Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин

Мкртумян А.М.^{1,2*}, Егшатын Л.В.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ города Москвы Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

В статье представлен обзор современной литературы, обобщающий клинические данные о роли андрогенодефицита в патогенезе метаболических нарушений и сахарного диабета 2 типа у мужчин. Сочетание андрогенодефицита и сахарного диабета 2 типа является сильным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с незнанием проблемы андрогенодефицита врачами общей практики, эндокринологами, большинство случаев остается не только без лечения, но и не выявляется.

Ключевые слова: тестостерон, андрогенный дефицит, ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

Influence of androgen deficiency on carbohydrate metabolism in men

Mkrtumyan A.M.^{1,2*}, Egshatyan L.V.^{2,3}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The article provides an overview of the current literature integrating clinical data on the role of androgen deficiency in pathogenesis of metabolic malfunctions and diabetes mellitus. The combination of androgen deficiency and diabetes mellitus is a risk factor of cardiovascular diseases. Due to the fact that general physicians, endocrinologist don't have knowledge of this problem most of androgen deficiency cases are not only remained without treatment but also not revealed.

Keywords: testosterone, androgen deficiency, obesity, metabolic malfunctions, diabetes mellitus, insulinresistance

*Автор для переписки/Correspondence author – vagrashot@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2017319-24

Введение

Триумфом человеческого развития можно считать возможность проживать длинную жизнь, однако старение населения несет с собой и множество новых вызовов. Следствием естественных процессов старения является снижение уровня половых гормонов в организме. Андрогены, основным из которых является тестостерон, играют ключевую роль в развитии и поддержании репродуктивной и сексуальной функций мужской половой системы. Однако литературные данные последних лет убедительно доказывают одну из ключевых патогенетических ролей дефицита половых гормонов в механизмах развития абдоминального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) тканей, гиперинсулинемии, которые являются патогенетическими составляющими сахарного диабета 2 типа (СД2). В статье будут обсуждаться литературные данные о роли андрогенного дефицита у мужчин как фактора риска возникновения ожирения, ИР и СД2.

Эпидемиология андрогенного дефицита

По данным первого крупномасштабного исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study/Массачусетского Исследования Старения Мужчин, 2000 г.) [1] выявлено, что уровень общего тестостерона в крови у мужчин снижается начиная с 30–35-летнего возраста на 0,8%, а уровень свободного тестостерона и альбуминсвязанного тестостерона – на 2% в год. При этом параллельно снижению концентрации тестостерона с возрастом увеличивается уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС), на 1,6% в год, что также приводит к снижению уровня свободного тестостерона. Эти данные позволили рассматривать ГСПС как маркер возрастного андрогенного дефицита у мужчин. По данным этого же исследования, андрогенный дефицит наблюдается у 30% мужчин к 60 годам и у 80% к 80 годам. По данным другого исследования, частота выявления сниженного уровня тестостерона составляет не менее 30% у мужчин в возрасте 40–79 лет [2].

Рис. 1. Взаимодействие между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью, дефицитом тестостерона и состоянием сосудистых стенок.

Распространенность андрогенного дефицита у мужчин в России была оценена в эпидемиологическом исследовании в амбулаторной практике российских урологов и врачей смежных специальностей [3]. При скрининговом обследовании оказалось, что у каждого 3-го мужчины независимо от возраста и характера первичной патологии выявляются клинико-лабораторные признаки андрогенного дефицита. Андрогенный дефицит больше выявляется на приемах у урологов и эндокринологов. У мужчин, обращающиеся к другим специалистам, также имеются признаки андрогенного дефицита, однако в рутинной клинической практике он не выявляется и не лечится.

Таким образом, можно сделать вывод, что неочевидность распространенности андрогенного дефицита и отсутствие его коррекции вносит немалый вклад в пандемию метаболических нарушений.

