

چاقی مرکزی در زنان و ارتباط آن با غلظت تستوسترون و استرادیول سرم

محسن مداح (Ph.D.)^۱، ابوالقاسم جزایری (Ph.D.)^۲، سید ریحان میردامادی (M.D.)^۳، محمدرضا اشراقیان (Ph.D.)^۴.

۱- استادیار، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گیلان، رشت، ایران.

۲- استادیار، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

۳- استادیار، گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران، تهران، ایران.

۴- استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

چاقی بالا تنه در ایجاد بیماریهای متابولیک نظیر افزایش چربی خون، پرفشار خونی، دیابت و بیماری عروق کرونر اهمیت زیادی دارد. ارتباط هورمونهای جنسی، خصوصاً آندروژن‌ها با توزیع چربی بدن در زنان به خوبی روشن نیست و نتایج حاصل از مطالعات مختلف متناقض می‌باشد. در این مطالعه مقطعی ارتباط هورمونهای جنسی شامل تستوسترون تام، دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA-S)، LH، FSH، استرادیول و انسولین سرم با شاخص‌های تن‌سنجی شامل نمایه توده بدن (BMI) و نسبت محیط کمر به باسن (WHR) در ۱۷۶ زن در فاصله سنی ۴۳-۱۸ (۲۵/۸±۶) و با نمایه توده بدن kg/m^2 ۱۷-۵۱ (۲۷/۵±۴/۴) بررسی شد. در نتایج حاصل، نسبت محیط کمر به باسن با غلظت تستوسترون سرم ارتباط مثبت ($r=0/15$ ، $P=0/05$) و با غلظت سرمی استرادیول ارتباط منفی ($r=-0/1$ ، $P=0/05$) داشت. سطح سرمی هورمونهای جنسی در زنان چاق و زنان با وزن طبیعی تفاوت معنی‌داری نشان نداد، در حالیکه زنان با چاقی بالا تنه (نسبت محیط کمر به باسن بیشتر از ۰/۸۵) در مقایسه با زنان طبیعی دارای سطح بالاتری تستوسترون ($nmol/L$ ۲/۴±۰/۷ در مقابل ۲/۱±۰/۷، $P=0/01$) و سطح پایین‌تری استرادیول سرم ($pmol/L$ ۲۴/۱±۸/۷ در مقابل ۵۷/۶±۱۴/۵، $P=0/009$) بودند. این نتایج مؤید آن است که تعادل بین تستوسترون و استرادیول عامل مهمی در تنظیم توزیع چربی در بدن است؛ بطوریکه بالا بودن میزان تستوسترون و پایین بودن استرادیول احتمالاً خطر تجمع چربی در بالا تنه زنان را افزایش می‌دهد.

کل واژگان: نسبت محیط کمر به باسن، نمایه توده بدن، تستوسترون، استرادیول، چاقی مرکزی و هورمونهای جنسی.

آدرس مکاتبه: دکتر محسن مداح، ساختمان شماره ۱-۹۷، خیابان ۹۷، گل‌سار، کدپستی ۴۱۶۴۹، رشت، ایران.

پست الکترونیک: maddahm@yahoo.com

مقدمه

چاقی عامل مهمی در بروز بسیاری از بیماریهای بشر است و اثرات منفی آن بر سیستم‌های بهداشتی و درمانی کشورها اعم از توسعه یافته و در حال توسعه رو به افزایش است (۱). چگونگی توزیع بافت چربی در بدن در ایجاد عوارض متابولیک حاصل از اضافه وزن موثر است، بگونه‌ای که تجمع چربی در تنه و خصوصاً افزایش چربی احشائی، عامل خطر مهمی برای ایجاد دیابت غیر وابسته به انسولین و بیماریهای عروق کرونر قلب محسوب می‌شود (۴-۲). از تغییرات هورمونی که در چاقی و به خصوص در چاقی بالا تنه دیده می‌شود باید از افزایش سطح آندروژن‌های سرم در زنان و کاهش آن در مردان، افزایش کورتیزول، انسولین و کاهش سطح سرمی هورمون رشد نام برد (۵). اینکه این تغییرات پی‌آمد افزایش وزن هستند و یا از علل اولیه چاقی محسوب می‌شوند و خصوصاً ارتباط مستقل آنها با نوع توزیع چربی در بدن چندان روشن نیست.

