



Polimorfizm genu receptora androgenowego a obraz kliniczny zespołu niedoboru androgenów w procesie starzenia się populacji mężczyzn wrocławskich

The androgen receptor gene polymorphism and clinical picture of androgen deficiency syndrome during aging male of men's population in Wrocław

Anna Trzmiel-Bira¹, Alicja Filus¹, Justyna Kuliczowska-Płaksej¹, Łukasz Łaczmański¹, Marek Mędraś^{1, 2}

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Wrocław

²Katedra Medycyny Sportowej, Akademia Wychowania Fizycznego, Wrocław

Streszczenie

Wstęp: W procesie starzenia się stwierdza się między innymi obniżanie stężenia androgenów, co może wiązać się z powstaniem klinicznego zespołu niedoboru androgenów. Być może również polimorfizm genu receptora androgenowego wpływa na rozwój wyżej wymienionego zespołu objawów klinicznych. Celem niniejszej pracy była ocena związku polimorfizmu genu receptora androgenowego CAG z występowaniem objawów zespołu niedoboru androgenów u mężczyzn w wieku 45–65 lat.

Materiał i metody: W badaniach wzięło udział 268 mężczyzn w wieku 45–65 lat, losowo wybranych z populacji wrocławskiej. Uczestnicy wypełniali kwestionariusz Heinemanna, a następnie pobrano u nich krew w celu oznaczenia polimorfizmu genu receptora androgenowego CAG, który określono z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*). Produkty reakcji PCR wszystkich pacjentów zostały rozdzielone za pomocą elektroforezy kapilarnej (ABI PRISM 310), a liczbę powtórzeń CAG określono za pomocą wyznaczonej wcześniej krzywej standardowej: (CAG) $n = 0,5^*M[bp]-101$.

Wyniki: Minimalna liczba powtórzeń w całej grupie badanych mężczyzn wynosiła 6, a maksymalna — 52 powtórzenia, natomiast średnia — 24 powtórzenia. Na podstawie sumy punktów w skali Heinemanna wśród ogółu badanych mężczyzn stwierdzono, że u 68 badanych (25%) nie występowały lub były nieznaczne objawy zespołu niedoboru androgenów, u 93 mężczyzn (35%) występowały lekkie objawy cechujące zespół andropauzalny, u 88 (33%) były umiarkowane dolegliwości, natomiast u 19 (7%) występowały ciężkie.

W poszczególnych podskalach liczba badanych mężczyzn z określonym stopniem nasilenia objawów niedoboru androgenów przedstawiała się następująco:

- w podskali dotyczącej objawów psychologicznych stwierdzono, że u 111 mężczyzn nie występowały dolegliwości lub były bardzo nieznaczne, u 117 występowały łagodne dolegliwości, u 33 były umiarkowane i u 7 ciężkie;
- w podskali dotyczącej objawów somatycznych stwierdzono, że u 17 mężczyzn nie występowały dolegliwości lub były bardzo nieznaczne, u 72 były łagodne z objawami niedoboru androgenów, u 120 umiarkowane i aż u 59 występowały ciężkie objawy;
- w podskali dotyczącej dysfunkcji seksualnych stwierdzono, że u 26 mężczyzn nie występowały lub były bardzo nieznaczne zaburzenia, u 45 — łagodne, u 80 — umiarkowane i u 117 występowały ciężkie zaburzenia.

Wśród badanych mężczyzn ($n = 268$) 76 było z małą (< 21) liczbą powtórzeń ($n = 76$) i 119 z dużą liczbą powtórzeń CAG (> 23).

Wnioski:

1. W całej badanej grupie ($n = 268$) wystąpiła pozytywna korelacja pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów psychologicznych. Stwierdzono także, że u mężczyzn z większą liczbą powtórzeń CAG (> 23) częściej występują objawy somatyczne i psychologiczne związane z oznakami niedoboru androgenów w czasie starzenia się mężczyzn, jak również w ogólnej skali Heinemanna mają oni więcej punktów.
2. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą powtórzeń CAG u mężczyzn podzielonych na 4 podgrupy ze względu na ilość punktów (a więc nasilenie objawów) w skali ogólnej Heinemanna i jego trzech podskalach (psychologicznej, somatycznej i dotyczącej zaburzeń funkcji seksualnych), a osiąganymi przez nich ocenami punktowymi. (*Endokrymol Pol* 2009; 60 (5): 370–378)

Słowa kluczowe: receptor androgenowy, liczba powtórzeń CAG, polimorfizm, zespół andropauzalny, skala Heinemanna, starzenie się mężczyzn

Abstract

Introduction: One of the changes observed in the ageing process is the progressive reduction in androgen levels, which may be associated with the development of the clinical syndrome of androgen deficiency. The androgen receptor gene polymorphism may also contribute to the development of the above syndrome of clinical manifestations. To assess the relationship between CAG androgen receptor gene polymorphism and the development of manifestations of androgen deficiency syndrome in men aged 45 to 65.



