

Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Д.В. Скуридина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6899-4457>, shurpesha@mail.ru

А.М. Касимова, <https://orcid.org/0000-0002-0028-6999>

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Андрогенный дефицит является важным патогенетическим элементом развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. Доказано, что у пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) гипогонадизм развивается значительно чаще.

Цель – изучить метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения СД2 у мужчин с андрогенным дефицитом.

Материалы и методы. В исследование включены 124 мужчины с СД2. Для диагностики гипогонадизма проведено измерение уровня общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны, альбумина, лютеинизирующего гормона. При необходимости производился расчет уровня свободного тестостерона (св. Т). Проведен ретроспективный анализ историй болезни (спектр поздних осложнений СД, наличие перенесенных инфарктов и инсультов, лабораторные данные: общий холестерин, триглицериды, глюкоза плазмы крови натощак, уровень базального инсулина, гликированный гемоглобин). Для определения степени резистентности к инсулину был использован индекс НОМА-IR.

Результаты. Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил $57,39 \pm 9,41$ года. Частота встречаемости лабораторно подтвержденного гипогонадизма ($T < 8,0$ нмоль/л и (или) $T < 12,1$ нмоль/л + св. $T < 0,243$ нмоль/л) – 50,81%. Выявлена средняя положительная корреляция между андрогенным дефицитом и частотой нефатальных сердечно-сосудистых событий ($r = 45$, $p < 0,05$). У пациентов с низким уровнем Т имела тенденция к более высоким значениям НОМА-IR по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т ($p < 0,05$). При этом показатели углеводного и липидного обмена существенно не отличались в данных группах ($p > 0,05$).

Выводы. Выявленная частота гипогонадизма у мужчин с СД2 соответствует данным международных исследований. Дефицит Т усугубляет инсулинорезистентность, что может приводить к набору массы тела и ухудшать показатели углеводного обмена. Наличие достоверной корреляции между низким уровнем Т и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД2 позволяет предположить, что гипогонадизм может быть использован в качестве дополнительного критерия сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: гипогонадизм, андрогенный дефицит, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Касимова А.М. Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом. *Медицинский совет.* 2022;16(10):34–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus in men with hypogonadism

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Daria V. Skuridina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6899-4457>, shurpesha@mail.ru

Alina M. Kasimova, <https://orcid.org/0000-0002-0028-6999>

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Androgenic deficiency is an important pathogenetic element in the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases in men. It has been proven that in male patients with type 2 diabetes, hypogonadism develops much more often. **Objective** – to study the metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in men with androgen deficiency.

Materials and methods. The study included 124 men with type 2 diabetes. To diagnose hypogonadism, the levels of total testosterone (T), sex hormone binding globulin (SHBG), albumin and luteinizing hormone (LH) were measured. Free testosterone (free T) levels were calculated using a calculator from Ghent University Hospital, Belgium. A retrospective analysis of case histories was carried out (spectrum of late complications, the presence of heart attacks and strokes, laboratory data – total cholesterol (CS), triglycerides (TG), fasting blood plasma glucose, basal insulin level, glycated hemoglobin (HbA1c)). The HOMA-IR index was used to determine the degree of insulin resistance.

Results. The average age of men was 57.39 ± 9.41 years. The incidence of laboratory-confirmed hypogonadism is 50.81%. An average positive correlation was found between androgen deficiency and the incidence of non-fatal cardiovascular events ($r = 0.45, p < 0.05$). There was no statistically significant relationship between the presence of hypogonadism and the incidence and degree of late complications of T2DM. Patients with low T levels tended to have higher HOMA-IR values compared to patients with normal T levels ($p < 0.05$). At the same time, the indicators of carbohydrate and lipid metabolism did not differ significantly in these groups ($p > 0.05$).

Conclusions. The revealed incidence of hypogonadism in men with T2DM corresponds to the data of international studies. The presence of a significant correlation between low testosterone levels and cardiovascular events in patients with T2DM suggests that hypogonadism can be used as an additional criterion for cardiovascular risk. Testosterone deficiency exacerbates insulin resistance, which can lead to weight gain and impair carbohydrate metabolism.