مطالعاتی که در زمینه ارتباط هورمون‌های جنسی با چاقی و خصوصاً توزیع چربی در زنان صورت گرفته است، نتایج متناقضی را نشان می‌دهد، بطوریکه بین نمایه توده بدن (BMI)^۱ با مقدار چربی اندازه‌گیری شده و سطح تستوسترون سرم ارتباط منفی (۶) و نیز ارتباط مثبت (۷ و ۸) یافت شده است.

هدف این مطالعه که بصورت مقطعی انجام گرفت تعیین ارتباط بین غلظت سرمی هورمون‌های جنسی و انسولین با نمایه توده بدن و توزیع چربی در زنان بود.

در این مطالعه مقطعی ارتباط هورمون‌های جنسی شامل تستوسترون تام، دهیدرواپی آندروسترون سولفات^۲، FSH، LH، استرادیول و انسولین سرم با شاخص‌های

تن‌سنجی شامل نمایه توده بدن و نسبت محیط کمر به باسن (WHR)^۳ در زنان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

۱۷۶ زن بزرگسال با محدوده نمایه توده بدن $18-43 \text{ kg/m}^2$ و سن ۲۳-۴۳ سال مراجعه‌کننده به کلینیک درمان ناباروری دکتر میردامادی در تهران در این مطالعه شرکت داشتند. علل مراجعه این زنان به کلینیک مختلف بوده و شامل مشکوک بودن به ناباروری، عارضه پرمویی^۴ و نامنظم بودن عادت ماهیانه بود. نمونه‌های مورد بررسی قبلاً تحت درمان نبودند و از هیچ دارویی استفاده نمی‌کردند. هدف تحقیق برای افراد توضیح داده شد و از آنان رضایت کتبی برای شرکت در مطالعه اخذ گردید.

اندازه‌گیری‌ها: وزن افراد با دقت 0.1 kg با لباس سبک و بدون کفش و قد با دقت 0.5 cm و تحت همین شرایط با ترازو و قدسنج (Seca, Germany) اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدن از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر و توزیع چربی با اندازه‌گیری محیط کمر و باسن و بیان آن به صورت نسبت محیط کمر به باسن بدست آمد. محیط کمر در حد واسط حاشیه تحتانی دنده آخر و استخوان خاصره‌ای^۵ و محیط باسن در ناحیه دارای بیشترین قطر اندازه‌گیری شد (۹). سطح سرمی تستوسترون تام، FSH، LH، DHEA-S، استرادیول و انسولین در همه نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

3-Waist to Hip Ratio
4-Hirsutism
5-Iliac

1-Body Mass Index
2-DHEA-S

جدول ۱- خصوصیات تن‌سنجی و هورمونی زنان مورد بررسی (n=۱۷۶) برای ارتباط غلظت تستوسترون، استرادیول سرم با چاقی مرکزی

متغیرها	X±SD	دامنه
سن (سال)	۲۵/۸±۶	۱۸-۴۳
وزن (kg)	۶۹/۲±۱۲	۴۷/۸-۱۴۶
نمایه توده بدن (kg/m^2)	۲۷/۳±۴/۴	۱۷/۳-۵۱/۳
محیط کمر (cm)	۸۹/۸±۱۲/۵	۶۳/۵-۱۴۳
نسبت محیط کمر به باسن	۰/۸۶±۰/۰۸	۰/۶۰-۱/۰۹
تستوسترون (mmol/L)	۲/۲۹±۰/۷۵	۰/۵-۴/۴
DHEA-S ($\mu g/dL$)	۱۲/۹±۱۳/۵	۳/۳-۵۰/۳
انسولین ($\mu IU/mL$)	۱۲/۹±۱۳/۵	۳/۳-۵۰/۳
FSH (IU/L)	۴/۴±۲/۱	۱/۲-۸/۲
LH (IU/L)	۱۰/۵±۱۰/۲	۳/۵-۲۴/۵
استرادیول (pmol/L)	۳۸/۵±۹/۵	۸/۶-۵۲/۹

