

## Tip 2 Diyabetik Erkeklerde Hipogonadizm ve Metabolik Parametrelerle İlişkisi

### Hypogonadism in Men with Type 2 Diabetes and Relationship Between Metabolic Parameters

Dr. Mehmet Sinan DAL,<sup>a</sup>  
Dr. Turgay ULAŞ,<sup>b</sup>  
Dr. İlhan HACİBEKİROĞLU,<sup>c</sup>  
Dr. İrfan TURSUN,<sup>d</sup>  
Dr. Yüksel ALTUNTAŞ<sup>e</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları Kliniği,  
Çınar Entegre Devlet Hastanesi,  
Diyarbakır

<sup>b</sup>İç Hastalıkları AD,  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Şanlıurfa

<sup>c</sup>Onkoloji Kliniği,  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>d</sup>İç Hastalıkları Kliniği,  
İğdir Devlet Hastanesi, İğdir

<sup>e</sup>Endokrinoloji Kliniği,  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 10.04.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 08.07.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Turgay ULAŞ  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD, Şanlıurfa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
turgayulas@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Tip 2 diabetes mellituslu erkek hastalarda hipogonadizm sıklığının testosteron düzeyleri ile saptamaya ve bu düzeylerin biyokimyasal ve antropometrik parametrelerle ilişkilerinin incelenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Diyabet polikliniğinde Mayıs 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında takip edilen, diabetes mellitus tanılı 194 erkek hastanın total ve serbest testosteron düzeyleri bakıldı. Bioavailable ve serbest testosteron değerleri, albumin, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinden yararlanılarak internet ortamında (<http://www.issam.ch/www.androloji.org.tr>) hesaplandı. Hastaların biyokimyasal ve antropometrik parametreleri ile testosteron düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalamaları  $54.9 \pm 10.4$  yıl, beden kitle indeksi değerleri ortalaması  $28.4 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup> ve bel çevreleri ölçümü ortalamaları  $100.4 \pm 10.7$  cm olarak tespit edildi. Çalışmamızda incelenen 194 hastada total testosteron düzeylerine göre, %5.2 hastanın belirgin hipogonadizm, %14.4 hastanın sınır hipogonadizm tanısına uyduğu görüldü. Serbest testosteron değerine göre, toplamda %17 hasta hipogonadizm tanısına uymakta idi. Hesaplanan bioavailable testosteron değerine göre %2.1 hastada aşikâr hipogonadizm saptandı. Beden kitle indeksi ve bel çevresi ile testosteron seviyeleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı, fakat yaş ile testosteron seviyeleri arasında bir ilişki bulunmadı. Ayrıca, seks hormon bağlayıcı globulin düzeyleri ile beden kitle indeksi arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir ilişki saptandı. **Sonuç:** Bu çalışma, testosteron seviyelerinin Tip 2 diyabetik erkek hastalarda düşük olduğunu, ayrıca bel çevresi ve beden kitle indeksi değerlerinin düşük testosteron düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; hipogonadizm; testosteron; seks hormonu bağlayıcı globulin

**ABSTRACT Objective:** In this study, we aimed to investigate both frequency of hypogonadism by using testosterone levels and relationships between biochemical and anthropometric parameters with testosterone levels in men with Type 2 diabetes mellitus. **Material and Methods:** Between May 2007-December 2007, total and free testosterone levels were calculated from 194 Type 2 diabetic men patients who followed up from diabetes clinic. Bioavailable testosterone and free testosterone levels were calculated on the internet (<http://www.issam.ch/www.androloji.org.tr>) by using the levels of albumin, total testosterone and sex hormone binding protein. The relationship between testosterone levels and biochemical, anthropometric parameters of patients were analyzed statistically. **Results:** The mean age of the patients were  $54.9 \pm 10.4$ , mean value of body mass index were  $28.4 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup> and mean value of waist circumference were detected  $100.4 \pm 10.7$  cm. According to the total testosterone levels, overt hypogonadism was seen 5.2%, borderline hypogonadism was seen in 14.4% of 194 patients. According to the free testosterone levels, 17% of all patients complies with the diagnosis of hypogonadism. According to the bioavailable testosterone levels, 2.1% of patients were overt hypogonadism. Body mass index and waist circumference were both significantly negatively correlated with testosterone levels but no correlation was seen between age and testosterone levels. Furthermore, a statistically negatively significant correlation was detected between body mass index and sex hormone binding globulin levels. **Conclusion:** This study showed that testosterone levels are low in men with type 2 diabetes mellitus and body mass index and waist circumference are associated with low testosterone levels.