Keywords: hypogonadism, androgen deficiency, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cardiovascular mortality

For citation: Demidova T.Yu., Skuridina D.V., Kasimova A.M. Metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus in men with hypogonadism. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(10):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мужской андрогенный дефицит, или гипогонадизм – состояние, характеризующееся низкими уровнем тестостерона (Т) в сыворотке крови и определенными клиническими признаками (утрата полового влечения и эректильной функции, уменьшение мышечной массы и силы, снижение настроения и концентрации внимания). Доказано, что у пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) значительно чаще развивается гипогонадизм [1]. Известно, что он является важным патогенетическим элементом развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых (СС) заболеваний у мужчин. Таким образом, связь между СД, снижением уровня Т и сосудистыми факторами риска является двунаправленной, т. е. эти группы нарушений взаимно усугубляют друг друга, формируя порочный круг. Исследования предыдущих лет показали либо отсутствие связи, либо обратную зависимость между концентрацией эндогенного Т и будущим СС риском [2, 3].

Ввиду недостаточных данных о результатах рандомизированных исследований, подтверждающих потенциальную связь низких исходных концентраций Т с эпизодами СС событий, неясно, являются ли низкие исходные уровни Т независимым фактором риска СС заболеваний или просто маркером общего плохого состояния здоровья. Таким образом, вопрос о том, увеличивает ли дефицит андрогенов у мужчин риск СС событий или является просто маркером заболевания, остается предметом пристального научного интереса.

Цель исследования – изучить метаболические и СС особенности течения СД2 у мужчин с андрогенным дефицитом.

В задачи исследования входило:

- оценить частоту встречаемости гипогонадизма у мужчин 40–65 лет с СД2;
- сравнить частоту нефатальных инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе в группе пациентов с СД2 и гипогонадизмом с группой пациентов с СД2 без гипогонадизма;
- изучить спектр поздних осложнений СД2 (хроническая болезнь почек, ретинопатия, синдром диабетической стопы) в данных группах и провести сравнительный анализ;

- сравнить уровни гликированного гемоглобина, степень инсулинорезистентности (по индексу НОМА) и показатели липидного обмена в данных группах и оценить взаимосвязь с тяжестью андрогенного дефицита;
- оценить роль гипогонадизма в течении СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 124 мужчины с СД2. Для диагностики гипогонадизма проводилось измерение уровней общего Т, глобулина, связывающего половые гормоны, альбумина и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Расчет уровня свободного Т (св. Т) производился с помощью калькулятора Ghent University Hospital, Бельгия. Диагноз гипогонадизма подтверждался согласно действующим российским клиническим рекомендациям: при уровне общего Т $< 8,0$ нмоль/л и (или) $< 12,1$ нмоль/л при расчетном уровне св. Т $< 0,243$ нмоль/л [4, 5].

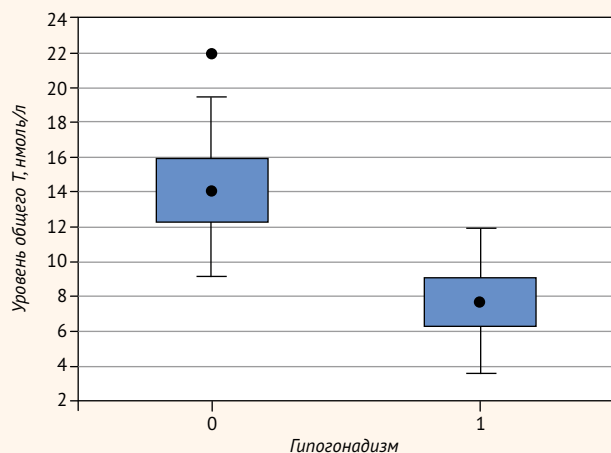
Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт (спектр поздних осложнений СД, наличие перенесенных инфарктов и инсультов, лабораторные данные: общий холестерин, триглицериды, глюкоза плазмы крови натощак, уровень базального инсулина, гликированный гемоглобин (HbA1c)). Расчет индекса резистентности к инсулину НОМА (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) был произведен по стандартной формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Полученные данные обрабатывались в программе STATISTICA 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

