



Polimorfizm CAG genu receptora androgenowego a występowanie wybranych parametrów zespołu metabolicznego u mężczyzn w wieku 45–65 lat w populacji wrocławskiej

The CAG repeat polymorphism in androgen receptor gene repeat and frequency of chosen parameters of metabolic syndrome in 45–65 aged men in Wrocław population

Anna Trzmiel-Bira¹, Alicja Filus¹, Justyna Kuliczowska-Płaksej¹, Paweł Józków², Małgorzata Słowińska-Lisowska², Marek Mędras², Andrzej Milewicz¹

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

²Katedra Medycyny Sportowej, Akademia Wychowania Fizycznego, Wrocław

Streszczenie

Wstęp: Aktywność receptora androgenowego (AR) jest modulowana przez polimorficzny region trinukleotydów CAG w genie receptora. Wielu autorów sugeruje, że istnieje związek pomiędzy polimorfizmem genu receptora androgenowego a występowaniem u mężczyzn cech typowych dla zespołu metabolicznego. Wraz ze starzeniem się zwiększa się częstość występowania zespołu metabolicznego. Wiadomo, że polimorfizm genu receptora androgenowego wpływa na ryzyko zachorowania na raka prostaty oraz na wystąpienie choroby Kennedy'ego. Natomiast dotychczas nie zbadano jednoznacznie wpływu tego polimorfizmu na występowanie nadciśnienia tętniczego, otyłości czy też zaburzeń gospodarki lipidowej lub węglowodanowej.

Materiał i metody: Z populacji wrocławskiej losowo wybrano mężczyzn do badań. Przebadano 268 mężczyzn w wieku 45–65 lat. Badanie lekarskie obejmowało między innymi pomiar ciśnienia tętniczego oraz pomiary antropometryczne. Mężczyźni zgłaszali się na czczo w godzinach 8.00–10.00 na pobranie krwi, na oznaczenia biochemiczne oraz w celu oznaczenia polimorfizmu genu receptora androgenowego.

Wyniki: Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w liczbie powtórzeń CAG u mężczyzn z prawidłowym i podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL. Nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w liczbie powtórzeń CAG u mężczyzn w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego, stężenia insuliny, glukozy, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.

Wnioski: W przypadku wpływu polimorfizmu genu receptora androgenowego na występowanie cech zespołu metabolicznego u mężczyzn wynik badań nie jest jednoznaczny. Stwierdzono jedynie związek między liczbą powtórzeń CAG a stężeniem cholesterolu frakcji LDL (który jak wiadomo jest czynnikiem aterogennym). (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (6): 477–482)

Słowa kluczowe: receptor androgenowy, liczba powtórzeń CAG, polimorfizm, zespół metaboliczny, starzenie się mężczyzn

Abstract

Introduction: The activity of androgen receptor (AR) is modulated by a polymorphic CAG trinucleotide repeat in receptor gene. There are suggestion, that there are association between polymorphism androgen receptor gene and the occurrence typical features of metabolic syndrome in men. The metabolic syndrome is more frequent with aging. We knows, that polymorphism androgen receptor gene is associated with risk of prostate cancer and with occurrence Kennedy's syndrome. However the association of this polymorphism for occurrence of hypertension, obesity and lipid and glucose concentration disturbance is not examined.

Material and methods: The original study population consisted 268 randomly selected wrocław population men aged 45–65. The physician examination include mensuration of blood pressure and anthropometrical analysis. The men were coming on an empty stomach between 8.00 and 10.00 am for blood taken. The blood were taken for biochemical measurements and for genetic analysis CAG repeat in androgen receptor gene.

Results: There is statistical significant differences between number of CAG repeat in men with normal and higher concentration of cholesterol LDL. There were no significant differences between number of CAG repeat in men in dependent of value of blood pressure and concentration of insulin, glucose, cholesterol HDL, total cholesterol and triglycerides.

