arteriosclerosis. *Angiology* 10, 358–368

Kennedy, W.R., Alter, M., Sung, J.H. (1968). Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait, *Neurology* 18, 671–680.

Kluft, C., Bertina, R.M., Preston, F.E., et al. (1984). Protein C, an anticoagulant protein, is increased in healthy volunteers and surgical patients after treatment with stanozolol. *Thromb Res* 33(3), 297-304.

Koukoulis GN, Sakka C, Katsaros F, Goutou M, Tsirona S, Tsiapali E, Piterou A, Stefanidis I, Stathakis N. High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study. *Hormones (Athens)*. 2010 Jul-Sep;9(3):253-62.

Kovacs, W.J., Griffin, J.E., Weaver, D.D., et al. (1984). A mutation that causes lability of the androgen receptor under conditions that normally promote transformation to the DNA-binding state. *J Clin Invest* 73,1095–1104.

Kuiper, G.G., de Ruiter, P. E., Trapman, J., Jenster, G., and Brinkmann, A.O. (1993). In vitro translation of androgen receptor cRNA results in an activated androgen receptor protein. *Biochem J* 296, 161-167.

Kuiper, G.G., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., Nilsson, S., and Gustafsson, J. A. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci US A* 93, 5925-5930.

La Spada, A.R., Wilson, E.M., Lubahn, D.B., Harding, A.E., Fischback K.H. (1991). Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy, *Nature* 352 , 77–79.

LaPolt, P.S., Jia, X.C., Sincich, C., et al. (1991). Ligand-induced down-regulation of testicular and ovarian luteinizing hormone (LH) receptors is preceded by tissue specific inhibition of alternatively processed LH receptor transcripts. *Mol Endocrinol* 5, 397– 403.

Lapauw, B., Goemaere, S., Crabbe, P., Kaufman, J.M., Ruige, J.B. (2007). Is the effect of testosterone on body composition modulated. By the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in elderly men? *European Journal of Endocrinology* 156, 395-401.

Lee, D.K., Duan, H.O., Chang, C. (2001). Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation. *Biol Chem* 276, 9978–9984

Lemieux, S., Prud'homme, D., Bouchard, C., Tremblay, A., Despres, J.P. (1993). Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation total body fatness. *Am J Clin Nutr* 58, 463–467

Le, N.A., Walter, M.F. (2007). The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2, 110-5

Levalle, O., Zylbersztejn, C., Aszpis, S., et al. (1998). Recombinant human follicle stimulating hormone administration increases testosterone production in men, possibly by a Sertoli cell–secreted nonsteroid factor. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3973–3976

Lindsay, R. (2004). Hormones and bone health in postmenopausal women. *Endocrine* 24, 223–230

Lubahn, D.B., Brown, T. R., Simental, J. A., Higgs, H. N., Migeon, C.E. M., and French, F. S. (1989). Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 9534-9538

Luisi, B.F., Xu, W.X., Otwinowski, Z., Freedman, L.P., Yamamoto, K.R., Sigler, P.B. (1991). Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA. *Nature* 352, 497-505.

Matsumoto, T., Takeyama, K., Sato, T., et al. (2005). Study of androgen receptor functions by genetic models. *J Biochem (Tokyo)* 138, 105–110

McKenna, N.J., Lanz, R.B., O'Malley, B.W. (1999). Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 20, 321–344

Mårin P, Holmång S, Gustafsson C, Jönsson L, Kvist H, Elander A, et al (1993). Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res.* 1(4):245-51.

Matias, P. M., Donner, P., Coelho, R., Thomaz, M., Peixoto, C., Macedo, S., Otto, N., Joschko, S., et al. (2000) Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor. Implications for pathogenic gene mutations. *J Biol Chem* 275, 26164-26171.

Moras, D. and Gronemeyer, H. (1998). The nuclear receptor ligand-binding domain: Structure and function. *Cur. Op. Genet. Dev.* 10(3), 384-91

Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419.