Lek. Anna Trzmiel-Bira, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu ul. Pasteura 4, Wrocław, tel.: 503 078 315, e-mail: atrzmiel@poczta.onet.pl

Material and methods: A total of 268 men aged 45–65, randomly selected from the population of Wrocław, Poland, were included in the study. The subjects completed the Heinemann questionnaire, followed by blood sampling for determination of the CAG androgen receptor gene polymorphism by polymerase chain reaction (PCR). The PCR reaction products for all the subjects were separated by capillary electrophoresis (ABI PRISM 310) and the number of CAG repeats was determined using the previously constructed standard curve: $(CAG) n = 0.5 \cdot M[bp] - 101$.

Results: The minimum number of CAG repeats was 52 with the mean of 24. Based on the total score in the Heinemann questionnaire in all of the study subjects we found no or slight manifestations of androgen deficiency syndrome in 68 (25%) subjects, mild manifestations consistent with the andropause syndrome in 93 (35%) subjects, moderate manifestations in 88 (33%) subjects and severe manifestations in 19 (7%) subjects. The numbers of subjects with specific severities of androgen deficiency manifestations across the specific subscales were as follows: a) Psychological manifestations subscale: 111 subjects with no or very mild manifestations, 117 with mild manifestations, 33 with moderate manifestations and 7 with severe manifestations; b) Somatic manifestations subscale: 17 subjects with no or very mild manifestations, 72 with mild manifestations, 120 with moderate manifestations and as many as 59 with severe manifestations; c) Sexual dysfunction subscale: 26 subjects with no or very mild manifestations, 45 with mild manifestations, 80 with moderate manifestations and 117 with severe manifestations. In all the study men ($n = 268$) we found 76 with a low (< 21) and 119 with a high (> 23) number of CAG repeats.

Conclusions:

1. In the entire study group ($n = 268$) we found a positive correlation between the number of CAG repeats and the severity of psychological manifestations. We also found that in men with a higher number of CAG repeats (> 23 repeats) the somatic and psychological manifestations associated with signs of androgen deficiency are more common during the ageing period and that these patients score higher on the overall Heinemann scale.

2. We found no correlation between the number of CAG repeats in men divided into 4 subgroups with respect to their scores (hence the severity) on the overall Heinemann scale and its three subscales (psychological, somatic and sexual dysfunction subscales) and their scores. (Pol J Endocrinol 2009; 60 (5): 370–378)

Key words: androgen receptor, CAG repeat, polymorphism, andropausal syndrome, Heinemann scale, aging male

Praca powstała na podstawie grantu KBN numer 2P05D11226 realizowanego w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami.

Wstęp

Receptor androgenowy (AR, *androgen receptor*) należy do nadrodziny receptorów steroidowych i tarczycowych. Z jego mutacjami związane są różnorodne objawy kliniczne, w tym także całkowita niewrażliwość na androgeny [1, 2].

Zmiany transkrypcyjnej aktywności indukowanej przez AR są często związane ze zmienną długością N-terminalnej domeny tego receptora. Ta zmienna długość jest kodowana tripletami CAG w 1. eksonie genu AR na chromosomie długim ramieniu chromosomu X, w miejscu q11–13 [3]. Liczba powtórzeń CAG u zdrowych mężczyzn waha się 9–37, przy średniej około 20 powtórzeń [1, 2].

Wynikiem naturalnego procesu starzenia się organizmu męskiego jest zmniejszająca się wraz z wiekiem produkcja między innymi androgenów (u mężczyzn po 50. rż. spadek stężenia całkowitego testosteronu wynosi około 0,8–1% rocznie) [4]. Prawdopodobnie skutkuje to u niektórych osób powstaniem zespołu niedoboru androgenów. Kwestia ta jednak ciągle stanowi kontrowersyjny problem [5].

Zespół objawów klinicznych niedoboru androgenów ocenia się za pomocą różnych skal, takich jak kwestionariusz niedomogi androgenowej starzejących się mężczyzn (ADAM questionnaire) stworzony przez Morleya, test samooceny, ale najczęściej skali Heinemann [6]. Należy pamiętać, że objawy towarzyszące zespołowi niedoboru androgenów są często bardzo nieswoiste i tylko oceniane razem z innymi parametrami (m.in. hormonalnymi) tworzą pewien zespół pozwalający na postawienie takiego rozpoznania.

W niniejszej pracy często autorzy posługują się terminem zespół andropauzalny, uważając za doktor Ewą Jankowską, doktor Alicją Szklarską i magister Moniką Łopuszańską, że takie określenie najlepiej obrazuje proces zachodzący z wiekiem u mężczyzn. Zespół andropauzalny u mężczyzn, zwany też kryzysem wieku średniego, jest wpisany w naturalny proces starzenia się. Zjawisku temu na ogół towarzyszą różne objawy — od zaburzeń funkcji seksualnych, poprzez depresję i poczucie, że najlepszy okres życia już minął, po różnego typu dolegliwości bólowe. Mężczyzna zaczyna doświadczać wielu nieprzyjemnych objawów o charakterze psychicznym, jak na przykład gorsza samoocena. Inne nazwy stosowane w piśmiennictwie — jak na przykład wiropauza, męskie klimakterium, angielskie *low-testosterone syndrome*, czy akronimy anglojęzyczne ADAM (*Androgen Deficiency in Aging Male*), PEDAM (*Partial Endocrine Deficiency in Aging Male*), PADAM (*Partial Androgen Deficiency in Aging Male*), mimo że używane, nie upowszechniły się zbyt i nie są do końca tożsame z zespołem andropauzalnym [7].