Conclusions: The investigation results are not unambiguous with regard to influence of polymorphism androgen receptor gene for occurrence of metabolic syndrome in men. We found only association between number of CAG repeat an androgen receptor gene and concentration of cholesterol LDL (which it is as we knows atherogenic factor). (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (6): 477–482)

Key words: androgen receptor, CAG repeat, polymorphism, metabolic syndrome, aging male



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

Praca powstała na bazie materiału uzyskanego z 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 wiążą się różnorodne obrazy kliniczne, w tym także całkowita niewrażliwość na androgeny. Subtelne zmiany transkrypcyjnej aktywności indukowanej przez AR często mają związek ze zmienną długością N-terminalnej domeny tego receptora. Ta zmienna długość jest kodowana tripletami CAG w 1. eksonie genu AR na chromosomie X. Średnia liczba powtórzeń CAG u zdrowych mężczyzn waha się w przedziale 9–37, ze średnią około 20 powtórzeń [1, 2].

Większa liczba powtórzeń CAG wpływa na osłabienie aktywności transkrypcyjnej genu, a mniejsza liczba powtórzeń zwiększa jego aktywność. Średnie wartości liczby powtórzeń CAG różnią się w poszczególnych grupach etnicznych, najmniejsza liczba powtórzeń występuje u Afroamerykanów (18–20), u rasy białej (20–22), natomiast największe liczby powtórzeń tripletów CAG stwierdza się u Azjatów — 22–23 [1].

Duża liczba powtórzeń — 37 i więcej wiąże się z występowaniem na przykład choroby Kennedy'ego (rdzeniowy zanik mięśni). Było to pierwsze schorzenie, z jakim powiązano wydłużone liczby powtórzeń tripletów CAG w genie receptora androgenowego [3]. Większa liczba powtórzeń CAG jest także częstsza u mężczyzn z hipoandrogenizmem [2].

Niektóre badania wykazują także związek pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a wiekiem wystąpienia raka prostaty. Pacjenci z małą liczbą powtórzeń CAG są bardziej narażeni na obecność zmian metastatycznych w momencie stawiania rozpoznania nowotworu prostaty, są młodszy w momencie rozpoznania, a przebieg choroby jest u nich bardziej agresywny oraz obserwuje się większą śmiertelność z powodu tej choroby [1].

W badaniu Zitzmanna i wsp. [3] liczba powtórzeń CAG nie korelowała z żadnymi parametrami hormonalnymi, takimi jak: stężenia hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*), hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), testosteronu (T, *testosterone*) i prolaktyny (PRL, *prolactine*), a także nie miała związku ze stężeniem testosteronu w grupie mężczyzn z hipoandrogenizmem.

Istnieje sugestia, wskazująca na istotny związek pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w genie receptora androgenowego a występowaniem parametrów charakterystycznych dla zespołu metabolicznego, do których należą: otyłość centralna, nadciśnienie tętnicze, zabu-

rzenia w lipidogramie oraz nieprawidłowe stężenia glukozy. Związek ten nie jest jednak oczywisty.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu polimorfizmu genu receptora androgenowego CAG na wybrane parametry zespołu metabolicznego u mężczyzn w wieku 45–65 lat w populacji wrocławskiej. Badane parametry to: obwód talii, ciśnienie tętnicze oraz parametry biochemiczne — stężenie glukozy oraz profil lipidowy, a także stężenie insuliny.

Materiał i metody

Mężczyźni zostali losowo wybrani do badań przez GUS spośród populacji wrocławskiej. Następnie do 900 mężczyzn w grupie wiekowej 25–65 lat wysłano zaproszenia do programu badawczego. Zgłosiło się 466 mężczyzn, w tym 268 w wieku 45–65 lat. Mężczyźni ci stanowili losowo wybraną próbę reprezentatywną.