Matsuda, K., Mathur, R.S., Duzic, E., Halushka, P.V. (1993). Androgen regulation of thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor expression in human erythroleukemia cells. *Am J Physiol* 265, E928–E934

Mendelsohn, M.E., Karas, R.H. (1999). The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 340, 1801–1811.

Meriggiola, M.C., Marcovina, S., Paulsen, C.A., Bremner, W.J. (1995). Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL cholesterol levels in healthy men. *International Journal of Andrology* 18, 237–242.

Morishima, A., Grumbach, MM., Simpson, ER., Fisher, C., Qin, K. (1995). Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 3689-98.

McCrohon, J.A., Death, A.K., Nakhla, S., Jessup, W., Handelsman, D.J., Stanley, K.K., Celermajer, D.S. (2000). Androgen receptor expression is greater in

macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis. *Circulation* 101, 224–226

McGrath, K.C., McRobb, L.S., Heather, A.K. (2008). Androgen therapy and atherosclerotic cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 4(1), 11-21

McNeilly, A.S., Crawford, J.L., Taragnat, C., Nicol, L., McNeilly, J.R. (2003). The differential secretion of FSH and LH: regulation through genes, feedback and packaging. *Reprod Suppl.* 61, 463-76.

Means, A.R., Fakunding, J.L., Huckins, C., et al. (1976). Follicle-stimulating hormone, the Sertoli cell, and spermatogenesis. *Recent Prog Horm Res* 32, 477–527.

Mendelsohn, M.E., Karas, R.H. (2005). Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 308, 1583–1587

Minguell, J.J., Sierralta, W.D. (1975). Molecular mechanism of action of the male sex hormones. *J Endocrinol* 65(2), 287-315.

Möhlig M, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Weickert M, Spranger J, Pfeiffer A, Schöfl C (2011). Androgen Receptor CAG Repeat Length Polymorphism Modifies the Impact of Testosterone on Insulin Sensitivity in Men. *Eur J Endocrinol* (in press).

Morishima, A., Grumbach, M.M., Simpson, E.R., et al. (1995). Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 3689–3698.

Morrow, A.F., Gvorki, S., Wame, G.L., Bureer, H.G., Baneah, M.L., Outch, K.H., et al. (1987). Variable androgen receptor levels in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 64, 1115-1121

Nazareth, L.V., Weigel, N.L. (1996). Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway. *J Biol Chem* 271(33), 19900-7.

Neill, J.D., Patton, J.M., Dailey, R.A., et al. (1997). Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in pituitary stalk blood of rhesus monkeys: relationship to level of LH release. *Endocrinology* 101, 430–434.

Nenonen, H., Björk, C., Skjaerpe, P.A., Giwercman, A., Rylander, L., Svartber, J., Giwercman, Y.L. (2010). CAG repeat number is not inversely associated with androgen receptor activity in vitro. *Mol Hum Reprod.* 16(3), 153-7.

Nestler, J.E., Singh, R., Matt, D.W., et al. (1990). Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy, nonobese women. *Am J Obstet Gynecol.* 163(4 Pt 1), 1243-6.

Nieschlag, E., and Behre, H.M. (1998). *Testosterone Action, Deficiency, and Substitution.* Springer-Verlag, New York

Oliver, C., Mical, R.S., Porter, J.C. (1977). Hypothalamic-pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. *Endocrinology* 101, 598–604.

O'Malley, B.W., & Conneely, O.M. (1992). Orphan receptors: in search of a unifying hypothesis for activation. *Molecular Endocrinology* 6 1359–1361.

Page, S.T., Kupelian, V., Bremner, W.J., McKinlay, J.B. (2006). The androgen receptor gene CAG repeat polymorphism does not predict increased risk of heart disease: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 65(3), 333-9.

Page, S.T., Amory, J.K., Bowman, F.D., Anawalt, B.D., Matsumoto, A.M., Bremner, W.J., Tenover, J.L. (2005). Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(3), 1502-10.