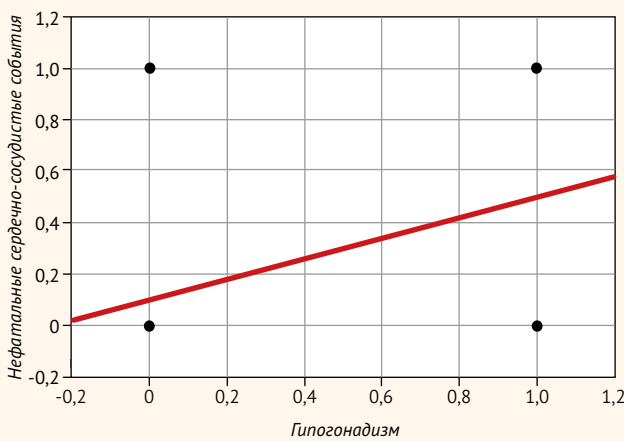
Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил $57,39 \pm 9,41$ года. Частота встречаемости лабораторно подтвержденного гипогонадизма (Т $< 8,0$ нмоль/л и (или) Т $< 12,1$ нмоль/л + св. Т $< 0,243$ нмоль/л) составила 50,81% (63 из 124 пациентов). Средний уровень общего Т крови у мужчин с подтвержденным гипогонадизмом – $8,02 \pm 2,73$ нмоль/л, а расчетный уровень св. Т – $0,179 \pm 0,041$ нмоль/л (рис. 1).

В группе пациентов с гипогонадизмом инфаркт или инсульт был зарегистрирован в 15,8% случаев, а в группе

- **Рисунок 1.** Средний уровень тестостерона у пациентов в группах с наличием (1) и отсутствием (0) гипогонадизма
- **Figure 1.** Mean testosterone levels in patients of the groups with (1) and without (0) hypogonadism



- **Рисунок 2.** Корреляция между гипогонадизмом и частотой нефатальных сердечно-сосудистых событий ($r = 0,45$, $p < 0,05$)
- **Figure 2.** Correlation between hypogonadism and the incidence of non-fatal cardiovascular events ($r = 0.45$, $p < 0.05$)



- **Таблица.** Характеристика групп пациентов
- **Table.** Characteristics of the patient groups

Показатель	С гипогонадизмом (n = 63)	Без гипогонадизма (n = 61)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	8,02 ± 2,73	17,13 ± 7,7	-
Свободный тестостерон, нмоль/л	0,179 ± 0,041	0,291 ± 0,085	-
Нефатальные сердечно-сосудистые события (инфаркт или инсульт), % встречаемости (число событий)	15,8% (10)	6,6% (4)	< 0,05
Средние значения лабораторных показателей			
ЛГ, мМЕ/мл	3,75 ± 2,18	3,78 ± 1,59	-
НОМА-IR	8,56 ± 0,57	7,28 ± 0,81	< 0,05
НbA1c, %	7,9 ± 1,6	8,4 ± 2,4	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	4,71 ± 2,3	3,32 ± 1,6	> 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,83 ± 3,8	5,56 ± 2,4	> 0,05

без гипогонадизма – у 6,6% пациентов (табл.). При статистическом анализе была выявлена средняя положительная корреляция между андрогенным дефицитом и частотой нефатальных СС событий ($r = 0,45$, $p < 0,05$) (рис. 2).