Zgłaszali się na badania w ustalonym terminie. Wykonano u nich badanie lekarskie oraz oznaczenia biochemiczne i genetyczne. Krew do badań biochemicznych pobierano między godziną 8.00 a 10.00. Badanie lekarskie obejmowało wywiad chorobowy, pomiar ciśnienia tętniczego (sfigmomanometrem ręcznym), pomiar obwodu talii oraz badanie przedmiotowe. Badanie obejmowało losową próbkę populacyjną bez wykluczania mężczyzn ze względu na występujące u nich choroby. Wśród schorzeń jakie charakteryzowały badanych mężczyzn były: nadciśnienie tętnicze (32,23%), choroby zwyrodnieniowe kręgosłupa i stawów obwodowych (27,84%), urazy — głównie kończyn (17,58%), choroba niedokrwienna serca (14,29%), przerost prostaty (9,52%), przebyty zawał serca (8,42%), cukrzyca typu 2 (7,33%), kamica nerkowa oraz dyslipidemie u takiej samej liczby badanych (6,59%), choroba wrzodowa żołądka oraz bóle i zawroty głowy u takiej samej liczby mężczyzn (5,49%), natomiast u 3–5% badanych stwierdzano także żylakowatość kończyn dolnych, alergie, chorobę wrzodową dwunastnicy, refluks przełykowo-żołądkowy, miażdżycę i przebyte wirusowe zapalenia wątroby typu B.

Mężczyzn badano pod względem liczby powtórzeń CAG po wyłonieniu dwóch grup — spełniających kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz niespełniających tych kryteriów.

Zespół metaboliczny rozpoznawano u mężczyzn, u których stwierdzano obwód talii większy lub równy 94 cm oraz 2 z 4 pozostałych kryteriów:

- ciśnienie tętnicze skurczowe większe lub równe 130 mm Hg lub rozkurczowe większe lub równe 85 mm Hg albo nadciśnienie tętnicze w wywiadzie;
- stężenie triglicerydów większe lub równe 150 mg/dl lub hipertriglicerydemia w wywiadzie;
- stężenie cholesterolu frakcji HDL mniejsze lub równe 50 mg/dl lub dyslipidemia w wywiadzie;
- stężenie glukozy na czczo większe lub równe 100 mg/dl lub cukrzyca w wywiadzie.

Ponadto porównano liczbę powtórzeń CAG w grupach mężczyzn z prawidłowymi i nieprawidłowymi stężeniami cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, glukozy, insuliny oraz prawidłowym i nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Jako prawidłowe ciśnienie tętnicze uznano mniejsze niż 140/90 mm Hg (wg wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*] z 1999 r. jest to granica wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego).

Glukozę oznaczano na podstawie absorbancji roztworu biochromatyczną techniką pomiaru punktu końcowego za pomocą zestawów firmy Dade Behring, Flex reagent cartridge o zmienności wewnętrznej 0,6% i zewnętrznej 1,5%.

Stężenie insuliny oznaczano metodą chemiluminescencyjną za pomocą zestawu firmy Immulite o zmienności wewnętrznej 4,0% i zewnętrznej 5,1%.

Stężenie cholesterolu całkowitego oznaczano przy użyciu zestawu firmy Dade Behring, Flex reagent cartridge na podstawie wartości adsorbancji mierzonej za pomocą polichromatycznej metody punktu końcowego, o zmienności wewnętrznej 1,2% i zewnętrznej 1,9%. Stężenie cholesterolu frakcji HDL oznaczano przy użyciu zestawu firmy Thermo scientific Konelab/T Series HDL-cholesterol Plus, będącego homogenicznym enzymatycznym kolorymetrycznym testem o zmienności wewnętrznej 0,6% i zewnętrznej 1,9%. Stężenie triglicerydów oznaczano, stosując zestaw firmy Thermo electron corporation Konelab Triglycerides opierający się na pomiarze adsorbancji kolorymetrycznej o zmienności wewnętrznej 1,3% i zewnętrznej 2,3%. Stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczono na podstawie stężenia cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.