مرکزی دارند و آنان که طبیعی هستند بتوان فرضیه برابری میانگین تستوسترون در دو گروه مذکور را در سطح خطای $\alpha = 0/05$ و با توان $1-\beta = 0/8$ رد نمود. برای رسیدن به هدف این مطالعه علاوه بر شاخص همبستگی بین متغیرهای هورمونی اندازه‌گیری شده و شاخص‌های تن‌سنجی، افراد به دو گروه با وزن طبیعی ($BMI < 25 kg/m^2$) و چاق ($BMI > 30 kg/m^2$) و نیز دو گروه با چاقی بالا تنه ($WHR > 0/85$) و بدون چاقی بالا تنه ($WHR < 0/85$) تقسیم و میزان هورمون‌های اندازه‌گیری شده در سرم آنان مقایسه شد. در این مطالعه سطح سرمی هورمون‌های اندازه‌گیری شده از توزیع طبیعی برخوردار نبود. لذا برای بررسی ارتباط هورمون‌های جنسی با سایر متغیرها از آزمون غیر پارامتریک همبستگی Spearman و برای مقایسه سطح هورمون‌های جنسی در زنان چاق و طبیعی و نیز زنان با چاقی بالا تنه و بدون چاقی بالا تنه از آزمون غیرپارامتریک Mann-Whitney rank test استفاده شد.

آزمایشات: نمونه خون صبح پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن در فاز فولیکولی عادت ماهیانه از افراد گرفته شد و در فاصله یک ساعت پس از خون‌گیری نمونه سانتریفیوژ و سرم آن در ظرف کوچک پلاستیکی در فریزر $-70^{\circ}C$ تا زمان اندازه‌گیری، ذخیره گردید.

تستوسترون تام، DHEA-S، LH و FSH با کیت‌های تجارتمی (RIA) radioimmunoassay Double-antibody (شرکت کاوشیار، تهران-ایران)، انسولین با کیت تجارتمی (RIA) radioimmunoassay Double antibody (Diagnostic Laboratory) Webster, USA)، استرادیول با کیت تجارتمی (RIA) (Orion Coated tube, Finland) اندازه‌گیری شدند.

آنالیز آماری: انتخاب حجم نمونه در این مطالعه بر این اساس بود که در صورت وجود حداقل $3 nmol/L$ تفاوت در میانگین سطح تستوسترون در زنانی که چاقی

جدول ۲- ماتریکس ضریب همبستگی Spearman بین متغیرهای اندازه‌گیری شده در ۱۷۶ زن برای بررسی ارتباط بین غلظت هورمونهای تستوسترون و استرادیول و چاقی مرکزی

متغیرها	سن	نمایه توده بدن	نسبت محیط کمر به باسن	تستوسترون	انسولین	DHEA-S	استرادیول	LH	FSH
سن	-	-	-	-	-	-	-	-	-
نمایه توده بدن	۰/۲۶۴**	-	-	-	-	-	-	-	-
نسبت محیط کمر به باسن	۰/۱۷۷**	۰/۴۸۷**	-	-	-	-	-	-	-
تستوسترون	-۰/۱۵۷*	۰/۰۸۱	۰/۱۵۶*	-	-	-	-	-	-
انسولین	-۰/۱۳۹	۰/۳۰**	۰/۱۹۵**	۰/۰۹۳	-	-	-	-	-
DHEA-S	-۰/۲۶۶**	-۰/۰۳۸	۰/۰۷۲	۰/۳۹۳**	۰/۱۵۲*	-	-	-	-
استرادیول	۰/۰۵۲	-۰/۰۱۶	-۰/۱۰*	۰/۰۰۹	-۰/۰۸۹	-۰/۰۰۱	-	-	-
LH	۰/۱۷۷	۰/۰۱۷	۰/۰۶۳	۰/۰۹۴	-۰/۰۳۲	۰/۰۱۱	۰/۰۲۴	-	-
FSH	۰/۰۲۵	۰/۰۰۵	-۰/۰۰۴	۰/۰۲۷	-۰/۰۴۵	۰/۰۲۵	۰/۰۰۱	۰/۳۲۹**	-
نسبت غلظت سرمی تستوسترون به استرادیول	-۰/۰۸۴	۰/۱۰۹	۰/۳۵۸**	۰/۲۲۶**	۰/۱۰۸	۰/۰۷۸	-۰/۰۹۶۱**	-۰/۰۱۴	۰/۰۲
تستوسترون کنترل شده برای سن	-	۰/۱۳۲	۰/۱۸۵*	-	۰/۰۰۵	۰/۳۳**	۰/۰۰۲	۰/۱۱۶	۰/۰۳