Celem niniejszej pracy była ocena związku polimorfizmu genu receptora androgenowego CAG z występowaniem klinicznych objawów zespołu niedoboru androgenów u mężczyzn w wieku 45–65 lat.

Material i metody

Dla potrzeb badania (które odbywało się w ramach grantu KBN numer 2P05D11226) z populacji wrocławskiej wybrano losowo, za pośrednictwem Ośrodka Informatyki Dolnośląskiego Urzędu Wojewódzkiego we Wrocławiu, mężczyzn, którzy otrzymali zaproszenia do

Tabela I. Charakterystyka badanej populacji

Table I. Characteristics of the study population

Grupa badana (n = 268)	
Mężczyźni rasy kaukaskiej	n = 268
Średni wiek (lata)	55,78 SD 6,25
Wykształcenie:	
— podstawowe i średnie	148 (55%)
— wyższe	120 (45%)
Renciści	10 (3,7%)
Emeryci	12 (4,5%)
Średnia masa ciała [kg]	85,26 SD 14,12
Średni wzrost [cm]	173,78 SD 6,82
Średni BMI [kg/m ²]	28,19 SD 4,24
Palenie tytoniu	
— nigdy niepalący	124 (46%)
— palący w przeszłości	80 (30%)
— aktualni palacze	64 (24%)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

uczestnictwa w programie badawczym. Wysłano zaproszenia do 900 mężczyzn, wyłonionych w drodze schematu losowania warstwowego (według 5-letnich przedziałów wiekowych) z dużej grupy 3000 mężczyzn w wieku 25–65 lat. Zgłosiło się 466 mężczyzn, w tym 268 w wieku 45–65 lat. Mężczyźni, którzy zgłosili się na badania stanowili losowo wybraną próbę reprezentatywną. W strukturze chorobowości w badanej grupie najczęściej występowały wśród mężczyzn: nadciśnienie tętnicze u 32,23%, choroby zwyrodnieniowe kręgosłupa i stawów obwodowych u 27,84%, urazy (głównie kończyn) u 17,58%, choroba niedokrwienna serca u 14,29%, przerost prostaty u 9,52%, przebyty zawał serca u 8,42%, cukrzyca typu 2 u 7,33%, kamica nerkowa u 6,59% oraz u takiej samej liczby badanych dyslipidemie, choroba wrzodowa żołądka u 5,49% badanych i takiej samej liczby mężczyzn bóle i zawroty głowy, u 3–5% badanych mężczyzn stwierdzano także żylakowatość kończyn dolnych, uczulenia, chorobę wrzodową dwunastnicy, refluks przełykowo-żołądkowy, miażdżycę i przebiecie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wśród badanych mężczyzn u 48 nie stwierdzono żadnych schorzeń w wywiadzie, stanowili oni 17% ogółu badanych.

Dane uzyskano z wywiadu, który był uzupełniony badaniem przedmiotowym, obejmującym pomiar ciśnienia tętniczego, pomiary antropometryczne oraz ogólne badanie lekarskie. Opis badanej populacji przedstawiono w tabeli I.

Od każdego badanego pobrano 2 ml krwi obwodowej. Genomowe DNA zostało wyizolowane z krwi pełnej pobranej na EDTA przy użyciu standardowych metod. Polimorfizm CAG genu receptora androgeno-

wego określono z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*). Produkty amplifikacji poddano analizie przy użyciu elektroforezy kapilarnej (ABI PRISM 310). Amplifikacji genu receptora androgenowego dokonano w roztworze o końcowej objętości 20 ul zawierającego: zestaw starterów — FW (*forward*): 5'-TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTG-3', RV (*reverse*): 5'-CTCTACGATGGGCTTGGGGAGAAC-3', 1,5 mM MgCl₂, 200 uM dATP, 200 uM dCTP, 200 uM dGTP, 200 uM dTTP, roztwór Q, 2 jednostki polimerazy (QIAGEN), 200 ng genomowego DNA, wodę do objętości 20 ul. Starter RV oznakowano przy użyciu barwnika HEX. Warunki reakcji PCR były następujące: denaturacja DNA w temperaturze 95°C przez 3 minuty, a następnie 35 cykli zawierających denaturację w temperaturze 95°C przez 30 sekund, przyłączanie w 59,6°C przez 45 sekund, wydłużanie w 72°C przez 45 sekund. Końcowe wydłużanie prowadzono w temperaturze 72°C przez 10 minut. Do prowadzenia reakcji wykorzystano termocykler firmy Biometra. Aby wyznaczyć krzywą standardową wybrano produkty reakcji od czterech pacjentów, a następnie określono ich sekwencję za pomocą sekwenatora ABI PRISM 310 Genetic Analyzer firmy Applied Biosystems oraz zestawu BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit firmy Applied Biosystems.