Zastosowano następujące normy badań laboratoryjnych:

- cholesterol całkowity — 140–250 mg%;
- cholesterol frakcji LDL — poniżej 190 mg%;
- cholesterol frakcji HDL — 41–64 mg%;
- triglicerydy — 40–160 mg%;
- glukoza — 65–105 mg%;
- insulina — 6,0–27,0 ujm./ml.

Od każdego badanego pobrano także 2 ml krwi obwodowej. Genomowe DNA zostało wyizolowane

z krwi pełnej pobranej na EDTA przy użyciu standardowych metod. Polimorfizm CAG genu receptora androgenowego określono, wykorzystując łańcuchową reakcję polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*). Produkty amplifikacji poddano analizie, stosując elektroforezę kapilarną (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'-CTCTACGATGGGCTTGGGAGAAC-3', roztwór PCR, 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 (*reverse*) oznakowano przy użyciu HEX.

Warunki PCR wyglądały następująco: denaturacja DNA w temperaturze 95°C przez 3 minuty w sekwencji — 35 cykli denaturacji w temperaturze 95°C przez 30 sekund, przyłączanie w temperaturze 59,6°C przez 45 sekund, wydłużanie w temperaturze 72°C przez 45 sekund i końcowe wydłużanie w temperaturze 72°C przez 10 minut przy użyciu termocyklera firmy Biometra.

Seqwencję DNA 4 produktów reakcji PCR określano przy użyciu sekwenatora ABI PRISM 310 Genetic Analyzer firmy Applied Biosystems oraz zestawu Big-Dye Terminator Cycle Sequencing Kit firmy Applied Biosystems w celu uzyskania wskaźnika powtórzeń CAG oraz wykreślenia krzywej standardowej. Produkty PCR u wszystkich pacjentów rozdzielono za pomocą elektroforezy kapilarnej (ABI PRISM 310), a liczbę powtórzeń CAG określono przy użyciu krzywej standardowej: (CAG) $n = 0,5 * M[bp] - 101$.

Metody statystyczne

Do obliczeń statystycznych użyto programu Statistica 7.0. Ze względu na to, że rozkład liczby powtórzeń CAG w grupie mężczyzn z obwodem talii większym lub równym oraz mniejszym niż 94 cm nie jest rozkładem normalnym (zbadano to, stosując test Shapiro-Wilka), dlatego w celu obliczenia różnic w liczbie powtórzeń CAG pomiędzy badanymi mężczyznami z cechami zespołu metabolicznego (kryterium zaostrożone obwód talii ≥ 94 cm) i bez tych cech posłużono się testem Kołomo-gorowa-Smirnova.

Rozkład liczby powtórzeń CAG jest rozkładem normalnym w grupie mężczyzn z prawidłowym i nieprawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji HDL, w grupie z prawidłową i nieprawidłową glikemią oraz w grupie z prawidłowym i podwyższonym stężeniem insuliny — sprawdzono to przy użyciu testu Shapiro-Wilka, w związku z czym do dalszych obliczeń istotności różnic stosowano test *t*-Studenta. Przy badaniu różnic w liczbie powtórzeń CAG w grupach mężczyzn podzielonych ze względu na pozostałe badania biochemiczne

Tabela I. Różnice liczby powtórzeń CAG pomiędzy mężczyznami z prawidłowymi wartościami lipidogramu i z dyslipidemią

Table I. Differences in the number of CAG repeats between men with dyslipidemia and men with normal lipid levels