**P<۰/۰۰۱، *P<۰/۰۱

تمام مقادیر بصورت X±SD بیان و P-value کمتر از ۰/۰۵ بعنوان سطح معنی‌دار بودن منظور شده است.

آنالیز اطلاعات بوسیله نرم‌افزار آماری SPSS و (Version 10.01) تحت ویندوز (Headquarter Inc) انجام شد.

نتایج

خصوصیات تن‌سنجی و مقادیر هورمونی زنان مورد

جدول ۳- مقایسه غلظت هورمون‌های اندازه‌گیری شده در زنان چاق و طبیعی

P-Value	زنان چاق (n=۶۸)		هورمون
	BMI>۲۵ (X±SD)	BMI>۲۰ (X±SD)	
۰/۸۰۲	۲/۲۷±۰/۷۴	۲/۳۰±۰/۷۵	تستوسترون (nmol/L)
۰/۵۴۶	۳۷/۲±۱۵/۹	۳۹/۶±۱۷/۶	استرادیول (pmol/L)
۰/۰۰۴	۱۰/۷±۱۲/۳	۱۴/۶±۱۳/۵	انسولین (μIU/mL)
۰/۱۰۹	۲۴۳±۹۸	۲۲۰±۹۵/۳	DHEA-S (μg/dL)
۰/۸۷۴	۴/۳±۱/۷	۵/۲±۸/۲	FSH (IU/L)
۰/۸۹	۱۲/۳±۱۲/۹	۱۰/۱±۸/۵	LH (IU/L)
۰/۰۰۰۹	۰/۸۳±۰/۰۷	۰/۹±۰/۰۸	نمایه توده بدن (kg/m ²)

Mann-Whitney Test

جدول ۴- مقایسه غلظت هورمون‌های جنسی در زنان با نسبت محیط کمر به باسن بالا و پائین

P-Value	WHR<۰/۸۵ n=۸۲ (X±SD)	WHR>۰/۸۵ n=۹۴ (X±SD)	هورمون
			WHR
۰/۰۱۴	۲/۱۵±۰/۷۵	۲/۴۱±۰/۷۲	تستوسترون (nmol/L)
۰/۰۰۰۹	۵۷/۶±۱۹/۷	۲۴/۱±۱۲/۵	استرادیول (pmol/L)
۰/۰۰۶	۱۰/۸±۸/۴	۱۴/۶±۱۰/۳	انسولین (μIU/mL)
۰/۰۰۸	۲۱۸±۹۴	۲۳۹±۹۹	(μg/dL) DHEA-S
۰/۷۱۱	۴/۴۶±۱/۹۵	۴/۳۷±۲/۲۸	(IU/L) FSH
۰/۹۰۰	۱۱/۴±۵/۹	۹/۸±۶/۵	(IU/L) LH

Mann-Whitney rank Test

تنه سطح تستوسترون سرم بالاتر و غلظت استرادیول سرم پایین‌تر است (جدول شماره ۴).