Produkty reakcji PCR wszystkich pacjentów zostały rozdzielone za pomocą elektroforezy kapilarnej (ABI PRISM 310), a liczbę powtórzeń CAG określono za pomocą wyznaczonej wcześniej krzywej standardowej: (CAG) n = 0,5*M[bp]-101.

W badaniu zastosowano skalę jakości życia według Heinemanna — *Aging Males' Symptoms* (AMS) [8]. Skala ta jest powszechnie używanym narzędziem oceniającym występowanie i nasilenie objawów psychosomatycznych u starzejących się mężczyzn. Składa się z 17 pytań, na które badany odpowiada w skali 1–5, oceniając natężenie objawu [8]. W tabeli II przedstawiono polską wersję skali Heinemanna.

Liczba punktów poniżej 26 pozwala na stwierdzenie braku lub bardzo małych dolegliwości, 27–36 określa łagodne dolegliwości, 37–49 umiarkowane dolegliwości oraz 50 i powyżej punktów silne dolegliwości.

Skalę tę można podzielić na 3 podskale dotyczące poszczególnych grup zaburzeń: pytania 1–5, 9–10 dotyczą objawów somatycznych, pytania 6–8, 11 i 13 — objawów psychologicznych i pytania 12 oraz 14–17 — objawów dotyczących funkcji seksualnych [8] (tab. III).

Jako objawy somatyczne łączone z zespołem andropauzalnym należy rozumieć ogólne pogorszenie zdrowia, bóle mięśni i stawów, problemy ze spaniem, zmęczenie, wyczerpanie, spadek siły. Wśród objawów psychologicznych można wymienić: lęk, nerwowość, drażliwość, przygnębienie i wypalenie. Natomiast wśród

Tabela II. Polska wersja skali Heinemanna (AMS)

Table II. Polish version of Heinemann AMS scale

Kwestionariusz objawów starzenia się mężczyzn (AMS)					
Które z poniżej objawów zauważa Pan obecnie u siebie? Proszę przy każdym objawie zaznaczyć właściwą odpowiedź. Jeśli nie zauważa Pan danego objawu, proszę zaznaczyć „Brak”.					
Objawy	Brak	Łagodny	Umiar- kowany	Poważny	Bardzo poważny
	1	2	3	4	5
1. Pogorszenie ogólnego samopoczucia (stan zdrowia, obiektywne poczucie zdrowia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ból stawów i mięśni (ból w dolnej części pleców, ból stawów, ból kończyn, ogólnie ból pleców)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Nadmierne pocenie się (niespodziewane/nagle momenty pocenia się, uderzenia gorąca niezwiązane z napięciem)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Problemy ze spaniem (trudności z zasypianiem, trudności z przespaniem nocy, budzenie się wcześniej rano z poczuciem, że jest się zmęczonym, kiepski sen, bezsenność)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Zwiększona potrzeba snu, częste poczucie zmęczenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Drażliwość (poczucie agresji, łatwe denerwowanie się z powodu drobiazków, zły humor)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nerwowość (napięcie wewnętrzne, niepokój, niemożność bycia spokojnym i zrelaksowanym)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Lęk (wpadanie w panikę)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Wyczerpanie fizyczne/brak energii (ogólny spadek sprawności, obniżona aktywność, brak zainteresowania zajęciami wykonywanymi w czasie wolnym, poczucie, że udaje się mniej zrobić, że osiąga się mniej, że trzeba się zmuszać do wykonywania różnych czynności)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Spadek siły mięśni (poczucie słabości)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Przygnębienie (przybity, smutny, na granicy łez, brak motywacji, huśtawka nastrojów, poczucie, że nic nie ma sensu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Poczucie, że najlepsze ma się już za sobą	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Poczucie wypalenia, sięgnięcia dna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Zmniejszający się zarost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Spadek zdolności/częstotliwości uprawiania seksu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Spadek liczby porannych erekcji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Spadek pożądania seksualnego/libido (brak przyjemności z seksu, brak ochoty na seks)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Czy zauważa Pan jakieś inne istotne objawy? Jeśli tak, proszę je opisać:	Tak	<input type="checkbox"/>	Nie	<input type="checkbox"/>	

DZIĘKUJEMY BARDZO ZA POMOC

(Za: International Society For The Study of the Aging Male)

zaburzeń funkcji seksualnych najczęściej występują spadek zdolności seksualnych, spadek ilości porannych erekcji, pogorszenie libido, jak również to tej grupy zaburzeń zalicza się zmniejszenie zarostu [8].

W podskali dotyczącej objawów somatycznych brak lub nieznaczne objawy określa liczba punktów mniej-

sza lub równa 8, łagodne — 9–12, średnie — 13–18 oraz 19 i powyżej jako ciężkie.

W podskali dotyczącej objawów psychologicznych brak lub niewielkie objawy określa liczba punktów mniejsza lub równa 5, łagodne — 6–8, średnie — 9–11 i ciężkie — 12 i powyżej.

