

Ευτυχία Σκλαβόλια

«Σχέση των επιπέδων των ανδρογόνων (Dheas, Testo, D4-Androstendione), του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) και της SHBG με την ηλικία των γυναικών»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Τα ανδρογόνα, κατά σειρά μειούμενης συγκέντρωσης στο ορό και αυξανόμενης ισχύος: Θεϊκή δευδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), Δ4-Ανδροστενδιόνη (Δ4Α), Τεστοστερόνη (TESTO), διυδροτεστοστερόνη, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στον έλεγχο της λειτουργίας των ωοθηκών στη γυναίκα, ενεργώντας τόσο ως πρόδρομες ουσίες στην βιοσύνθεση των οιστρογόνων όσο και απευθείας μέσω του υποδοχέα ανδρογόνων των ωοθηκών. Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης των επιπέδων των ανδρογόνων DHEAS, TESTO και Δ4Α, του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (FAI), καθώς και της σφαιρίνης της συνδέουσας τις ορμόνες του φύλου (SHBG) με την ηλικία των γυναικών, με το BMI αλλά και με τη φαρμακευτική αγωγή, όποτε λαμβάνεται.

Υλικό και Μέθοδοι

Από το σύνολο των γυναικών που προσήλθαν στο Ορμονολογικό Εργαστήριο του Αρεταίειου Νοσοκομείου από το 2007 έως το 2012 επιλέχθηκαν για την εργασία 2581 δείγματα από 1524 γυναίκες, εξαιρώντας εκείνες με γνωστή παθολογία (όπως νεφρική νόσο, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών κλπ). Ο προσδιορισμός της DHEAS έγινε με την ανοσολογική μέθοδο ηλεκτροφωταύγειας ECLIA στον αναλυτή Cobas e 411 της Roche. Ο προσδιορισμός της TESTO έγινε με τη μέθοδο CMIA, στον αναλυτή 2 Architect της Abbott, της SHBG με τη μέθοδο ECLIA στον αναλυτή Cobas e 411 της Roche ενώ ο δείκτης FAI υπολογίστηκε με τον τύπο: $FAI = Testo (ng/mL) * 347 / SHBG (nmol/L)$. Ο προσδιορισμός στη Δ4Α στηρίχθηκε στη μέθοδο ELISA, με τη χρήση ELISA kit της DiaMetra.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν άμεση συσχέτιση των επιπέδων των περισσότερων ανδρογόνων με την ηλικία. Μεταξύ επιπέδων DHEAS και ηλικίας υπάρχει ισχυρή συσχέτιση, με τα δύο μεγέθη να είναι αντιστρόφως ανάλογα, από (Median, IQR) 287 $\mu g/dL$ (145-561) στα 17-21,9 χρόνια σε 68,5 $\mu g/dL$ (22,3-111) στα 67-71,9 χρόνια. Η σχέση της DHEAS με την ηλικία είναι: $DHEAS (\mu g/dL) = 417,292 - 5,548 * \text{Ηλικία} (\acute{\epsilon}\tau\eta)$ ($r = -0,731$; $p < 0,001$).

Σχετικά με τη σχέση των ανδρογόνων με το BMI, η DHEAS σχετίζεται ασθενώς και μόνο όταν προστίθεται η ηλικία ως επιπλέον παράγοντας συσχέτισης η σχέση βελτιώνεται. Η σχέση αυτή είναι η εξής: $DHEAS (\mu g/dL) = 260,248 + 0,869 * BMI (kg/m^2) - 3,218 * \text{ΗΛΙΚΙΑ} (\acute{\epsilon}\tau\eta)$ ($r = 0,370$; $p < 0,001$). Από την άλλη, τα επίπεδα της SHBG μειώνονται καθώς το BMI αυξάνεται. Η σχέση που προκύπτει είναι η εξής: $SHBG (nmol/L) = 154,429 - 3,101 * BMI (kg/m^2)$ ($r = 0,176$; $p < 0,001$). Η TESTO δεν παρουσιάζει παρά μόνο μια ασθενή συσχέτιση με το BMI. Το ίδιο και η Δ4 3 ανδροστενδιόνη, ενώ ούτε τα επίπεδα του FAI φαίνεται να επηρεάζονται από το BMI παρά μόνο ελάχιστα.

Τέλος, μελετάται κατά πόσο τα επίπεδα των ανδρογόνων επηρεάζονται από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής γενικά αλλά και Θ.Ο.Υ. Συγκεκριμένα και όσον αφορά στη DHEAS, τα επίπεδά της παρουσιάζονται πιο αυξημένα όταν ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή που δεν ανήκει στη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Τα

επίπεδα της SHBG δεν επηρεάζονται από τη λήψη φαρμάκου παρά μόνο στην περίπτωση Θ.Ο.Υ. οπότε και μειώνονται. Τα επίπεδα της Δ4 ανδροστενδιόνης επηρεάζονται από τη λήψη Θ.Ο.Υ. και αυξάνονται. Η TESTO δεν επηρεάζεται από τη λήψη φαρμάκου ενώ ο FAI μειώνεται με τη λήψη Θ.Ο.Υ.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματά μας είναι συγκρίσιμα με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας. Θεωρούμε ότι μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για τη χρήση των τιμών αναφοράς των ανδρογόνων κατά ηλικία για τον ελληνικό πληθυσμό αλλά και των λοιπών στοιχείων. Βοηθούν, λοιπόν, τα αποτελέσματα στη διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας και των σημαντικών συνδρόμων και νοσημάτων που σχετίζονται με αυτή με σκοπό την άμεση αντιμετώπιση τους.