Payne, A.H., Quinn, P.G., Rani, C.S. (1985). Regulation of microsomal cytochrome P-450 enzymes and testosterone production in Leydig cells. *Recent Prog Horm Res*, 41, 153-197.

Peterziel, H., et al. (1999). In Verhoeven, G., and Swinnen, J.V. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 151, 205-212,

Phillips, G.B., Pinkernell, B.H., Jing, T.Y. (1994). The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 14, 701–706

Plant, T.M., Dubey, A.K. (1984). Evidence from the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) for the view that negative feedback control of luteinizing hormone secretion by the testis is mediated by deceleration of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse frequency. *Endocrinology* 115, 2145–2153.

Poletti, A. (2004). The polyglutamine tract of androgen receptor: from functions to dysfunctions in motor neurons, *Front Neuroendocrinol*. 25, 1–26.

Poletti, A., Negri-Cesi, P., Martini, L. (2005). Reflections on the diseases linked to mutations of the androgen receptor, *Endocrine* 28, 243–262.

Rosano, G.M., Leonardo, F., Pagnotta, P., Pelliccia, F., Panina, G., Cerquetani, E., et al. (1999). Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 99, 1666–1670

Quigley, C.A., Friedman, K.J., Johnson, A., Lafreniere, R.G., Silverman, L.M., Lubahn, D.B., et al. (1992). Complete deletion of the androgen receptor gene: definition of the null phenotype of the androgen insensitivity syndrome and determination of carrier status. *J Clin Endocrinol Metab* 74, 927-933

Quigley, C.A., De Bellis, A., Marschke, K.B., el-Awady, M. K., Wilson, E. M., and French, F. S. (1995). Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives *Endocr Rev* 16, 271-321

Randall, V.A., Thornton, M.J., Hamada, K., Redfem, C.P.F., Nutbrown, M., Ebling, F.J.G., Messenger, A.G. (1991). Androgens and the hair follicle. Cultured human dermal papillacells as a model system. *Ann NY Acad Sci* 642, 355-375

Reckelhoff, J.F., Maric, C. (2010). Sex and gender differences in cardiovascular-renal physiology and pathophysiology. *Steroids*. 75(11), 745-6. Epub 2010 Jun 2. No abstract available

Reckelhoff, J.F. (2005). Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations. *Hypertension*. 45(2), 170-4. Epub 2004 Dec 6. Review. No abstract available.

Ruizeveld de Winter JA. (1994). Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues. *J Histochem Cytochem*. 42(1), 125-6

Sack, J. S., Kish, K. F., Wang, C., Attar, R. M., Kiefer, S. E., An, Y., Wu, G. Y., Scheffler, J. E., Salvati, M. E., Krystek, S. R., Jr., Weinmann, R., and Einspahr, H. M. (2001) Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 4904-4909.

Saez, J.M. (1994). Leydig cells: endocrine, paracrine, and autocrine regulation. *Endocr Rev* 15, 574-626.

Santen, R.J. (1975). Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? *J Clin Invest* 56, 1555-1563.

Santoro, N., Filicori, M., Crowley, W.F., Jr. (1986). Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev* 7, 11-23

Sartor, O., Zheng, Q., Eastham, J.A. (1999). Androgen receptor gene CAG repeat length varies in a race-specific fashion in men without prostate cancer. *Urology* 53, 378-380

Scheller, A., Hughes, E., Golden, K.L., Robins, D.M. (1998). Multiple receptor domains interact to permit, or restrict, androgen-specific gene activation. *J Biol Chem* 273, 24216–24222.