Tabela III. Tabela oceny punktowej skali Heinemanna (AMS) i jej podskal

Table III. Scoring chart for Heinemann AMS scale and its subscales

Numer pytania	Punkty	Podskala psychologiczna	Podskala somatyczna	Podskala zaburzeń seksualnych
1	_____	_____→	_____	_____
2	_____	_____→	_____	_____
3	_____	_____→	_____	_____
4	_____	_____→	_____	_____
5	_____	_____→	_____	_____
6	_____	_____→	_____	_____
7	_____	_____→	_____	_____
8	_____	_____→	_____	_____
9	_____	_____→	_____	_____
10	_____	_____→	_____	_____
11	_____	_____→	_____	_____
12	_____	_____	_____	_____→
13	_____	_____→	_____	_____
14	_____	_____	_____	_____→
15	_____	_____	_____	_____→
16	_____	_____	_____	_____→
17	_____	_____	_____	_____→
Suma punktów w podskalach		Suma punktów podskali psychologicznej	Suma punktów podskali somatycznej	Suma punktów podskali zaburzeń seksualnych
Całkowita suma punktów wszystkich podskal:				

(Za: International Society For The Study of the Aging Male)

W podskali dotyczącej funkcji seksualnych brak objawów lub nieznaczne dolegliwości określa liczba punktów mniejsza lub równa 5, łagodne — 6–7, umiarkowane — 8–10 oraz 11 i więcej jako ciężkie.

Grupę badanych mężczyzn (n = 268) podzielono do analizy statystycznej na osoby, u których stwierdzono poniżej 21 (n = 76) i powyżej 23 powtórzeń (n = 119).

Badano korelację w całej grupie 268 mężczyzn pomiędzy liczbą powtórzeń tripletów CAG a uzyskiwanymi przez nich ocenami (a więc nasileniem objawów

zespołu niedoboru androgenów) zarówno w ogólnej skali Heinemanna, jak i jego podskalach (tab. IV).

Następnie korelowano liczbę powtórzeń CAG u mężczyzn podzielonych ze względu na nasilenie objawów niedoboru androgenów na 4 podgrupy (mężczyźni bez lub z nieznacznymi objawami, mężczyźni z łagodnymi objawami, mężczyźni z umiarkowanymi i nasilonymi objawami) w ogólnej skali Heinemanna (tab. V) i jej podskalach (tab. VI–VIII) z osiąganymi przez tych mężczyzn ocenami punktowymi.

Tabela IV. Korelacje pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w genie receptora androgenowego a objawami zespołu niedoboru androgenów u 268 badanych mężczyzn

Table IV. Correlation between the number of CAG repeats in the gene of androgen receptor and symptoms of androgen deficiency syndrome in 268 men

Badane korelacje ($p < 0,05$)	Współczynnik korelacji r
Liczba powtórzeń CAG/suma punktów w skali Heinemanna	0,05
Liczba powtórzeń CAG/suma punktów w podskali objawów psychologicznych skali Heinemanna	0,14
Liczba powtórzeń CAG/suma punktów w podskali objawów somatycznych skali Heinemanna	0,03
Liczba powtórzeń CAG/suma punktów w podskali objawów dotyczących zaburzeń funkcji seksualnych skali Heinemanna	-0,04

Tabela V. Korelacje pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów niedoboru androgenów w ogólnej skali Heinemanna w 4 podgrupach mężczyzn podzielonych ze względu na liczbę uzyskanych punktów

Table V. Correlation between the number of CAG repeats and the severity of androgen deficiency syndrome symptoms assessed with general AMS scale in 4 subgroups of men according to their score

Punktacja w skali Heinemanna	Współczynnik korelacji r
≤ 26 punktów ($n = 68$)	-0,03
27–36 ($n = 93$)	0,01
37–49 ($n = 88$)	0,05
≥ 50 ($n = 19$)	0,0

Tabela VI. Korelacja pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów zespołu niedoboru androgenów w podskali objawów psychologicznych skali Heinemanna w 4 podgrupach mężczyzn podzielonych ze względu na otrzymaną liczbę punktów

Table VI. Correlation between the number of CAG repeats and the severity of androgen deficiency syndrome symptoms assessed with psychological subscale of AMS in 4 subgroups of men according their score

Punkty w podskali psychologicznej skali Heinemanna	Współczynnik korelacji r
≤ 5 ($n = 111$)	Nie ma korelacji, wszyscy mężczyźni uzyskali 5 punktów
6–8 ($n = 117$)	0,07
9–11 ($n = 33$)	0,02
≥ 12 ($n = 7$)	-0,04

Tabela VII. Korelacja pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów niedoboru androgenów w podskali objawów somatycznych skali Heinemanna w 4 podgrupach mężczyzn podzielonych ze względu na otrzymaną liczbę punktów

Table VII. Correlation between the number of CAG repeats and the severity of androgen deficiency syndrome symptoms assessed with somatic subscale of AMS in 4 subgroups of men according to their score

Punkty w podskali somatycznej skali Heinemanna	Współczynnik korelacji r
≤ 8 ($n = 17$)	-0,33
9–12 ($n = 72$)	0,01
13–18 ($n = 120$)	0,03
≥ 19 ($n = 59$)	0,06

Tabela VIII. Korelacja pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów niedoboru androgenów w podskali zaburzeń funkcji seksualnych skali Heinemanna w 4 podgrupach mężczyzn podzielonych ze względu na otrzymaną liczbę punktów

Table VIII. Correlation between the number of CAG repeats and the severity of androgen deficiency syndrome symptoms assessed with sexual subscale of AMS in 4 subgroups of men according their score.