Андрогенный дефицит и сахарный диабет 2 типа

В исследовании MMAS (2006 г.) [4] показано, что в течение последних 20 лет в мужской популяции активно прогрессирует снижение концентрации тестостерона, находящееся в достоверной взаимосвязи с возрастом, что повышает частоту метаболического синдрома у мужчин с гипогонадизмом, особенно среднего возраста. Дефицит тестостерона является мощным стимулирующим фактором роста висцеральных адипоцитов и возникновения ожирения. С другой стороны, ожирение, декомпенсированный и длительный

течения сахарного диабета 2 типа (СД2) может ухудшить тяжесть дефицита андрогенов (рис. 1.)

В исследовании Allan C.A и соавт. выявлена обратная связь между окружностью талии (показатель висцерального ожирения) и уровнем тестостерона по всем возрастным группам пациентов [5]. По данным исследования Goulis D.G. и Tarlatzis B.C., при избыточном весе страдает тестикулярная функция, что проявляется уменьшением уровней общего тестостерона и ГСПГ [6]. Известно, что жировая ткань является эндокринным органом, и ароматаза избыточной жировой ткани способствует превращению тестостерона и андростендиона в эстрогены — эстрон и эстрадиол соответственно.

Рис. 2. Распространенность гипогонадизма по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома. Адаптирован Corona и соавт. [11].

Рис. 3. Изменения концентрации тестостерона, связанные с потерей веса. Адаптировано Camacho E.M. (EMAS) [15].

В свою очередь, в повышенном количестве эстрогены подавляют секрецию гонадотропин релизинг и лютеинизирующего гормонов, что также ведет к снижению уровня тестостерона [7]. Аналогичные данные получены при анализе метаболических нарушений и репродуктивной функции мужчин [8].

По мнению некоторых исследователей, андрогены могут непосредственно влиять на метаболизм глюкозы и риск развития инсулинорезистентности (ИР) независимо от эффектов избыточного веса и ожирения. При метаболизме тестостерона с помощью 5 α -редуктазы до 5 α -дигидротестостерона и до 17 β -эстрадиола, последний метаболит влияет на усиление синтеза соматотропного гормона и развитие толерантности тканей к глюкозе, с повышением уровня инсулина и формированием ИР [9].

В исследовании Mah P.M. и соавт. выявлено, что снижение уровня тестостерона повышает риск развития ИР тканей и, следовательно, СД2 [8]. В исследовании CALDIA (Caledonia Diabetes Mellitus) также продемонстрировано, что у мужчин СД2 ассоциирован с более низким уровнем тестостерона. В исследование было включено 186 мужчин (по 77 меланезийцев и 16 европейцев в группу контроля и исследования). Каждая из групп также включала по 104 женщин-меланезиек (69 предменопаузальных и 35 постменопаузальных). В обеих этнических группах СД2 ассоциировался с более низкими уровнями тестостерона, но между европейцами наблюдалась заметная разница. Выявлено, что уровень тестостерона отрицательно ассоциировался с индексом массы тела ($r=-0,35$, $P<0,01$) и инсулином натощак ($r=-0,37$, $p<0,001$) только у меланезийцев. У меланезийских женщин СД2 ассоциировался с более низким уровнем ГСПГ ($p<0,001$). Средний уровень ГСПГ не был связан со статусом менопаузы [10].

Распространенность сексуальных дисфункций, связанных с метаболическим синдромом, изучали Corona и соавт. [11]. Из 236 пациентов 96,5% жаловались на эректильную дисфункцию, 39,6% – снижение полового влечения. Авторы также выявили, что концентрация общего тестостерона снижается по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома (рис. 2).

Оценивалось влияние уровня тестостерона на риск развития СД2 у мужчин 40–70 лет с 10-летним ин-

тервалом, также в исследовании MMAS (2000 г.) [1]. Выявлено, что низкие уровни тестостерона и ГСПС являются предикторами развития как ИР, так и СД2. При снижении уровня свободного тестостерона на 1 стандартное отклонение (4 нг/дл) риск развития СД2 составлял 1,58, а при снижении уровня ГСПС на 1 стандартное отклонение (16 нмоль/л) – 1,89. Эти данные позволили предположить, что дефицит андрогенов является независимым фактором риска развития СД2.