Schoenmakers, E., Alen, P., Verrijdt, G., et al: Differential DNA binding by the androgen and glucocorticoid receptors involves the second Zn-finger and a C-terminal extension of the DNA-binding domains. *Biochem J* 341, 515-521, 1999 (pt 3)

Schwabe, J.W.R., Chapman, L., Finch, J.T., Rhodes, D. (1993). The crystal structure of the estrogen receptor DNA-binding domain bound to DNA: how receptors discriminate between their response elements *Cell* 75, 567-578

Segars, J.H., Driggers, P.H. (2002). Estrogen action and cytoplasmic signalling cascades Part I: membrane-associated signaling complexes. *Trends Endocrinol Metab* 13, 349-354

Sheckter, C.B., Matsumoto, A.M., Bremner, W.J. (1989). Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 68, 397– 401.

Sherins, R.J., Patterson, A.P., Brightwell, D., et al. (1982). Alteration in the plasma testosterone:estradiol ratio: an alternative to the inhibin hypothesis. *Ann NY Acad Sci* 383, 295–306.

Silverman, A.J., Krey, L.C., Zimmerman, E.A. (1979). A comparative study of the luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) neuronal networks in mammals. *Biol Reprod* 20, 98–110.

Simental, J.A., Sar, M., Lane, M.V., French, F.S., Wilson, E.M. (1991). Transcriptional activation and nuclear targeting signals, of the human androgen receptor. *J Biol Chem* 266, 510-518

Smith, E.P., Boyd, J., Frank, G.R., Takahashi, H., Cohen, R.M. (2003). Specker 216
Endocrine Reviews 24(2), 183–217

Smith, E.P., Boyd, J., Frank, G.R., et al. (1994). Estrogen resistance caused by a
mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med 331, 1056–1061.

Song, C.S., Her, S., Slomczynska, M., et al. (1993). A distal activation domain is
critical in the regulation of the rat androgen receptor gene promoter. Biochem J 294,
779-784

Stanworth, R.D., Kapoor, D., Channer, K.S., Jones, T.H. (2008). Androgen receptor
CAG repeat polymorphism is associated with serum testosterone levels, obesity and
serum leptin in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 159(6), 739-46.

Stocco, D.M., Clark, B.J. (1996). Regulation of the acute production of steroids in
steroidogenic cells. Endocr Rev 17, 221–244.

Τερτίπη, Α., Καλδρυμίδης, Φ. και συν. (2001). Δυσλιπιδαιμίες. ΑΘΗΝΑ, σελ 363

Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on
Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult
Treatment Panel III) final report. (2002) Circulation 106, 3143.

Tilley, W.D., Marcelli, M., Wilson, J.D., et al. (1989). Characterization and
expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. Proc Natl Acad Sci
U S A 86, 327-331

Trapman, J., Klaassen, P., Kuiper, G.G.J.M., et al. (1988). Cloning, structure and
expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. Biochem Biophys Res
Commun 153, 241–248.

Trifiro, M. A., Lumbroso, R., Beitel, L. K., Vasiliou, D. M., Bouchard, J., Deal, C.,
Van Vliet, G., and Pinsky, L. (1997). Altered mRNA expression due to insertion or

substitution of thymine at position +3 of two splice-donor sites in the androgen receptor gene. *Eur J Hum Genet* 5, 50-58

Τρυποστιάδης και συν (2003). Καρδιολογία. εκδ Λαγός, Αθήνα.

Turgeon, J.L., Carr, M.C., Maki, P.M., Mendelsohn, M.E., Wise, P.M. (2006). Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev* 27, 575–605

Tut, T.G., Ghadessy, F.J., Trifiro, M.A., Pinsky, L., Yong, E.L. (1997). Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 3777– 3782.

Vaitukaitis, J.L., Ross, G.D., Braunstein, G.D., et al. (1976). Gonadotropins and their subunits: basic and clinical studies. *Recent Prog Horm Res* 32, 289–331.

Vasiliou, M., Trifiro, M., Pinsky, L. Mutations in the N-terminal domain of the human androgen receptor associated with androgen

Veldhuis, J.D., King, J.C., Urban, R.J., et al. (1987). Operating characteristics of the male hypothalamo-pituitary-gonadal axis: pulsatile release of testosterone and follicle stimulating hormone and their temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 65, 929–941.