ABSTRACT

“Evaluation of relationship between androgen levels (DHEAS, TESTO, D4-Androstenedione), free androgen index (FAI), and SHBG according to age and other parameters in women.”

Introduction

Androgens, in order of decreasing serum concentration and increasing potency: Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), D4-Androstenedione (D4A), Testosterone (TESTO), dihydrotestosterone, play a key role in controlling ovarian function through the biosynthesis of estrogen as well as directly through the androgen receptor of the ovaries. The aim of this study is to evaluate the relationship between the levels of androgens DHEAS, TESTO and D4A, free androgen index (FAI), and sex hormone binding globin (SHBG) according to age of women, BMI and medication.

Materials and Methods

The subjects were women who visited the Laboratory of Aretaeio Hospital from 2007 to 2012, excluding those with known pathology (such as kidney disease, polycystic ovary syndrome, etc.). 2581 samples from 1524 women were selected. The concentration of DHEAS was measured by ECLIA electroluminescence immunoassay and TESTO by the CMIA method. ECLIA method was performed to measure the SHBG levels while the FAI values were calculated by the formula:

$FAI = \text{Testo (ng/mL)} * 347 / \text{SHBG (nmol/L)}$.

The concentration of D4A was measured by the ELISA method using the DiaMetra ELISA kit.

Results

The results of the study indicate that levels of most androgens are associated with age. There is a significant correlation between DHEAS levels and age, with the two values being inversely proportional, from (Median, IQR) 287 µg/dL (145-561) at 17-21.9 years to 68.5 µg/dL (22,3-111) at 67-71.9 years. The relationship between DHEAS levels and age is given by the form of the equation below:

$DHEAS (\mu\text{g/dL}) = 417,292 - 5,548 * \text{Age (years)}$ ($r = -0.731$; $p < 0.001$).

TESTO levels also significantly decrease with age, from (Median, IQR) 0.76 ng/mL (0.35-1.39) at 17-21.9 years to 0.38 ng/mL (0.14-0.80) at 67-71.9 years. The form of the equation is: **TESTO (ng/mL) = 0.933 - 0.009 * Age (years)** (r = -0.484; p <0.001). The same statistically significant downward trend in levels of D4A as age increases: from 307 ng/dL (135-558) at 17-21.9 years, to 80 ng/dL (26-162) at 67-71.9 years. The form of the equation is: **D4A (ng/dL) = 426,224 - 5,467 * Age (years)** (r = -0,693; p <0.001). SHBG levels remain relatively stable at around 60 nmol/L (23.3-123.6), with the form correlating the two parameters to be: **SHBG (nmol / L) = 44,662 + 0,415 * Age (years)** (r = 0,180; p <0.001). Finally, FAI decreases steadily as age increases from 6.0 (1.3-14.4) at 17-21.9 years to 2.0 (0.6-4.8) at 67-71.9 years. The correlation is given by the equation: **FAI = 6,750 - 0.080 * Age (years)** (r = -0.517; p <0.001).

Regarding the relationship between androgen levels and BMI, DHEAS is weakly related to BMI, and only when age is added as an additional correlation factor the relationship is improved and which is given as follows: **DHEAS (µg/dL) = 260.248 + 0.869 * BMI (kg/m²) - 3.218 * AGE (years)** (r = 0.370; p <0.001). On the other hand, SHBG levels decrease as BMI increases. The ratio between the two parameters: **SHBG (nmol/L) = 154,429 - 3,101 * BMI (kg/m²)** (r = 0.176; p <0.001). The correlation gets stronger when age is taken into consideration and is as follows: **SHBG (nmol/L) = 135,506 - 3,141 * BMI (kg/m²) - 0,358 * AGE (years)** (r = 0,426; p <0.001). TESTO shows only a weak correlation with BMI. So do D4 androstenedione and FAI levels.

Finally, the study examines whether the levels of androgens are affected by medication. DHEAS levels appear much higher when receiving medication other than hormone replacement therapy (HRT). SHBG levels are not affected by any type of medication but they seem to reduce when HRT is received. D4 androstenedione levels are affected by HRT uptake and increase. TESTO levels are not affected by any kind of medication while FAI levels are reduced when HRT is received.

Conclusion

The results of the study seem to be comparable to those of the international literature. They can also contribute to improving the health of women through the consult the results of reference range values of androgens by age. This can lead to an early diagnosis of hyperandrogenemia and syndromes or diseases related in order to response immediately to that.