بحث

مطالعه نقش آندروژن‌ها در زنان و اینکه آیا همانند مردان سبب افزایش فعالیت لیپولیتیک و جلوگیری از تجمع چربی بالا تنه می‌شوند (۱۱ و ۱۰) جز در معدودی از بررسی‌ها (۶) مورد تایید قرار نگرفته است. در واقع بر خلاف آنچه در مردان دیده می‌شود، در اکثر مطالعات انجام گرفته، بین غلظت آندروژن‌های سرم و مقدار چربی بالا تنه در زنان ارتباط مستقیم وجود دارد (۱۴-۱۲ و ۸-۷). در بررسی حاضر، توزیع چربی بدن که با نسبت محیط کمر به باسن سنجیده شد، با غلظت تستوسترون تام سرم همبستگی مثبت و معنی‌دار داشت و سطح آن در افراد با چاقی بالا تنه بیشتر از افراد بدون چاقی بالا تنه بود. بر خلاف آنچه در مردان دیده می‌شود، سطح تستوسترون سرم در زنان با نمایه توده بدن و یا به عبارتی درجه چاقی مرتبط نبود. بنابراین، ارتباط بدست آمده بین وضعیت آندروژنیک و توزیع چربی در این بررسی مستقل از وزن بدن است. با توجه به ارتباط مثبت بین سن و سطح تستوسترون سرم و ارتباط مثبت بین سن و نسبت دور کمر به باسن در

مطالعه بصورت مقادیر مطلق و دامنه تغییرات در جدول شماره ۱ آورده شده است. براساس نتایج فوق زنان مورد بررسی در دامنه وسیعی از غلظت تستوسترون سرم و وزن بدن قرار داشتند. در بررسی همبستگی بین متغیرهای اندازه‌گیری شده (جدول ۲) نسبت محیط کمر به باسن با سطح تستوسترون سرم ارتباط مثبت و با غلظت استرادیول سرم ارتباط منفی داشت. در این مطالعه هیچ یک از هورمون‌های اندازه‌گیری شده بجز انسولین با نمایه توده بدن مرتبط نبود. افراد دارای نمایه توده بدن بزرگتر یا مساوی 30 kg/m^2 به عنوان فرد چاق و کوچکتر از 25 kg/m^2 به عنوان فرد با وزن طبیعی تقسیم‌بندی شدند (بدون در نظر گرفتن افراد دارای اضافه وزن که نمایه توده بدن آنان بین $25-30 \text{ kg/m}^2$ بود) و غلظت هورمون‌های جنسی و انسولین در آنان مقایسه شد. براساس جدول شماره ۳، تفاوتی در سطح هورمون‌های جنسی در دو گروه مشاهده نشد و تنها سطح انسولین سرم در زنان چاق بالاتر از زنان با وزن طبیعی بود. مقایسه غلظت هورمون‌های جنسی در زنان با چاقی بالا تنه (نسبت محیط کمر به باسن بیشتر از ۰/۸۵) و زنانی که چاقی بالا تنه ندارند (نسبت محیط کمر به باسن کمتر یا مساوی ۰/۸۵) نشان داد که در زنان با چاقی بالا

می‌دهد (۱۶ و ۱۵). در عین حال یافته‌هایی مبنی بر اثر آندروژن‌ها در ایجاد مقاومت به انسولین نیز وجود دارد (۱۷). در این مطالعه سطح SHBG سرم اندازه‌گیری نشد و غلظت انسولین سرم نیز ارتباطی را با تستوسترون نشان نداد. اینکه تغییرات هورمونی یاد شده تا چه اندازه در پاتوژنز چاقی بالا تنه مؤثر باشد در مطالعات کاهش وزن مورد بررسی قرار گرفته و البته نتایج متناقضی حاصل شده است. در مطالعه Leenen کاهش چربی احشایی که بدنبال کاهش وزن MRI^۱ اندازه‌گیری شده بود، مستقل از کاهش کل چربی بدن، با افزایش غلظت SHBG سرم و افزایش نسبت استرادیول به تستوسترون آزاد در زنان مرتبط بود (۲۰). ولی Pasquali (۲۱) و Turcato (۲۲) ارتباطی بین تغییر نسبت محیط کمر به باسن و تغییر سطح آندروژن‌ها بدنبال کاهش وزن در زنان نیافتند. در مطالعه Bates و همکاران، کاهش وزن در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌سیستیک موجب کاهش سطح تستوسترون سرم شد. در این مطالعه افزایش غلظت استرادیول سرم در چاقی و در نتیجه افزایش سطح LH و بدنبال آن تحریک ساخته شدن آندروژن‌ها در تخمدان بعنوان مکانیسم ارتباط چاقی و افزایش سطح آندروژن‌ها در زنان پیشنهاد شد (۲۳).