В исследовании TELECOM [12] при обследовании 1292 пациентов выявлено, что у мужчин с низким уровнем общего тестостерона по сравнению с нормальным выявляется значительно более высокий индекс массы тела ($p<0,01$), соотношение талии/бедер ($p<0,001$), уровень систолического артериального давления ($p<0,05$), концентрация глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после глюкозотолерантного теста ($p<0,04$ и $p<0,02$, соответственно), уровень триглицеридов ($p<0,001$), общего холестерина ($p<0,04$), липопротеинов низкой плотности ($P<0,01$), аполипопротеина В ($p<0,01$), концентрация инсулина натощак и через 2 ч после глюкозотолерантного теста ($p<0,0001$), так и более низкие показатели липопротеинов высокой плотности ($p<0,01$) и аполипопротеина AI ($p<0,05$). После поправки на индекс массы тела и соотношение талии/бедер концентрация инсулина натощак и через 2 ч, а также уровень триглицеридов оставались значительно различными между группами ($p<0,04$, $p<0,001$, $p<0,03$, соответственно). ГСПГ заметно был снижен в группе с низким тестостероном ($p<0,0001$), тогда как биодоступный тестостерон существенно не различался. Это исследование случай-контроль дает дополнительные и более убедительные доказательства отрицательной связи между уровнем тестостерона и плазменным инсулином у мужчин.

Помимо нарушения углеводного обмена, дефицит андрогенов меняет также липидограмму и приводит к нежелательному повышению интенсивности перекисного окисления липидов под действием их свободнорадикального окисления [13].

Несмотря на вышеописанные исследования, необходимо отметить, что в ряде публикаций приведенные выше закономерности подвергаются сомнению. Например, в исследовании Chen и соавт. [14] выявлено,

Рис. 4. Сравнительная безопасность лекарственных форм тестостерона. Адаптировано J. Bradley [23].

что уровень тестостерона продолжает снижаться даже у здоровых мужчин в возрасте старше 80 лет. Несмотря на более низкий уровень общего тестостерона у мужчин с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом по сравнению со здоровыми и наличие отрицательной связи между его уровнем и окружностью талии, а также уровнем липопротеидов низкой плотности, взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и риском развития СД2 не подтверждена. Авторы считают, что андрогенный дефицит является следствием декомпенсированного метаболического статуса, а не причиной.

Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, но нельзя отрицать тот факт, что дефицит андрогенов и висцеральное ожирение, нарушение углеводного обмена являются взаимоотягощающими состояниями.

Коррекция андрогенного дефицита

Безусловно, основной терапией для мужчин с избыточной массой тела или ожирением должно стать изменение образа жизни. Данные долгосрочного наблюдения в исследовании EMAS (n=2395) показывают, что увеличение или потеря веса имеют четкую обратную корреляцию с концентрацией тестостерона (рис. 3) [15].

Исследования последних лет убедительно показывают, что использование препаратов тестостерона приводит к улучшению определенных параметров метаболического синдрома. Наличие связи между снижением чувствительности тканей к инсулину, риском развития СД2 и андрогенным дефицитом подтверждено и в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [16]. Показано, что более высокие уровни тестостерона и ГСПГ у пожилых мужчин независимо связаны с более высокой чувствительностью тканей к инсулину и снижением риска развития метаболического синдрома, независимо от уровня инсулина и показателей состава тела. Эти данные указывают на то, что андрогены могут профилировать риск развития и ухудшения метаболического синдрома. Продemonстрировано, что как эндогенный, так и экзогенно введенный тестостерон снижает количество висцерального жира, влияя на специфические рецепторы андрогенов в адипоцитах и стимулируя аденилатциклазу, протеинкиназу A и гормонспецифиче-

скую липазу; в результате чего потенцируется липолиз и снижается количество жира в адипоцитах [17].

В исследовании Schroeder E.T. и соавт. [18] андрогенная терапия у мужчин с избыточным весом и низким уровнем тестостерона в течение 12 недель привела к улучшению некоторых параметров метаболического синдрома. Выявлено значительное и долговременное уменьшение региональной абдоминальной и периферической жировой ткани и увеличение чувствительности тканей к инсулину.