Punkty w podskali zaburzeń funkcji seksualnych skali Heinemanna	Współczynnik korelacji r
≤ 5 ($n = 26$)	Nie ma korelacji, wszyscy badani otrzymali 5 punktów
6–7 ($n = 45$)	-0,10
8–10 ($n = 80$)	0,0
≥ 11 ($n = 117$)	-0,14

Zbadano także różnicę pomiędzy nasileniem objawów zespołu niedoboru androgenów w skali Heinemanna i jego podskalach u mężczyzn z małą (< 21) i dużą (> 23) liczbą powtórzeń CAG (tab. IX).

Metody statystyczne

Do obliczeń statystycznych posłużono się programem Statistica 7.0. Wszystkie wyniki przed obliczeniami statystycznymi oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka w celu zbadania normalności rozkładu. Następnie w celu obliczenia korelacji posługiwano się współczynnikiem korelacji Spearmana, a do oceny istotności różnic testem Kołmogorowa-Smirnowa.

Wyniki

Minimalna liczba powtórzeń wśród całej grupy badanych mężczyzn wynosiła 6, maksymalna — 52 powtó-

Tabela IX. Różnice pomiędzy nasileniem dolegliwości w skali Heinemanna ogólnej i podskalach u badanych mężczyzn w ww. podgrupach mężczyzn z liczbą powtórzeń CAG poniżej 21 i powyżej 23

Table IX. Differences between the severity of syndroms (assessed with general AMS scale and its their subscales) in men with the number of CAG repeats below 21 and above 23

Różnice pomiędzy badanymi skalami w podgrupach mężczyzn < 21 i > 23 powtórzeń CAG	p
Różnica pomiędzy sumą punktów w skali Heinemanna	< 0,05
Różnica pomiędzy sumą punktów w podskali objawów psychologicznych skali Heinemanna	< 0,05
Różnica pomiędzy sumą punktów w podskali objawów somatycznych skali Heinemanna	< 0,05
Różnica pomiędzy sumą punktów w podskali objawów dotyczących dysfunkcji seksualnych skali Heinemanna	> 0,1

zenia, a średnia — 24 powtórzenia. Na rycinie 1 przedstawiono rozkład liczby powtórzeń CAG w badanej populacji.

Na podstawie sumy punktów w skali Heinemanna wśród badanych mężczyzn u 68 (25%) nie stwierdzono dolegliwości lub bardzo nieznaczne, u 93 (35%) występowały lekkie objawy cechujące zespół andropauzalny, u 88 (33%) były umiarkowane dolegliwości, natomiast u 19 (7%) występowały ciężkie. Łącznie dwie ostatnie podgrupy to 107 mężczyzn (40%) z pewnymi objawami niedoboru androgenów.

Skorelowano liczbę powtórzeń CAG z oceną punktową (nasileniem objawów) w ogólnej skali Heinemanna w 4 podgrupach mężczyzn podzielonych ze względu na uzyskaną liczbę punktów (tab. V).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów w ogólnej skali Heinemanna u mężczyzn podzielonych na podgrupy ze względu na ciężkość objawów.

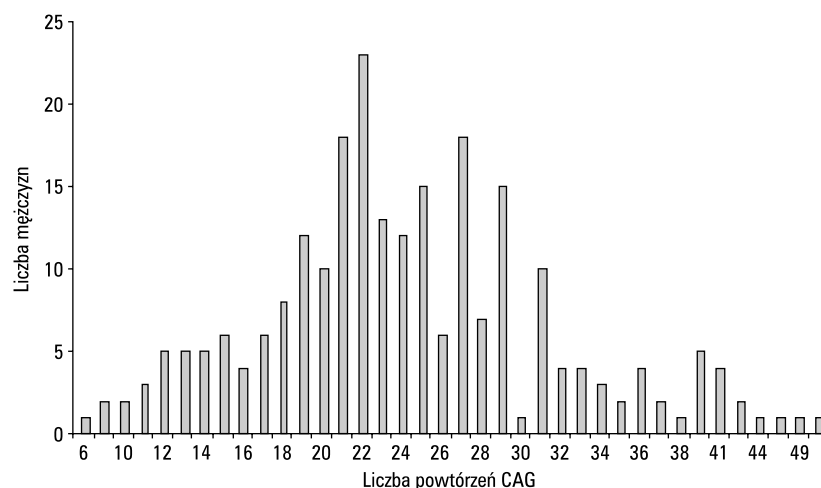
W poszczególnych podskalach liczba badanych mężczyzn z określonym stopniem nasilenia objawów niedoboru androgenów przedstawiała się następująco: — w podskali dotyczącej objawów psychologicznych u 111 mężczyzn stwierdzono brak dolegliwości lub bardzo nieznaczne, u 117 występowały łagodne dolegliwości, u 33 były umiarkowane i u 7 ciężkie; — w podskali dotyczącej objawów somatycznych u 17 mężczyzn nie występowały dolegliwości, u 72 stwierdzono łagodne objawy niedoboru androgenów, u 120 umiarkowane i aż u 59 ciężkie; — w podskali dotyczącej dysfunkcji seksualnych u 26 mężczyzn stwierdzono brak lub bardzo nieznaczne zaburzenia, u 45 — łagodne, u 80 — umiarkowane i u 117 występowały ciężkie zaburzenia.