**Key Words:** Diabetes mellitus; hypogonadism; testosterone; sex hormone-binding globulin

**T**estosteron eksikliğinin yaygın ve önemli bir durum olduğu, günümüzde artık daha sık kabul görmektedir. Klinik pratikte, erkeklerde testosteron eksikliğine bağlı lipido kaybı ve erektil disfonksiyona bağlı depresyon ve iş gücü kaybı ile aile ve sosyal hayatta sıkıntıların yaşanmasına sıklıkla rastlanmaktadır. Yaşlanmayla birlikte testosteron düzeyleri azalmakta, eşlik eden kronik hastalıklar bu azalmayı daha da arttırmaktadır. Ayrıca, testosteron düzeylerinin metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, Alzheimer ve depresyon gibi durumlarla ilişkili olduğu, diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, diyabetik erkeklerde daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>1-9</sup>

Bu çalışmada, hasta popülasyonumuzda, 30 yaş ve üzeri Tip 2 diabetes mellituslu erkek hastalarda hipogonadizm sıklığı, testosteron düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel çalışmada, Mayıs 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, ADA 2007 kriterlerine göre Tip 2 diabetes mellitus tanısı konulan, 30 yaş ve üzeri 250 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden lokal etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri, detaylı tıbbi anamnezleri, antropometrik ölçümlerini de içeren fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkik sonuçları kaydedildi. Terminal dönem renal ve hepatik yetersizlik öyküsü olanlar, malignite veya sistemik hastalık öyküsü olanlar, C-reaktif protein (CRP) düzeyi 3 mg/dL'den yüksek olanlar, follikül uyarıcı hormon [follicle-stimulating hormone (FSH)] ve lütein yapıcı hormon [luteinizing hormone (LH)] değeri >10 IU/L'nin üzerinde olanlar ve FSH veya LH değeri <2 IU/L olanlar çalışmaya alınmadı. Gonadotropinlerin (FSH, LH) ve diğer hipofizer hormonların tiroid uyarıcı hormon [thyroid stimulating hormone (TSH), Prolaktin] normal olduğu tespit edilmiş 194 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Bel çevresi açlıkta, ayakta ve ekspiryum ortasında, en alt kot sınırıyla "spina iliaca anterior superior" ortasından ölçüldü ve santimetre biriminden Quetelet indeksi [Beden kitle indeksi (BKI)= kilo(kg)/boy<sup>2</sup>(m)] kullanılarak vücut kitle indeksi hesaplandı. Biyokimyasal ve hormonal tetkikler en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alınan venöz kan örneklerinde enzimatik, kalorimetrik ve kemiluminesans immünoassay yöntemlerle "Abbott Aeroset" otoanalizörde ve "Immulate-1000" cihazlarında çalışıldı. Ayrıca, serum total testosteron düzeyleri kemiluminesans immünometrik assay yöntemi ile DPC firmasına ait "Immulate 2000" cihazında çalışıldı. Bioavailable ve serbest testosteron değerleri albumin, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinden yararlanılarak internet ortamında (<http://www.issam.ch/www.androloji.org.tr>) hesaplandı. Serum total, serbest ve bioavailable testosteronun ölçümleri için kullanılan "cut-off" değerleri, Kapoor ve ark.nın çalışmasında kullandığı değerlerden alındı.<sup>10</sup>

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları aritmetik ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Analize dâhil edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk W testiyle ve veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testiyle analiz edildi. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güven aralığı ile p< 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları 54.9 ± 10.4 yıl bulundu (Tablo 1). Yaş ve total testosteron seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p> 0.05). Öz geçmiş sorgulamasında 42 (%21.6) hastada iskemik kalp hastalığı, 125 (%64.4) hastada hipertansiyon, 140 (%72.2) hastada ise hiperlipidemi anamnezi olduğu saptandı. İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalar arasında total testosteron

**TABLO 1:** Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grupları (yıl)	n	%
31-40	14	7.2
41-50	55	28.4
51-60	77	39.7
> 60	48	24.7

**TABLO 2:** Hastaların demografik, antropometrik ve hormonal değerleri.

Yaş (yıl)	54.9 ± 10.4
İskemik kalp hastalığı (%)	%21.6
Hipertansiyon (%)	%64.4
Hiperlipidemi (%)	%72.2
Sigara kullanımı (%)	%21.6
Boy (cm)	166 ± 0.1
Kilo (kg)	82.3 ± 12.7
Bel çevresi (cm)	100.4 ± 10.7
HbA1c (%)	7.53 ± 0.88
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 ± 3.8
FSH (IU/L)	4.25 ± 2.46
LH (IU/L)	5.63 ± 3.72
TSH (µIU/mL)	2.12 ± 0.74
Prolaktin (mIU/mL)	8.42 ± 3.18
SHBG (nmol/L)	30.80 ± 6.54