Статистически значимой связи гипогонадизма с частотой и степенью тяжести других поздних осложнений СД2 обнаружено не было. Показатели углеводного и липидного обмена существенно не отличались в данных группах ($p > 0,05$), однако у пациентов с низким уровнем Т имелась тенденция к более высоким значениям НОМА-IR по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По различным данным при СД2 снижение уровня сывороточного Т в сочетании с нормальными концентрациями гонадотропных гормонов (ЛГ, фолликулостимулирующий гормон) наблюдается в 25–60% случаев [6]. Поэтому роль Т и его дефицита в развитии СД и СС заболеваний уже много лет обсуждается в научной среде. В одном из последних крупных ретроспективных анализов W.E. Voden et al. продемонстрировали связь между низкими исходными концентрациями Т и повышенным риском последующих СС событий у мужчин с дефицитом андрогенов с установленным СС заболеванием и метаболическим синдромом. Так, среди 2118 мужчин старше 40 лет дефицит Т (ниже 300 нг/дл) был выявлен у 30% [7]. В группе с низким уровнем Т достоверно чаще встречались СД2, артериальная гипертензия, наблюдались более высокие уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина и триглицеридов. Мужчины с низким уровнем Т имели более высокий риск смерти от ишемической болезни сердца или инсульта (11,8% в группе дефицита Т против 8,2% у пациентов без гипогонадизма; HR 1,37, $p = 0,04$) соответственно. Современные проспективные данные также показали, что мужчины с низким уровнем Т на 40% чаще умирают от СС заболеваний, и более того, стали появляться сообщения о защитной роли андрогенов для СС системы [8, 9].

Метаанализ G. Corona et al. и данные последних наблюдений показывают, что низкий уровень Т у мужчин является самостоятельным фактором риска СС заболеваний [10, 11]. Кроме того, целый ряд исследований продемонстрировал, что нормальный уровень Т крови и назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) мужчинам с гипогонадизмом снижают риск развития смерти и СС заболеваний у пожилых мужчин с высоким СС риском [12–18].

Но данные о влиянии ТЗТ на кардиометаболические риски остаются противоречивыми. В крупном метаанализе G. Corona et al. сообщается, что ТЗТ снижает смертность у пациентов с СС заболеваниями. При этом 93 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования показали нейтральное влияние ТЗТ на СС заболевания [19–21]. Одно из самых последних наблюдений (F. Saad et al.) мужчин с гипогонадизмом, получавших ТЗТ в течение длительного времени (до 12 лет), все же показало уменьшение кардиометаболических факторов

риска, снижение смертности и риска развития СС заболеваний [22].

Наш ретроспективный анализ убедительно показал, что у мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом риск развития острых СС событий, таких как инфаркт и (или) инсульт, достоверно выше, чем у мужчин с СД2 и нормальным уровнем Т крови (15,8% случаев против 6,6%, $r = 0,45$, $p < 0,05$), что в очередной раз доказывает необходимость ТЗТ у таких пациентов и изучение ее эффективности и безопасности.

В многофакторном регрессионном анализе 358 мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом E. Musa et al. выявили значимую отрицательную корреляцию между уровнем общего Т и уровнем триглицеридов крови ($r = -1,85$, 95% ДИ: $-3,58...-0,12$, $P = 0,04$), что позволило рассматривать триглицериды крови как независимый фактор, ассоциированный с гипогонадизмом у мужчин с СД2, вне зависимости от уровня гликемии, степени абдоминального ожирения и артериального давления. Мы же не получили достоверных данных о взаимосвязи триглицеридов и Т крови, однако и в нашем наблюдении средний уровень триглицеридов крови был выше именно в группе мужчин с гипогонадизмом ($4,71 \pm 2,3$ ммоль/л против $3,32 \pm 1,6$ ммоль/л в группе без андрогенного дефицита) [23].

В нашем исследовании у пациентов с низким уровнем Т имела тенденция к более высоким значениям HOMA-IR по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т ($p < 0,05$). Многие клинические испытания с участием мужчин с гипогонадизмом и СД2 показали, что ТЗТ уменьшает окружность талии, гликозилированный гемоглобин, глюкозу натощак и триглицериды [24–26]. Представляет интерес, что резкая отмена Т у пациентов с гипогонадизмом в течение 2 нед. снижает чувствительность к инсулину без изменений в составе тела, что может указывать на прямое влияние Т на инсулинорезистентность [27].