Van Den Beld, A.W., De Jong, F.H., Grobbee, D.E., Pols, H.A.P., Lamberts, S.W.J. (2000). Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, 3276-3282.

Van Uytvanghe, K., Stockl, D., Kaufman, J.M., Fiers, T., De Leenheer, A., Thienpont, L.M. (2005). Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry. *Clinical Biochemistry* 38, 253-261.

Vermeulen, A., Verdonck, L., Kaufman, J.M. (1999). A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 3666-3672.

Wahlstrom, T., Huhtaniemi, I., Hovatta, O., et al. (1983). Localization of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assay. *J Clin Endocrinol Metab* 57, 825–830

Webb, C.M., McNeill, J.G., Hayward, C.S., de Zeigler, D., Collins, P. (1999). Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 100, 1690–1696

West, A.P., Cooke, B.A. (1992). The LH receptor cytoplasmic tail is required for desensitization of LH action but not cyclic AMP production. *Biochem Soc Trans* 20, 320S.

Whitcomb, R.W., Crowley, W.F. Jr. (1993). Male hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22, 125–143

Whitsel, E.A., Boyko, E.J., Matsumoto, A.M., Anawalt, B.D., Siscovick, D.S. (2001). Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *American Journal of Medicine* 111, 261–269.

Wilson, C.M., McPhaul, M.J. (1994). A and B forms of the androgen receptor are present in human genital skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 1234-1238

Wilson, E.M., French, F.S. (1976). Binding properties of androgen receptors: evidence for identical receptors in rat testes, epididymis, and prostate. *J Biol Chem* 251, 5620–5629.

Wong, H. Y., Burghoorn, J. A., Van Leeuwen, M., De Ruiter, P. E., Scippers, E., Blok, L. J., et al. (2004). Phosphorylation of Androgen Receptor isoforms. *Biochem J* 383, 267 – 276.

Wu, F.C., Von Eckardstein, A. (2003). Androgens and coronary artery disease. *Endocrine Reviews* 24, 183–217.

Yarnell, J.W.G., Beswick, A.D., Sweetnam, P.M., Riad-Fahmy, D. (1993) Endogenous sex hormones and ischaemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb* 13, 517–520

Yeh, S., Chang, C.H., Miyamoto, H., Takatera, H., Rahman, M., Kang, H.Y., Thin, T.H., Lin, H.K. & Chang, C. (1999a). Differential induction of the androgen receptor transcriptional activity by selective androgen receptor coactivators. *Keio J Med* 48, 87-92.

Yong, E. L., Chua, K. L., Yang, M., Roy, A., and Ratnam, S. (1994). Complete androgen insensitivity due to a splice-site mutation in the androgen receptor gene and genetic scre

Zhou, Z. X., Kemppainen, J. A., and Wilson, E. M. (1995). Identification of three proline-directed phosphorylation sites in the human androgen receptor. *Mol Endocrinol* 9, 605-615.

Zhu, X.D., Bonet, B., Knopp, R.H. (1997). 17 β -Estradiol, progesterone, and testosterone inversely modulate low density lipoprotein oxidation and cytotoxicity in cultured placental trophoblast and macrophages. *Am J Obstet Gynecol* 177:196–209

Zitzmann M, Nieschlag E(2007). Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(10), 3844-53.