	Mężczyźni z prawidłowym stężeniem cholesterolu całkowitego (n = 175)	Mężczyźni ze stężeniem cholesterolu całkowitego > 250 mg% (n = 63)
Liczba powtórzeń CAG	24 (± 7,64)	25 (± 7,39)
p > 0,1		
	Mężczyźni z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji HDL (n = 211)	Mężczyźni ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL < 41 mg% (n = 27)
Liczba powtórzeń CAG	25 (± 7,62)	25 (± 7,19)
p = 0,68		
	Mężczyźni z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (n = 201)	Mężczyźni ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 190 mg% (n = 26)
Liczba powtórzeń CAG	24 (± 7,77)	25 (± 5,29)
p < 0,05		
	Mężczyźni z prawidłowym stężeniem triglicerydów (n = 158)	Mężczyźni ze stężeniem triglicerydów > 160 mg% (n = 80)
Liczba powtórzeń CAG	23 (± 7,63)	25 (± 7,35)
p > 0,1		

posłużono się testem Kołomogorowa-Smirnova (rozkład liczby powtórzeń CAG nie jest rozkładem normalnym).

Wyniki

Mężczyzn z zespołem metabolicznym porównano pod względem liczby CAG z mężczyznami bez cech zespołu metabolicznego.

Mężczyzn z cechami zespołu metabolicznego było 111, a bez cech tego zespołu 60. Średnia liczba powtórzeń CAG w grupie mężczyzn bez cech zespołu metabolicznego wynosi 25 (odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] — 7,72), a w grupie mężczyzn z cechami zespołu metabolicznego wynosi 21 (SD — 9,87).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą powtórzeń CAG u mężczyzn z zespołem metabolicznym i u zdrowych mężczyzn ($p > 0,1$).

Porównano następnie liczbę powtórzeń CAG między mężczyznami z prawidłowymi wartościami lipidogramu i z dyslipidemią (tab. I).

Nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w grupie mężczyzn z prawidłowym i podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego ani triglicerydów, nie ma także różnic pomiędzy liczbą CAG u mężczyzn z prawidłowym i obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Istnieje istotna statystycznie różnica między liczbą powtórzeń CAG między mężczyznami z wysokim i prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL.

Porównano także liczbę powtórzeń CAG u mężczyzn z prawidłową glikemią na czczo oraz z hipergli-

kemią, a także mężczyzn z niskim i z wysokim stężeniem insuliny i normoinsulinemią (tab. II).

Nie ma istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w grupach mężczyzn z prawidłowym stężeniem glukozy i hiperglikemią ani pomiędzy mężczyznami z normoinsulinemią i nieprawidłowym stężeniem insuliny (zbyt niskim lub zbyt wysokim).

Porównano też liczbę powtórzeń CAG u mężczyzn z prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (tab. III).

Nie ma istotnej statystycznie różnicy w liczbie powtórzeń CAG w grupach mężczyzn z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym.

Dyskusja

Wraz z wiekiem następują zmiany somatyczne i biochemiczne tworzące u wielu starszych osób zespół metaboliczny. Częstość występowania zespołu metabolicznego zwiększa się wraz z wiekiem i u ponad 40% osób w wieku powyżej 60 lat można ten zespół zdiagnozować. Do wieku 70 lat częstość tego zespołu jest większa u mężczyzn niż u kobiet [4].

W wykonanych badaniach autorzy niniejszej pracy nie potwierdzili różnic w liczbie powtórzeń CAG u mężczyzn z cechami zespołu metabolicznego i bez cech tego zespołu. W niektórych badaniach wykazano dodatnią korelację między liczbą powtórzeń CAG a stężeniem cholesterolu frakcji HDL [5, 6]. Jednakże w innej pracy Zitzmann i wsp. otrzymali odmienne wyniki

Tabela II. Różnice liczby powtórzeń CAG pomiędzy mężczyznami z prawidłowymi wartościami glikemii i hiperglikemią na czczo oraz pomiędzy mężczyznami z normoinsulinemią i zaburzoną stężeniem insuliny

Table II. Differences in the number of CAG repeats between men with normoglycaemia, men with fasting hyperglycaemia, men with normoinsulinemia and men with abnormal insulin levels