Огромный научный интерес представляет определение патогенетических механизмов формирования высокого риска СС смерти у пациентов с андрогенным дефицитом. Все большее внимание уделяется изучению особенностей андрогенного рецептора. Известно, что увеличение числа повторов CAG (цитозин, аденин, гуанин) в пределах экзон-1 гена рецептора андрогенов (AR) связан с повышенной резистентностью к андрогенам и инсулину. Так, A.H. Heald et al. в долгосрочном 14-летнем наблюдении 423 мужчин с СД2 показали, что повышение количества повторов CAG ассоциировано с более высокими показателями гликированного гемоглобина: увеличение на 1 повтор CAG было связано с приростом гликированного гемоглобина на 0,1% ($p = 0,04$) [28]. При этом данная корреляция прослеживалась вне зависимости от уровня Т. Это может объяснить, почему в нашем наблюдении средние значения гликированного гемоглобина в группе пациентов с гипогонадизмом были ниже, чем у пациентов с нормальным андрогенным статусом. Возможно, определяющую роль сыграла именно особенность андрогенного рецептора. Проведение генетического анализа у наших групп пациентов с определением количества повторов CAG может подтвердить данное

предположение. В вышеупомянутом исследовании смертность от СС причин была достоверно чаще среди мужчин с гипогонадизмом, чем среди эугонадных пациентов – 55,8% случаев в группе гипогонадизма против 36,1% в группе с нормальным уровнем Т ($p = 0,001$). При этом была продемонстрирована и-образная связь между количеством повторов CAG и СС смертностью. Независимо от уровня Т крови самая низкая смертность (на 50% ниже) наблюдалась при 21 повторе CAG, в то время как при снижении или увеличении количества повторов (больше или меньше 21) частота смерти от СС причин возрастала. Таким образом, определение числа повторов CAG может стать частью объективной оценки андрогенного статуса и его последствий для мужчин с СД2. Вероятно, на сегодняшний день сигнальные пути андрогенов могут рассматриваться и как потенциальные терапевтические мишени для профилактики и лечения метаболических нарушений. Изучение структуры и функции лиганд-связывающего домена рецептора и его взаимодействия с белками-корегуляторами важно для разработки новых антагонистов и агонистов андрогеновых рецепторов в отношении широкого спектра патологических состояний, среди которых и кардиометаболические заболевания [29, 30].

ВЫВОДЫ

Частота гипогонадизма у мужчин с СД2 по результатам нашего наблюдения составила 50,81%, что соответствует и международным данным. Полученная достоверная корреляция между низким уровнем Т и СС событиями у пациентов с СД2 позволяет предположить, что гипогонадизм может быть использован в качестве дополнительного критерия СС риска, а назначение ТЗТ мужчинам с гипогонадизмом и СС заболеваниями может рассматриваться как дополнительная мера профилактики развития острых СС событий наряду с контролем других факторов риска (артериальное давление, глюкоза крови, липидный профиль) [31].

Наши данные продемонстрировали повышение степени инсулинорезистентности на фоне дефицита Т, что может приводить к набору массы тела и ухудшать показатели углеводного обмена. Однако отсутствие существенных различий в спектре микрососудистых осложнений, в показателях углеводного и липидного обмена диктует необходимость стандартизации групп по длительности анамнеза СД2 и получаемой терапии, оказывающей непосредственное влияние на данные параметры. Кроме того, перспективным представляется изучение особенностей андрогенного рецептора для данной категории пациентов, в частности повторов CAG. Требуются дальнейшие проспективные исследования для оценки необходимости определения числа повторов CAG при анализе риска СС смертности у мужчин с андрогенным дефицитом и СД2 для формирования персонализированного подхода к терапии.



Поступила / Received 08.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2022
Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