BKİ: Beden kitle indeksi, FSH: Follikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinizan hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin.

düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hastaların %38.6'sı öncesinde, %21.6'sı halen sigara içicisi olup, sigara içiciliği ile total testosteron arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki belirlenmedi ( $p > 0.05$ ). Hastaların demografik, antropometrik ve hormonal değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların diyabet süreleri, aldıkları diyabet tedavileri ve HbA1c düzeyleri ile total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

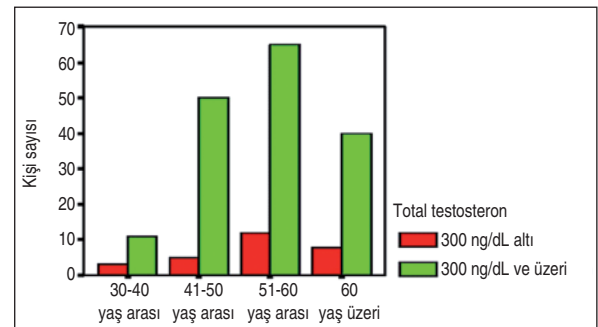
Yüz yirmi sekiz (%65.9) hasta IDF 2000 kılavuzuna göre metabolik sendrom kriterlerini karşılamakta olup, total testosteron düzeyleri açısından metabolik sendromlu olan ve olmayanlar arasında istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ortalama olarak hastaların ağır-

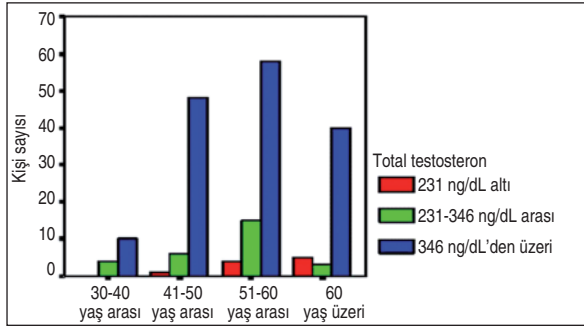
lıkları  $82.3 \pm 12.7$  kg, boyları  $166 \pm 0.1$  cm, BKİ değerleri  $28.4 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup> ve bel çevreleri  $100.4 \pm 10.7$  cm idi (Tablo 2). BKİ, bel çevresi değerleri ile total testosteron arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ). Yine çalışmamızda, SHBG düzeyleri ile hem vücut ağırlığı hem de BKİ arasında istatistiksel açıdan negatif bir ilişki olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ).

Hipogonadizm prevalansını tespit etmek amacıyla, total testosteron düzeyinin tanı kriteri olarak 300 ng/dL altı bireyler hipogonadizm, 300 ng/dL ve üzeri hastalar normal olarak kabul edildiğinde, bulgulara göre toplamda 28 (%14.4) hasta hipogonadizm tanısına uymakta idi (Şekil 1).

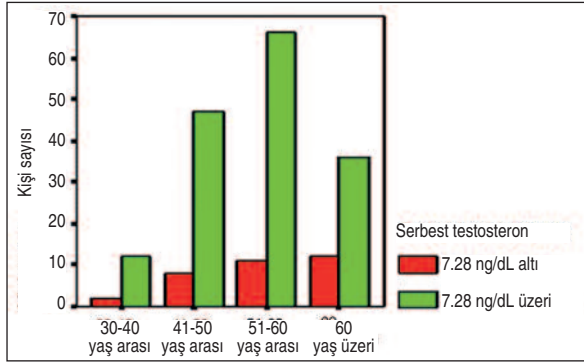
Total testosteron düzeyinin tanı kriteri olarak; 231 ng/dL (8 nmol/L) altı belirgin hipogonadizm, 231 ng/dL (8 nmol/L)-346 ng/dL (12 nmol/L) arası sınırdaki hipogonadizm, 346 ng/dL ve üzeri ise normal kabul edildiğinde; 10 (%5.2) hasta belirgin hipogonadizm, 28 (%14.4) hasta sınırdaki hipogonadizm tanısına uymakta idi (Şekil 2).