Zitzmann, M., Brune, M., Kornmann, B., Gromoll, J., von Eckardstein, S., von Eckardstein, A., Nieschlag, E. (2001). The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(10), 4867-73.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Παράθεση των στοιχείων της στατιστικής αξιολόγησης του συνόλου των παραμέτρων της μελέτης
- One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	CAG επαναλήψεις (No)	Ηλικία (έτη)	BMI (Kg/m ²)	Λόγος μέσης : ισχίων	Γλυκόζη αίματος (mg/dl)	Κρεατινίνη
N	170	170	170	170	170	170
Normal Μέση τιμή	22,49	42,34	27,8744	,9257	90,59	,9074
Parameters ^{a,b} Τυπική απόκλιση	2,893	8,868	3,87901	0,1	12,498	,12968
Most Extreme Absolute	,102	,059	,093	,144	,085	,069
Differences Positive	,102	,052	,093	,139	,085	,059
Negative	-,100	-,059	-,054	-,144	-,045	-,069
Kolmogorov-Smirnov Z	1,335	,773	1,216	1,873	1,103	,900
Asymp. Sig. (2-tailed)	,057	,589	,104	,002	,175	,393

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

	Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Τριγλυκερίδια (mg/dl)	Λευκοματίνη	SHBG	Ινσουλίνη (μU/ml)
N	170	170	170	170	170	170	170
Normal Μέση τιμή	237,08	154,24	52,42	157,67	4,8852	24,6091	10,3354
Parameters ^a Τυπική ^{,b} απόκλιση	48,156	43,145	14,794	111,483	,30266	9,65876	14,18352
Most Absolute	,045	,040	,073	,187	,072	,167	,252
Extreme Positive	,045	,038	,073	,187	,040	,167	,244
Differences Negative	-,038	-,040	-,045	-,135	-,072	-,082	-,252
Kolmogorov-Smirnov Z	,589	,519	,947	2,439	,933	2,175	3,280
Asymp. Sig. (2-tailed)	,879	,951	,331	,000	,349	,000	,000

		Ολική τεστοστερόνη (ng/dl)	Ολική E2 (pg/ml)	Δείκτης ανδρογόνων	Ελεύθερη τεστοστερόνη (nmol/L)	Bio- Τεστοστερόνη (nmol/L)
N		170	170	170	170	170
Normal	Μέση τιμή	609,2288	26,8213	,929	,49981	13,1670
Parameters ^{a,b}	Τυπική απόκλιση	211,75376	8,56664	,4230	,200140	4,98296
Most Extreme	Absolute	,098	,123	,120	,121	,106
Differences	Positive	,098	,123	,120	,121	,106
	Negative	-,047	-,067	-,097	-,083	-,066
Kolmogorov-Smirnov Z		1,282	1,606	1,567	1,577	1,379
Asymp. Sig. (2-tailed)		,075	,012	,015	,014	,045

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Ελεύθερη E2 (pmol/L)	Bio-E2 (pmol/L)	HOMA	Σωματικό λίπος (%)	Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)
N		170	170	170	170	170	170
Normal	Mean	1,8731	82,6181	2,4819	22,8347	120,38	77,09
Parameters ^{a,b}	Std. Deviation	,66154	29,00719	4,07401	5,58698	11,817	8,731
Most Extreme	Absolute	,126	,115	,289	,034	,181	,184
Differences	Positive	,126	,115	,289	,030	,172	,158
	Negative	-,083	-,074	-,282	-,034	-,181	-,184
Kolmogorov-Smirnov Z		1,644	1,497	3,774	,449	2,363	2,393
Asymp. Sig. (2-tailed)		,009	,023	,000	,988	,000	,000

Πίνακας 2. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις των μεταβλητών της μελέτης Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας δηλώνεται με αστερίσκους (*, **), αντιστοιχώντας σε τιμές p κάτω από 0,05 και κάτω από 0,01, αντίστοιχα.