Положительный эффект экзогенных андрогенов у мужчин с СД2 и возрастным андрогенным дефицитом показан в исследовании Boyanov M.A. и соавт. [19]. Выявлено, что терапия андрогенами приводит к достоверному снижению уровня гликированного гемоглобина с 10,4% до 8,6%, веса – на 2,66%, соотношения объема талии/бедер – на 3,96% и количества висцеральной жировой ткани – на 5,65%.

Существующие данные недостаточны для определения оптимального целевого уровня тестостерона в крови у мужчин с возрастным гипогонадизмом. В настоящее время цель применения тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) – поддержание уровня сывороточного тестостерона в пределах физиологической нормы. При этом следует избегать стойких супрафизиологических концентраций тестостерона в сыворотке [20]. Задачей ТЗТ по рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) является восстановление физиологических уровней тестостерона у мужчин с гипогонадизмом [21]. Рекомендации же эндокринологического общества США целевым уровнем тестостерона при ТЗТ считают достижение нижних границ нормальных значений молодых мужчин (14,0–17,5 нмоль/л) [22]. Таким образом, целью ТЗТ является улучшение симптомов и достижение целевых уровней тестостерона, соответствующих средне-нормальным значениям здоровых молодых мужчин (14–17,5 нмоль/л). Среди препаратов ТЗТ имеются пероральные, инъекционные и трансдермальные. Недостатком перорально применяемых препаратов тестостерона являются необходимость частых приемов, вариабельность уровней тестостерона в сыворотке в зависимости от принимаемой пищи (необходима жирная пища) и вариабельность клинических ответов. Внутримышечные инъекции препаратов тестостерона очень часто вызывают резкое повышение уровня тестостерона, превышающее

DOI: 10.14341/OMET2017319-24

физиологическую норму, с последующим падением до концентраций, соответствующих гипогонадизму перед очередной инъекцией («американские горки»). Повышение уровня тестостерона выше физиологических значений и его значительные колебания (даже в рамках физиологических значений) пациент может не ощущать, но это не умалает значения объективных биохимических процессов и отдаленных малоизученных последствий такого повышения, особенно при длительной терапии. У пациентов наблюдаются перепады настроения, нарушение либидо, в крови — эритроцитоз (в особенности — у пожилых мужчин). В ряде случаев отмечается боль в области введения препарата. Примером малоизученных рисков на фоне пиковых значений концентрации тестостерона является повышение гематокрита и связанных с этим изменений свертываемости крови. Патологическое повышение гематокрита отмечалось у 43,8% пациентов, получавших инъекции эфиров тестостерона [22]. Превышение показателей гематокрита более 54% является показанием к прекращению ТЗТ до нормализации этого показателя. Сравнительная безопасность лекарственных форм тестостерона с включением 544 115 пациентов (37,4% использовали инъекции, 6,9% — пластырь и 55,8% — накожные гели) показала, что инъекционные формы имеют более высокий риск в отношении сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и инсульт), более высокую частоту госпитализаций и смертности по сравнению с гелевыми формами (рис. 4) [23, 24].

Таким образом, неочевидность распространенности андрогенного дефицита и отсутствие его коррекции вносят немалый вклад в пандемию метаболических нарушений и, в частности, сопровождается ухудшением показателей углеводного обмена. Установлено, что применение препаратов тестостерона у пациентов с андрогенным дефицитом и сахарным диабетом патогенетически обосновано. Арсенал препаратов для заместительной терапии постоянно расширяется, существуют различные формы — внутримышечные, трансдермальные — пластыри и гели. При выборе формы препарата, прежде всего, необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения. Доступные сегодня препараты тестостерона практически не отличаются по эффективности восстановления уровня тестостерона, в то же время между ними есть серьезные отличия, касающиеся безопасности, особенно при длительном применении у пациентов с соматической патологией. С этой точки зрения у инъекционных препаратов имеются определенные недостатки: необходимость в глубоких внутримышечных инъекциях; возникновение в первые 72 ч после инъекции супрафизиологического уровня тестостерона; а также более высокий риск в отношении сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций по сравнению с трансдермальными формами. Эти факторы необходимо учитывать при выборе препаратов ТЗТ для пациентов с нарушениями углеводного и липидного обмена, нуждающихся в длительной ТЗТ.