در مطالعه Bates و همکاران (۲۳) ارتباط تغییر توزیع چربی در بدن با تغییر سطح آندروژن‌ها به دنبال کاهش وزن مستقل از تغییر نمایه توده بدن بررسی نشد. بطوریکه کاهش وزن، در افراد چاق تغییرات هورمونی و متابولیسی زیادی به همراه دارد و برخی از آنها مانند انسولین بر وضعیت آندروژن‌ها تأثیرگذار است. بطور خلاصه نتایج این مطالعه نشان داد که اگرچه سطح هورمون‌های جنسی در زنان با وزن بدن مرتبط نیست، ولی غلظت تستوسترون و استرادیول سرم با تجمع چربی در بالا تنه همبستگی دارد، بطوریکه بالا بودن

زنان مورد مطالعه با کنترل غلظت تستوسترون سرم برای سن، ارتباط آن با چاقی بالا تنه قوی‌تر گردید. در تنها مطالعه آینده‌نگری که توسط Goodman-Gruen و همکارانش صورت گرفت، نشان داد که پس از کنترل نمایه توده بدن و سن، زنانی که در ابتدای مطالعه سطح سرمی SHBG و تستوسترون پایین‌تری داشتند، در طول ۱۵ سال بعد دچار افزایش بیشتر نسبت محیط کمر به باسن شدند (۱۵). در برخی از مطالعات تنها بین غلظت تستوسترون آزاد و SHBG سرم با چاقی بالا تنه در زنان ارتباط مشاهده شده است (۸ و ۶). در بررسی حاضر بدلیل برخی از محدودیت‌ها امکان اندازه‌گیری غلظت تستوسترون آزاد سرم وجود نداشت، اگرچه گاه تستوسترون تام سرم بهتر از شکل بیولوژیکی فعال آن با چاقی بالا تنه مرتبط است (۱۵). اینکه چرا نوع ارتباط آندروژن‌ها با توزیع چربی در بدن در مردان و زنان متفاوت از یکدیگر است به درستی معلوم نیست، ولی عوامل زیادی از جمله استروژن‌ها در این میان مطرح هستند. از یافته‌های جالب این مطالعه ارتباط معکوس بین غلظت استرادیول سرم و نسبت محیط کمر به باسن (مستقل از نمایه توده بدن) است. با توجه به اثرات لیپولیتیک استرادیول، سطح پائین این هورمون در زنان ممکن است به افزایش چربی بالا تنه منجر شود (۷). ممکن است ارتباط آندروژن‌ها و توزیع چربی بدن تحت تأثیر انسولین نیز باشد. در مطالعات انجام گرفته بین غلظت SHBG و انسولین سرم ارتباط معکوس یافت شد (۱۶) و این رابطه مستقل از نمایه توده بدن، توزیع چربی و سطح آندروژن‌های سرم بود و پس از کنترل غلظت SHBG، سرم برای انسولین از همبستگی سطح SHBG و نسبت محیط کمر به باسن بشدت کاسته شد (۱۲). این بدان معنی است که هیپرانسولینمی در چاقی نقش مهمی در کاهش SHBG سرم و در نتیجه افزایش تستوسترون آزاد دارد. شواهد موجود نشان می‌دهد انسولین مستقیماً ساخته شدن تستوسترون در تخمدان‌ها را افزایش و تولید SHBG در کبد را کاهش

1-Magnetic Resonance Imaging

بدینوسیله از زحمات خانم دکتر ستوده که در مراحل جمع آوری نمونه ما را یاری داده‌اند صمیمانه سپاسگذاری می‌شود. این مطالعه با حمایت مالی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت.

سطح تستوسترون و پایین بودن استرادیول ممکن است خطر چاقی مرکزی در زنان را افزایش دهد.