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με ηλικία
WHR	0.336(**)
Ολική χοληστερόλη	0.292(**)
LDL – χοληστερόλη	0.254(**)
Τριγλυκερίδια	0.371(**)
Λευκωματίνη	-0.170(*)
SHBG	0.220(**)
Ολική τεστοστερόνη	-0.158(*)
Ολική οιστραδιόλη	-0.299(**)
Δείκτης ανδρογόνων	-0.383(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	-0.266(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	-0.304(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	-0.309(**)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	-0.335(**)
Σωματικό λίπος	0.401(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	0.330(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	0.247(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με BMI
WHR	0.321(**)
Ολική χοληστερόλη	0.266(**)
LDL – χοληστερόλη	0.230(**)
Τριγλυκερίδια	-0.273(**)
Λευκωματίνη	0.411(**)
SHBG	-0.161(*)
Ολική τεστοστερόνη	-0.245(**)
Ινσουλίνη	-.320(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	0.504(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	-0.216(**)
Σωματικό λίπος	-0.241(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	0.793(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	0.327(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με λόγο μέσης -ισχίων
Ηλικία	0.336(**)
BMI	0.321(**)
Γλυκόζη	0.211(**)
Ολική χοληστερόλη	0.202(**)
LDL – χοληστερόλη	0.198(**)
HDL χοληστερόλη	-0.286(**)
Τριγλυκερίδια	0.330(**)
Λευκοματίνη	-0.209(**)
Ινσουλίνη	0.335(**)
Ολική τεστοστερόνη	-0.171(*)
HOMA	0.353(**)
Σωματικό λίπος	0.425(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	0.201(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	0.159(*)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με γλυκόζη νηστείας
WHR	.211(**)
Τριγλυκερίδια	.183(*)
Ινουλίνη	.323(**)
HOMA	.456(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με κρεατινίνη
LDL- χοληστερόλη	.183(*)
Λευκοματίνη	.201(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με ολική χοληστερόλη
Ηλικία	.292(**)
BMI	.266(**)
WHR	.202(**)
LDL – χοληστερόλη	.881(**)
Τριγλυκερίδια	.465(**)
Λευκοματίνη	.152(*)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	-.159(*)
Σωματικό λίπος	.258(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	.205(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με LDL-χοληστερόλη
Ηλικία	.254(**)
BMI	.230(**)
WHR	.198(**)
Κρεατινίνη	.183(*)
Ολική χοληστερόλη	.881(**)
Τριγλυκερίδια	.262(**)
Σωματικό λίπος	.225(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	.156(*)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με HDL-χοληστερόλη
BMI	-.273(**)
WHR	-.286(**)
Τριγλυκερίδια	-.382(**)
Λευκοματίνη	.330(**)
Ινσουλίνη	-.324(**)
HOMA	-.305(**)
Σωματικό λίπος	-.328(**)
Αλκοόλ	.184(*)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με τριγλυκερίδια
Ηλικία	.371(**)
BMI	.411(**)
WHR	.330(**)
Γλυκόζη νηστείας	.183(*)
Ολική χοληστερόλη	.465(**)
LDL – χοληστερόλη	.262(**)
HDL χοληστερόλη	-.382(**)
Ινσουλίνη	.429(**)
Ολική τεστοστερόνη	-.245(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	-.227(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	-.243(**)
HOMA	.434(**)
Σωματικό λίπος	.438(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	.257(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	.326(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με αλβουμίνη
Ηλικία	-.170(*)
BMI	-.161(*)
WHR	-.209(**)
Κρεατινίνη	.201(**)
Ολική χοληστερόλη	.152(*)
HDL χοληστερόλη	.330(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	-.202(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	-.179(*)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με SHBG
Ηλικία	.220(**)
BMI	-.245(**)
Ινσουλίνη	-.317(**)
Ολική τεστοστερόνη	.398(**)
Ολική οιστραδιόλη	-.161(*)
Δείκτης ανδρογόνων	-.562(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	-.326(**)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	-.332(**)
HOMA	-.302(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με ινσουλίνη
BMI	.504(**)
WHR	.335(**)
Γλυκόζη νηστείας	.323(**)
HDL χοληστερίνη	-.324(**)
Τριγλυκερίδια	.429(**)
SHBG	-.317(**)
Ολική τεστοστερόνη	-.232(**)
HOMA	.985(**)
Σωματικό λίπος	.504(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	.225(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με ολική τεστοστερόνη