Serbest testosteron değerine göre 0.255 nmol/L (7.28 ng/dL altı)'den az olan bireyler hipogonadizm, 0.255 nmol/L (7.28 ng/dL üzeri olan)'den fazla hastalar normal olarak kabul edildiğinde, bulgulara göre toplamda 33 (%17) hasta hipogonadizm tanısına uymakta idi (Şekil 3). Tanı kriteri olarak, hesaplanan bioavailable testosteron değeri 2.5 nmol/L (57.14 ng/dL)'den az olanlar açık hipogonadizm, 2.5-4 nmol/L (57.14-114.28 ng/dL) arası değerler sınırdaki, 4 nmol/L (114.26 ng/dL) üstü değerler ise normal kabul edildiğinde, 4 (%2.1) hasta aşikâr, 3 (%1.5) hastada sınır hipogonadizm tanısına uymakta idi (Şekil 4).

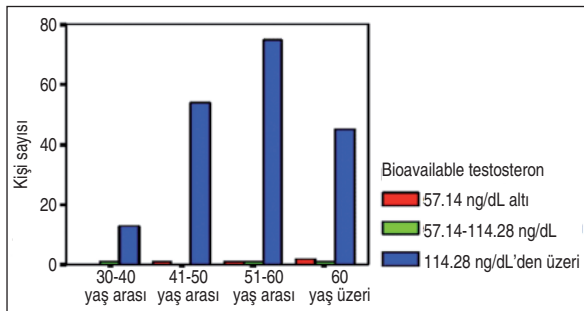
**ŞEKİL 1:** Hastaların yaş (yıl) ve total testosteron düzeylerine göre dağılımı.



ŞEKİL 2: Total testosteron düzeyi 231 ng/dL olarak alındığında hastaların dağılımı.



ŞEKİL 3: Hastaların yaş ve serbest testosteron düzeylerine göre dağılımı.



ŞEKİL 4: Hastaların yaş ve bioavailable testosteron düzeylerine göre dağılımı.

## TARTIŞMA

Erkeklerde yaş ilerledikçe hipogonadizm ve diyabet prevalansının arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Hipogonadizmin klinik varyasyonlarından biri olan erektil disfonksiyonun normal toplumdaki prevalansı %12.8 iken bu oran, "Massachusetts Male Aging Study" çalışmasında, diyabet mellitus tanısı ile tedavi altında olan erkeklerde %28 oranında saptanmıştır. "Massachusetts Male

Aging Study" çalışmasında, düşük testosteron ve SHBG'nin insülin direnci ve Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>11-14</sup> Bizim çalışmamızda ise yaş ve hastaların diyabet süreleri ile total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İnsülin düzeyleri, hipofiz ve gonadal fonksiyonların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Kapoor ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, diyabetik hastalarda HbA1c değerleri ile total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir ilişki saptanmış ve total testosteron düzeyleri %6.5'in üzerindeki HbA1c değerlerine sahip hastalarda çok daha düşük düzeylerde bulunmuştur.<sup>10,15,16</sup> Bizim çalışmamızda ise hastaların HbA1c düzeyleri ile total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalar, serbest testosteron seviyelerinin obez erkeklerde düşük olduğunu ve obezite düzeyleri ile hormonal parametreler arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hipogonadal hastalarda abdominal yağ dokusu birikiminde bir artış olmakta, bunun sonucunda da, aromataz enzimi ile östradiol dönüşüm arttığı için testosteron düzeylerinde azalma görülmektedir. Bu da kısır döngü şeklinde daha fazla yağ dokusu birikimine, insülin direncine ve daha büyük düzeyde testosteron eksikliğine yol açmaktadır.<sup>15,17-19</sup> Bizim çalışmamızda, obezite ve bunun klinik göstergeleri olan bel çevresi ve BKİ değerleri ile total testosteron düzeyleri arasında literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak negatif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Testosteron düzeyinin metabolik hastalıklar ile çok yakın ilişkili olduğu, yakın zamanlarda çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Erkeklerde düşük testosteron düzeyi kardiyovasküler olay, diyabet ve metabolik sendrom riskini artırmaktadır. Diyabetik olmayan sağlıklı erkeklerde ise testosteron seviyeleri ve insülin konsantrasyonları arasında tam tersi bir ilişki görülmektedir.<sup>15,20</sup> SHBG ise androjen durumunun indirekt göstergesidir ve miktarı serbest östrojen ve testosteron tarafından belirlenmektedir. Androjen düzeyinin indirekt belirteci olan SHBG düzeylerindeki düşüşün ise erkeklerde bağımsız olarak artmış diyabet riskiyle ilişkili oldu-