Skorelowano w wymienionych podskalach liczbę powtórzeń CAG z nasileniem objawów w poszczególnych podskalach, u mężczyzn podzielonych na 4 podgrupy ze względu na ciężkość objawów. Przedstawiono to w tabelach VI–VIII.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a punktacją w podskali psychologicznej skali Heinemanna u mężczyzn podzielonych na 4 podgrupy ze względu na ciężkość objawów.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a punktacją w podskali somatycznej skali Heinemanna u mężczyzn podzielonych na 4 podgrupy ze względu na ciężkość objawów.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a punktacją w podskali zaburzeń funkcji seksualnych skali Heinemanna u mężczyzn podzielonych na 4 podgrupy ze względu na ciężkość objawów.



Rycina 1. Liczba powtórzeń CAG w populacji mężczyzn w wieku 45–65 lat (n = 268)

Figure 1. CAG repeat number in the population of men aged 45–65 years (n = 268)

Badano korelację pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w genie receptora androgenowego a oceną objawów andropauzalnych w skali jakości życia Heinemanna (ogólnej i podskalch) w całej badanej grupie mężczyzn bez podziału ich na podgrupy względem nasilenia objawów zespołu niedoboru androgenów ($n = 268$) (tab. IV).

Autorzy niniejszej pracy stwierdzili jedynie istotną dodatnią korelację pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w genie receptora androgenowego a podskalą zaburzeń psychologicznych skali Heinemanna dla całej badanej grupy mężczyzn ($n = 268$).

Następnie całą grupę badanych mężczyzn ($n = 268$) podzielono także na osoby, u których stwierdzono małą (< 21) liczbę powtórzeń ($n = 76$) i dużą liczbę powtórzeń CAG — powyżej 23 ($n = 119$). Oceniono różnice pomiędzy występowaniem objawów zespołu niedoboru androgenów w tych grupach w zakresie łącznej sumy punktów skali Heinemanna i w podczęściach skali Heinemanna (tab. IX).

Autorzy niniejszej pracy stwierdzili istotne statystycznie różnice pomiędzy podgrupami mężczyzn z małą (< 21) i dużą (> 23) liczbą powtórzeń CAG w zakresie ogólnej skali Heinemanna oraz podskal objawów psychologicznych i somatycznych. Średnia liczba punktów w skali Heinemanna wynosiła w pierwszej podgrupie (< 21 powtórzeń CAG) 18,0, a w drugiej (> 23 powtórzeń CAG) 11,5. Można stwierdzić, że więcej objawów niedoboru androgenów występuje u mężczyzn z małą liczbą powtórzeń CAG. Natomiast w poszczególnych podskalach (objawów psychologicznych i somatycznych) mężczyźni z większą liczbą powtórzeń CAG mieli więcej punktów w badaniu, a więc charakteryzowała ich większa liczba objawów. W podgrupie pierwszej średnia liczba punktów w podskali objawów psychologicznych wynosiła 6,8, a w podgrupie drugiej 9,88, natomiast w podskali objawów somatycznych średnia liczba punktów w pierwszej podgrupie wynosiła 8,0, a w drugiej 15,2. Różnice w punktacji podskali dotyczącej zaburzeń funkcji seksualnych nie były istotne statystycznie.

Dyskusja

Zespół niedoboru androgenów, zwany także późno ujawniającym się hipogonadyzmem (LOH, *late onset hypogonadism*), to specyficzne dla mężczyzn zaburzenie zależne od wieku, związane z obniżaniem się stężenia androgenów, zwłaszcza testosteronu [9]. Sugeruje się, że powstanie zespołu niedoboru androgenów może być związane z odmienną reaktywnością na androgeny na tle polimorfizmu receptora androgenowego [2].

Dlatego celem badań przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy była próba oceny występowania

omawianego zespołu w relacji do polimorfizmu genu receptora androgenowego. W wykonanych badaniach autorzy nie stwierdzili korelacji pomiędzy liczbą powtórzeń CAG u mężczyzn podzielonych na 4 podgrupy ze względu na liczbę punktów (a więc nasilenie objawów) w skali ogólnej Heinemanna i jej trzech podskalach (psychologicznej, somatycznej i dotyczącej zaburzeń funkcji seksualnych), a osiąganym przez badanych wynikiem punktowym.