	Mężczyźni z prawidłowym stężeniem glukozy (n = 194)	Mężczyźni ze stężeniem glukozy > 105 mg% (n = 43)	Mężczyźni z prawidłowym stężeniem insuliny (n = 149)	Mężczyźni ze stężeniem insuliny < 6,0 ujm./ml (n = 58)	Mężczyźni z prawidłowym stężeniem insuliny (n = 149)	Mężczyźni ze stężeniem insuliny > 27,0 ujm./ml (n = 9)
Liczba powtórzeń CAG	24 (± 7,33)	25 (± 8,56)	24 (± 7,86)	25 (± 7,42)	24 (± 7,86)	24 (± 4,60)
	p = 0,35					
	> 0,1					
	0,98					

Tabela III. Różnice liczby powtórzeń CAG pomiędzy mężczyznami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i z nadciśnieniem

Table III. Differences in the number of CAG repeats between normotensive and hypertensive men

	Mężczyźni z prawidłowym skurczowym ciśnieniem tętniczym (n = 131)	Mężczyźni z nadciśnieniem skurczowym (> 140 mm Hg) (n = 113)	Mężczyźni z prawidłowym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (n = 124)	Mężczyźni z nadciśnieniem rozkurczowym (> 90 mm Hg) (n = 120)
Liczba powtórzeń CAG	25 (± 7,65)	23 (± 7,48)	23 (± 6,99)	25 (± 8,07)
	p > 0,1			
	p > 0,1			

— liczba powtórzeń CAG korelowała negatywnie ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL [7]. Potwierdzeniem tezy o pozytywnej korelacji liczby powtórzeń CAG z cholesterolem frakcji HDL mogłaby być stwierdzona także pozytywna korelacja między liczbą powtórzeń CAG a stężeniem apoA-I — proteiny będącej głównym składnikiem HDL [5].

Przytoczone wyżej badania sugerują także, że mała liczba powtórzeń CAG w genie receptora androgenowego ma związek z ochronnymi parametrami (niską masą tłuszczową oraz niskim stężeniem insuliny). Krótkie allele z małą liczbą powtórzeń CAG są związane najpewniej z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL, co jednak nie wiąże się ze wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i wystąpienia zawału serca. Natomiast obecność krótkich powtórzeń CAG według niektórych badaczy [5, 6, 8] wiąże się z większą ciężkością choroby niedokrwiennej serca, co może sugerować rolę wrażliwości na androgeny w zwiększaniu częstości występowania choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn.

Natomiast stężenie triglicerydów według Zitzmanna i wsp. koreluje ujemnie z liczbą powtórzeń CAG [5], chociaż autorzy niniejszej pracy w swoich badaniach nie stwierdzili różnicy w liczbie powtórzeń CAG w grupach mężczyzn z prawidłowym i podwyższonym stężeniem triglicerydów.

Brakuje danych w piśmiennictwie na temat zależności pomiędzy polimorfizmem genu receptora androgenowego a stężeniami cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL oraz stężeniem glukozy, a także jego wpływu na ciśnienie tętnicze u ludzi. Autorzy niniejszej pracy w swoich badaniach nie stwierdzili żadnych istotnych różnic w liczbie powtórzeń CAG pomiędzy grupami mężczyzn z prawidłowymi i nieprawidłowymi stężeniami cholesterolu całkowitego, glukozy oraz wartościami ciśnienia tętniczego.

Stwierdzono natomiast istotną różnicę pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w grupach mężczyzn z prawidłowym i podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL.

Wielu autorów oceniało wpływ liczby powtórzeń CAG na występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono, że średni przepływ przez tętnice ramienne koreluje pozytywnie z liczbą powtórzeń CAG [5]. Natomiast nie stwierdzono związku pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a wzrostem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej i zawału serca [6]. Jednakże mężczyźni z małą liczbą powtórzeń CAG (< 23) w wieku 36–86 lat częściej chorowali na chorobę

niedokrwinną serca (79,5%) niż badani z większą liczbą powtórzeń CAG (≥ 23) — 20,5%.