ğundan, bir çalışmada bu ilişkinin sınırda olduğundan, "San Antonio Heart" çalışmasında ise diyabet gelişme riskiyle SHBG arasında ilişki olmadığından söz edilmiştir.<sup>14,21,22</sup> Anderson ve ark. yaptıkları çalışmada, Tip 2 diabetes mellituslu kadın ve erkeklerde testosteron ve serbest testosteron, SHBG düzeylerine bakmışlar, Tip 2 diabetes mellituslu kadınlarda benzer BKİ'ye sahip kontrol grubuna göre insülin düzeylerini yüksek, SHBG düzeylerini düşük, serbest testosteron düzeylerini ise yüksek bulmuşlardır. Erkeklerde ise diyabetli grupta, kontrol grubuna göre insülin düzeyleri yüksek, SHBG ve serbest testosteron düşük bulunmuştur.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızda, iskemik kalp hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında total testosteron düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. SHBG düzeyleri ile hem vücut ağırlığı hem de BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptanmıştır (p<0.05).

Orta yaşlı hipogonadal erkeklere testosteron verilmesinin insülin duyarlılığını ve glukoz homeostazisini iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>24,25</sup> Dhindsa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Tip 2 diabetes mellituslu erkeklerin %33'ünde serbest testosteron düzeylerinin oldukça düşük olduğu gözlemlenmiştir. Kapoor ve ark.nın yaptığı 355 kişilik bir çalışmada ise hastaların %20'sinde 8 nmol/L'den

az, %31'inde 8-12 nmol/L arası total testosteron; %16 hastada 2.5 nmol/L'den az, %36'sında 2.5-4 nmol/L arası bioavailable testosteron; %50 hastada ise 0.255 nmol/L'den düşük serbest testosteron düzeyi tespit edilmiştir.<sup>10,17</sup> Çalışmamızda tanı kriteri olarak, 231 ng/dL (8 nmol/L)'nin altı; açık hipogonadizm, 231 ng/dL (8 nmol/L)'nin 346 ng/dL (12 nmol/L) arası sınırda hipogonadizm, 346 ng/dL ve üzeri normal kabul edildiğinde %5.2 hasta belirgin hipogonadizm, %14.4 hasta sınırda hipogonadizm tanısına uymakta idi. Serbest testosteron değerine göre, %17 hasta hipogonadizm tanısına uymakta idi, bioavailable testosteron değerine göre ise %2.1 hasta belirgin, %1.5 hasta sınırda hipogonadizm tanısına uymakta idi. Bu durum, söz edilen çalışmada en yaygın kabul gören klinik test olan serbest testosteron düzeyinin "equilibrium" diyaliz yöntemi ile ölçülürken, çalışmamızda hormon düzeyi için kullanılan SHBG, albumin ve total testosteron düzeyleri ile indirekt formül olarak hesaplanmasındaki sensitivite farkına bağlandı.

Sonuç olarak, hipogonadizm testosteron eksikliği sonucu gelişen klinik bir durumdur ve metabolik parametrelerle ilişkilidir. Bu çalışma da, testosteron seviyelerinin Tip 2 diyabetik erkek hastalarda düşük olduğunu, ayrıca bel çevresi ile BKİ değerlerinin düşük testosteron düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Feeley RJ, Saad F, Guay A, Traish AM. Testosterone in men's health: a new role for an old hormone. *J Men's Health* 2009;6(3):169-76.
2. Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency. I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl* 2009;30(1):10-22.
3. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency. II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30(1):23-32.
4. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency. III. Cardiovascular disease. *J Androl* 2009;30(5):477-94.
5. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3908-15.
6. Drummond ES, Harvey AR, Martins RN. Androgens and Alzheimer's disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(3):254-9.
7. Makhlof AA, Mohamed MA, Seftel AD, Neiderberger C. Hypogonadism is associated with overt depression symptoms in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2008;20(2):157-61.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5-20.
9. Akin S, Gurlek A. [Androgen replacement in ageing men]. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(1):63-71.
10. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30(4):911-7.
11. Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, Colangelo L, Longcope C, Liu K. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(10 Pt 1):1041-7.
12. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, Sorkin J, Ziemba AW, Andres R. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991;40(1):44-51.
13. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 2002;102(2):151-66.



14. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 Diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000;23(4):490-4.
15. Kapoor D, Malkin CJ, Channer K, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):239-50.
16. Bacetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, et al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Reprod* 2002;17(10):2673-7.
17. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5462-8.
18. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, et al. Plasma free and non sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):929-31.
19. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Metab Disord* 1993;17(2):643-9.
20. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia* 1992;35(2):173-7.
21. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Björntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes* 1996;45(11):1605-9.
22. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(1):56-60.
23. Andersson B, Mårin P, Lissner L, Vermeulen A, Björntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17(5):405-11.
24. Mårin P, Holmång S, Jönsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(12):991-7.
25. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6(1):1-7.