Jedynie w całej grupie badanej ($n = 268$) wystąpiła pozytywna korelacja pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów psychologicznych.

Autorzy niniejszej pracy stwierdzili, że u mężczyzn z większą liczbą powtórzeń CAG (> 23) częściej występują objawy somatyczne i psychologiczne związane z oznakami niedoboru androgenów w czasie starzenia się mężczyzn, jak również w ogólnej skali Heinemanna uzyskują oni więcej punktów.

W badaniach Härkönen i wsp. (oceniali oni mężczyzn w wieku 41–70 lat) liczba powtórzeń CAG pozytywnie korelowała z objawami depresji. Fakt ten pozwolił na sugestię, że oprócz stężenia krążącego testosteronu także aktywność receptora androgenowego modulowana przez polimorfizm powtórzeń CAG wpływa na występowanie objawów depresji (tj. obniżony nastrój, lęklliwość, ogólne pogorszenie samopoczucia) [10]. Należy zauważyć, że w różnych skalach i kwestionariuszach oceniających nasilenie objawów zespołu niedoboru androgenów, także w skali Heinemanna, ocenia się elementy wchodzące w skład zespołu depresyjnego.

Autorzy niniejszej pracy w swoich badaniach stwierdzili, oceniając ogół biorących w badaniu mężczyzn, że osoby z większą liczbą powtórzeń CAG uzyskiwały większą liczbę punktów (miały mocniej wyrażone objawy psychologiczne wiążące się z zespołem andropauzalnym) w podskali psychologicznej skali Heinemanna. Pozwala to na sugestię, że polimorfizm CAG ma związek z objawami psychologicznymi zespołu niedoboru androgenów.

Seidman i wsp. badali mężczyzn podzielonych ze względu na liczbę powtórzeń CAG, oceniając u nich występowanie objawów depresyjnych, jak również stężenie testosteronu całkowitego. Stwierdzili, że objawy depresyjne (oceniane przez *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) odwrotnie korelują ze stężeniem testosteronu całkowitego w grupie mężczyzn z małą liczbą powtórzeń CAG, natomiast nie znaleziono takiej korelacji u mężczyzn ze średnią i dużą liczbą powtórzeń [11].

W dostępnym piśmiennictwie zarówno polskim, jak i zagranicznym autorzy niniejszej pracy nie znaleźli doniesień, które dotyczyłyby związku objawów klinicznych niedoboru androgenów u mężczyzn w okresie starzenia się (ocenianych skalą AMS) z tłem genetycznym, jakim jest polimorfizm CAG w genie receptora androgenowe-

go. Uzyskane przez autorów tego artykułu wyniki wymagają jednak dalszych badań (m.in. opracowania bardziej specyficznych skal oceny niedoboru androgenów).

Wnioski

1. W całej badanej grupie ($n = 268$) wystąpiła pozytywna korelacja pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów psychologicznych. Stwierdzono także, że u mężczyzn z większą liczbą powtórzeń CAG (> 23) częściej występują objawy somatyczne i psychologiczne związane z oznakami niedoboru androgenów w czasie starzenia się mężczyzn, jak również w ogólnej skali Heinemanna mają oni więcej punktów.
2. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą powtórzeń CAG u mężczyzn podzielonych na 4 podgrupy ze względu na liczbę punktów (a więc nasileniem objawów) w skali ogólnej Heinemanna i jego trzech podskalach (psychologicznej, somatycznej i dotyczącej zaburzeń funkcji seksualnych), a osiąganymi przez nich ocenami punktowymi.

Piśmiennictwo

1. Zitzmann M, Gromoll J, Nieschlag E. The androgen receptor CAG repeat polymorphism. *The Authors Journal Compilation, Blackwell Publishing Ltd. Adrologia* 2005; 37: 216.
2. Canale D, Caglieresi C, Moschini C i wsp. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 356–361.
3. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM i wsp. Cloning of the human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 1988; 240: 327–330.
4. Morales A, Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Standards, guidelines and recommendations of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2002; 5: 74–86.
5. Burns-Cox N, Gingell C. The andropause: fact or fiction? *Postgrad Med J* 1997; 73: 553–556.
6. Daig I, Heinemann L, Kim S i wsp. The Aging Male's Symptom (AMS) scale: revive of its methodological characteristics. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1: 77.
7. Laskosz A. Winien testosteron? *Sprawy nauki. Biuletyn Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego* 2004; 3.
8. International Society For The Study Of The Aging Male. www.issam.ch.
9. Shibayama Y, Higashi T, Shimada K i wsp. Simultaneous determination of salivary testosterone and dehydroepiandrosterone using LC-MS/MS: Method development and evaluation of applicability for diagnosis and medication for late-onset hypogonadism. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 2615–2623.
10. Härkönen K, Huhtaniemi I, Mäkinen J i wsp. The polymorphic androgen receptor gene CAG repeat, pituitary-testicular function and andropausal symptoms in ageing men. *Int J Androl* 2003; 26: 187–194.
11. Seidman SN, Araujo SB, Roose SP i wsp. Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 371–376.