Nie rozpatrywano bezpośredniej zależności między występowaniem choroby wieńcowej czy też przebyciem zawału serca a polimorfizmem genu receptora androgenowego, ale znając wpływ zaburzeń metabolicznych na wyżej wymienione schorzenia, można pośrednio stwierdzić, że badania przeprowadzone przez autorów niniejszej pracy nie pozwalają na daleko idące wnioski sugerujące wpływ liczby powtórzeń CAG na występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Ely i wsp. [9] badali eksperymentalnie na modelu zwierzęcym wpływ receptora androgenowego na występowanie nadciśnienia tętniczego. Żeńskie szczury King-Holtzman — heterozygoty pod względem genu feminizujących jąder (*Tfm*, *testicular feminization gene*) — skrzyżowano z męskimi szczurami z nadciśnieniem tętniczym (SHR, *spontaneously hypertensive rats*). Hybrydom męskim F1 mierzono ciśnienie przez 5–14 tygodni. Blisko połowa męskich hybryd F1 była *Tfm* i nie miała receptora androgenowego, natomiast 50% była normalna. Normalne męskie hybrydy F1 miały znacząco wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego po 12 tygodniach niż *Tfm* męskie hybrydy. Żeńskie hybrydy F1 miały także wyższe ciśnienie niż kontrolna grupa szczurów Holtzman, ale niższe niż F1 męskie i *Tfm* hybrydy. Kastracja obniżała ciśnienie u męskich hybryd, także u *Tfm*. Szczury po owariektomii i z implantem zawierającym testosteron nie wykazywały mimo to wzrostu wartości ciśnienia tętniczego. Wyniki mogą sugerować, że receptor androgenowy i pochodzące z jąder czynniki uczestniczą we wzroście ciśnienia tętniczego u męskich hybryd [9]. Wyniki uzyskane przez autorów niniejszej pracy nie pozwalają na stwierdzenie związku pomiędzy liczbą powtórzeń CAG w genie receptora androgenowego a występowaniem nadciśnienia tętniczego u mężczyzn.

Badania przeprowadzone przez autorów niniejszej pracy nie potwierdziły wpływu liczby powtórzeń CAG

w genie receptora androgenowego na parametry zespołu metabolicznego. Przytoczone wyżej badania także nie są jednoznaczne w odniesieniu do charakteru związków pomiędzy polimorfizmem CAG a parametrami biochemicznymi, takimi jak lipidogram oraz stężenie glukozy, a także w odniesieniu do jego wpływu na otyłość i nadciśnienie tętnicze.

Wnioski

Przeprowadzone badania nie wykazały istotnych związków między długością powtórzeń CAG w genie receptora androgenowego a występowaniem cech zespołu metabolicznego.

Istotną różnicę dotyczącą liczby powtórzeń CAG stwierdzono jedynie pomiędzy mężczyznami z prawidłowym i podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL.

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. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 356–361.
3. Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003; 26: 76–83.
4. Mazza AD, Morley JE. Metabolic syndrome and the older male population. *Aging Male* 2007; 10: 3–8.
5. Zitzmann M, Brune M, Kornmann B i wsp. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4867–4873.
6. Hersberger M, Muntwyler J, Funke H i wsp. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with HDL-cholesterol but not with coronary atherosclerosis or myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51: 1110–1115.
7. Zitzmann M, Gromoll J, von Eckardstein A i wsp. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentration of leptin and insulin in men. *Diabetologia* 2003; 46: 31–39.
8. Alevizaki M, Cimponeriu AT, Garofallaki M i wsp. The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 749–755.
9. Ely DL, Salisbury R, Hadi D i wsp. Androgen receptor and testes influence hypertension in hybrid rat model. *Hypertension* 1991; 17: 1104–1110.