Литература

1. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. 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):490-494. doi: 10.2337/diacare.23.4.490.
2. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone Deficiency. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(7):578-587. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.12.027.
3. Тюзиков И.А. Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространенности андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике врачей различных специальностей (Ярославское исследование) // Андрология и генитальная хирургия. — 2013. — № 3. — С. 23-28. [Tyuzikov IA. Results of pilot epidemiological study of androgen deficiency prevalence at men in ambulance practice of various specialties' doctors (Yaroslavl study). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2013;(3):23-28 (In Russ)]
4. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, et al. Erectile Dysfunction as a Predictor of the Metabolic Syndrome in Aging Men: Results From the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Urology*. 2006;176(1):222-226. doi: 10.1016/s0022-5347(06)00503-9.
5. Allan CA, Strauss BJG, McLachlan RI. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int J Impot Res*. 2007;19(5):448-457. doi: 10.1038/sj.ijir.3901552.
6. Goulis DG, Tarlatzis BC. Metabolic syndrome and reproduction: I. Testicular function. *Gynecol Endocrinol*. 2009;24(1):33-39. doi: 10.1080/09513590701582273.
7. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89(6):2548-2556. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
8. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):180-186. doi: 10.1016/j.mce.2009.06.007.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(6):1995-2010. doi: 10.1210/jc.2005-2847.
10. Defay R, Papoz L, Barny S, et al. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. *Int J Obes*. 1998;22(9):927-934. doi: 10.1038/sj.ijo.0800697.
11. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl*. 2009;32(6):587-598. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x.
12. Simon D. Association between Plasma Total Testosterone and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Adult Men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):682-685. doi: 10.1210/jc.82.2.682.
13. De Maddalena C, Vodo S, Petroni A, Aloisi AM. Impact of testosterone on body fat composition. *J Cell Physiol*. 2012;227(12):3744-3748. doi: 10.1002/jcp.24096.
14. Chen RYT, Wittert GA, Andrews GR. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(4):429-435. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00532.x.
15. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(3):445-455. doi: 10.1530/eje-12-0890.
16. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, et al. Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men. *J Clin Endocr Metab*. 2005;90(5):2618-2623. doi: 10.1210/jc.2004-1158.
17. Björntorp P. Fatty acids, hyperinsulinemia, and insulin resistance: which comes first? *Curr Opin Lipidol*. 1994;5(3):166-174. doi: 10.1097/00041433-199405030-00003.
18. Schroeder ET, Zheng L, Ong MD, et al. Effects of Androgen Therapy on Adipose Tissue and Metabolism in Older Men. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89(10):4863-4872. doi: 10.1210/jc.2004-0784.
19. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *The Aging Male*. 2009;6(1):1-7. doi: 10.1080/tam.6.1.1.7.
20. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *The Aging Male*. 2015;18(1):5-15. doi: 10.3109/13685538.2015.1004049.
21. Dohle, Jones T.H., Kliesch S, Punab M. Guidelines on Male Hypogonadism, EAU 2015.

22. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95(6):2536-2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
23. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, et al. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(7):1187. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573.
24. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронзаместительной терапии. Новые формы – новые возможности. Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 55-65. [Ametov AS, Pashkova EY. Evolyutsiya testosteronazamestitel'noy terapii. Novye formy – novye vozmozhnosti. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017;(2):55-65. (In Russ)]

Информация об авторах [Authors Info]

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, Sc.D., prof.]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская 20, стр. 1 [address: 20\1 Delegatskaya ul., 127473, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н. [Lilit V. Egshatyan, Ph.D.]; eLibrary SPIN: 4552-5340; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

Цитировать:

Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 3 — С. 19-24. doi: 10.14341/OMET2017319-24

To cite this article:

Mkrtumyan AM, Egshatyan LV. Influence of androgen deficiency on carbohydrate metabolism in men. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):19-24. doi: 10.14341/OMET2017319-24