تشکر و قدردانی

References

- 1-Chumlea W.C., Guo S.S. Assessment and prevalence of obesity. *Endocrine*. 2000;13: 135-42.
- 2-Bjorntorp P. Portal tissue as a generator of cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*. 1990;10:493-6.
- 3-Hubert H.B., Feinleib M., McNamar P.M., Smith A. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:986-77.
- 4-Kissebah A.H., Krakowar G.R. Regional adiposity and mortality. *Physiol Rev*. 1994; 74:781-811.
- 5-Haffner S.M. Sex hormones, obesity, fat distribution, type2 diabetes and insulin resistance: Epidemiological and clinical correlation. *Int J Obs*. 2000;24:56-8.
- 6-Armellini F., Zamboni M., Castelli S., Robbi R., Mino A., Todesco T., Bergamo-Andreis I.A., Bosello O. Interrelationship between intraabdominal fat and total serum testosterone levels in obese women. *Metab*. 1994;43:390-5.
- 7-Kirschner M.A., Samojlik E., Drejka M., Fachensik J. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body fat versus lower body fat obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70: 473-9.
- 8-Hauner H., Ditschuneit H.H., Pal S.B., Moncayo R., Pfeiffer E.F. Fat distribution, endocrine and metabolic profile in obese women with and without hirsutism. *Metab*. 1988;37: 281-6.
- 9-World Health Organization (WHO) Expert Committee. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series no. 854. WHO: Geneva, 1995.
- 10-Xu X., De Pergola G., Bjorntorp P. The effect of androgens on the regulation of lipolysis in adipose precursor cells. *Epidemiol*. 1990; 126:1229-34.
- 11-Rebuffe-Scrive M., Lonroth P., Marin P. Regional adipose tissue metabolism in men and post-menopausal women. *Int J Obs*. 1987;11: 347-55.
- 12-Ivandic A., Prepic-Krizevac I., Sucic M., Juric M. Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: Relative contribution of obesity, obesity type and duration of obesity. *Metab*. 1988;47:13-9.
- 13-Evans D.J., Hoffman R.G., Kalkhoff R.K., Strain B. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberration in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:304-10.
- 14-Ivandic A., Prpic-Krizevac I, Bozic D., Barbir A., Peljhan V., Balag A., Glanovic M. Insulin resistance and androgens in healthy women with different body fat distribution. *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114(8-9):321-6.
- 15-Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Total but not bioavailable testosterone is a predictor of central adiposity in postmenopausal women. *Int J Obs*. 1995;19:293-8.
- 16-Garaulel M., Perex-Liamas F., Funete T., Zamora S., Tebar F.J. Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor, sex hormone-binding globulin and sex hormones. *Eur J Endocrinol*. 2002;5:657-66.
- 17-Barbieri R.L., Makris A., Randall R.W. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:904-10.
- 18-Zumoff B. Hormonal abnormalities in obesity. *Acta Med Scan*. 1988;723:153-60.
- 19-Bjorntorp P. Hyperandrogenicity in women- a prediabetic condition? *J Intern Med*. 1993; 234: 579-83.
- 20-Leenen R., Kooy K.V., Seidell J.C., Deurenberg P., Koppeschaar H.P.E. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese

men and women undergoing weight loss therapy.
J Clin Endocrinol Metab. 1994;78:1551-20.
21-Pasqualli R., Antenucci D., Casimiri F.,
Rissanen C. Clinical and hormonal characteristics
of obese amenorrhic hyperandrogenic women
before and after weight loss. J Clin Endocrinol
Metab. 1989;68:173-8.
22-Turcato E., Zamboni M., De Pergola G.,
Armellini F., Zivelonghi A., Bergamo-Andreis

I.A., Giorgino R., Bosello O. Interrelationship
between weight loss, body fat distribution and sex
hormones in pre and postmenopausal obese
women. Int J Obs. 1997;241:363-72.
23-Bates G.W., Whitworth N.S. Effect of body
weight reduction on plasma androgen in obese,
infertile women. Fertil Steril. 1988;38:406-9.