Ηλικία	-.158(*)
BMI	-.320(**)
WHR	-.171(*)
Τριγλυκερίδια	-.245(**)
SHBG	.398(**)
Ινσουλίνη	-.232(**)
Ολική οιστραδιόλη	-.230(**)
Δείκτης ανδρογόνων	.445(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	.888(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	.896(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	.896(**)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	.173(*)
HOMA	-.206(**)
Σωματικό λίπος	-.402(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	-.285(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	-.232(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με ολική οιστραδιόλη
Ηλικία	-.299(**)
SHBG	-.161(*)
Ολική τεστοστερόνη	.230(**)
Δείκτης ανδρογόνων	.370(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	.311(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	.345(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	.961(**)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	.976(**)
Αλκοόλ	.196(*)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με δείκτη ανδρογόνων
Ηλικία	-.383(**)
SHBG	-.562(**)
Ολική τεστοστερόνη	.445(**)
Ολική οιστραδιόλη	.370(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	.757(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	.762(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	.506(**)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	.496(**)
Σωματικό λίπος	-.212(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	-.270(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	-.228(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη
Ηλικία	-.304(**)
BMI	-.241(**)
Τριγλυκερίδια	-.243(**)
Ολική τεστοστερόνη	.896(**)
Ολική οιστραδιόλη	.345(**)
Δείκτης ανδρογόνων	.762(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	.978(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	.369(**)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	.368(**)
Σωματικό λίπος	-.373(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	-.332(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	-.276(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη
Ηλικία	-.335(**)
SHBG	-.332(**)
Ολική τεστοστερόνη	.173(*)
Ολική οιστραδιόλη	.976(**)
Δείκτης ανδρογόνων	.496(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	.330(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	.368(**)
Ελεύθερη οιστραδιόλη	.982(**)
Αλκοόλ	.172(*)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με HOMA
BMI	.496(**)
WHR	.353(**)
Γλυκόζη νηστείας	.456(**)
HDL	-.305(**)
TG	.434(**)
SHBG	-.302(**)
Ινσουλίνη	.985(**)
Ολική τεστοστερόνη	-.206(**)
Σωματικό λίπος	.490(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	.217(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με περιεχόμενο σωματικού λίπους
Ηλικία	.401(**)
BMI	.793(**)
WHR	.425(**)
Ολική χοληστερόλη	.258(**)
LDL – χοληστερόλη	.225(**)
HDL χοληστερόλη	-.328(**)
TG	.438(**)
Ινσουλίνη	.504(**)
Ολική τεστοστερόνη	-.402(**)
Δείκτης ανδρογόνων	-.212(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	-.342(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	-.373(**)
HOMA	.490(**)
Συστολική αρτηριακή πίεση	.335(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	.362(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με αλκοόλ
HDL	.184(*)
Ολική οιστραδιόλη	.196(*)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	.172(*)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με συστολική αρτηριακή πίεση
Ηλικία	.330(**)
BMI	.327(**)
WHR	.201(**)
Ολική χοληστερόλη	.205(**)
LDL – χοληστερόλη	.156(*)
TG	.257(**)
Ολική τεστοστερόνη	-.285(**)
Δείκτης ανδρογόνων	-.270(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	-.295(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	-.332(**)
Σωματικό λίπος	.335(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	.495(**)

Παράμετρος	Συντελεστής συσχέτισης με διαστολική αρτηριακή πίεση
Ηλικία	.247(**)
BMI	.265(**)
WHR	.159(*)
TG	.326(**)
Λευκωματίνη	-.179(*)
Ινσουλίνη	.225(**)
Ολική τεστοστερόνη	-.232(**)
Δείκτης ανδρογόνων	-.228(**)
Ελεύθερη τεστοστερόνη	-.245(**)
Βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	-.276(**)
Βιοδιαθέσιμη οιστραδιόλη	-.151(*)
HOMA	.217(**)
Σωματικό λίπος	.362(**)
Διαστολική αρτηριακή πίεση	.495(**)