- Mohammed M., Al-Habori M., Abdullateef A., Saif-Ali R. Impact of Metabolic Syndrome Factors on Testosterone and SHBG in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2018;49:26789. <https://doi.org/10.1155/2018/4926789>.
- Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., Handelsman D.J., Hankey G.J., Almeida O.P. et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E9–18. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>.
- Oskui P.M., French W.J., Herring M.J., Mayeda G.S., Burstein S., Kloner R.A. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000272>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В., Терехова А.Л., Зилов А.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):83–92. <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanov R.V., Terekhova A.L., Zilov A.V. et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism.* 2017;14(4):83–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет.* 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Gianatti E.J., Grossmann M. Testosterone deficiency in men with Type 2 diabetes: pathophysiology and treatment. *Diabet Med.* 2020;37(2):174–186. <https://doi.org/10.1111/dme.13977>.
- Boden W.E., Miller M.G., McBride R., Harvey C., Snabes M.C., Schmidt J. et al. Testosterone concentrations and risk of cardiovascular events in androgen-deficient men with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2020;224:65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.016>.
- Kato D., Tabuchi H., Uno S. Safety, efficacy, and persistence of long-term mirabegron treatment for overactive bladder in the daily clinical setting: Interim (1-year) report from a Japanese post-marketing surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(1):14–23. <https://doi.org/10.1111/luts.12188>.
- Huang C.K., Lee S.O., Chang E., Pang H., Chang C. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases. *J Endocrinol.* 2016;229(1):R1–R16. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0518>.
- Corona G., Rastrelli G., Di Pasquale G., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med.* 2018;15(9):1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.06.012>.
- Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Мишугин С.В. Метаболические нарушения при андрогенной депривации: роль эндокринолога в управлении. *Терапия.* 2018;(5):91–95. <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.5.91-95>.
- Demidova T.Yu., Gritskevich E.Yu., Mishugin S.V. Metabolic disorders in case of androgen deprivation: the role of endocrinologist in the management of the case. *Therapy.* 2018;(5):91–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.5.91-95>.
- Anderson J.L., May H.T., Lappé D.L., Bair T., Le V., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol.* 2016;117(5):794–799. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.063>.
- Basaria S., Harman S.M., Travison T.G., Hodis H., Tsitouras P., Budoff M. et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(6):570–581. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8881>.
- Cheetham T.C., An J., Jacobsen S.J., Niu F., Sidney S., Quesenberry C.P., VanDenEeden S.K. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):491–499. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9546>.
- Gagliano-Jucá T., Içli T.B., Pencina K.M., Li Z., Tapper J., Huang G. et al. Effects of Testosterone Replacement on Electrocardiographic Parameters in Men: Findings From Two Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1478–1485. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3669>.
- Sharma R., Oni O.A., Gupta K., Chen G., Sharma M., Dawn B. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2706–2715. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv346>.
- Traish A.M., Haider A., Haider K.S., Doros G., Saad F. Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism: A Real-Life Observational Registry Study Setting Comparing Treated and Untreated (Control) Groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(5):414–433. <https://doi.org/10.1177/1074248417691136>.
- Wallis C.J., Lo K., Lee Y., Krakowsky Y., Garbens A., Satkunavim R. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):498–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00112-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00112-1).
- Corona G., Rastrelli G., Di Pasquale G., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med.* 2018;15(6):820–838. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.04.641>.
- Cunningham G.R. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J Androl.* 2015;17(2):192–196. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.148068>.
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Использование трансдермальных тестостеронсодержащих гелей для коррекции эндокринной патологии в свете доказательной медицины. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;(10-2):96–100. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/ispolyzovanie_transdermalnyh_testosteronso-derghaschih_geley_dlya_korrekcii_endokrinnoy_patologii_v_sвете_dokazatelynoy_mediciny/.
- Demidova T.Yu., Skuridina D.V. Testosterone transdermal gels for endocrine disorders from the viewpoint of evidence-based medicine. *RMI. Medical Review.* 2019;(10-2):96–100. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/ispolyzovanie_transdermalnyh_testosteronso-derghaschih_geley_dlya_korrekcii_endokrinnoy_patologii_v_sвете_dokazatelynoy_mediciny/.
- Saad F., Caliber M., Doros G., Haider K.S., Haider A. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male.* 2020;23(1):81–92. <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1575354>.
- Musa E., El-Bashir J.M., Sani-Bello F., Bakari A.G. Clinical and biochemical correlates of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Pan Afr Med J.* 2021;38:292. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.292.25719>.
- Dimitriadis G.K., Randeve H.S., Aftab S., Ali A., Hattersley J.G., Pandey S. et al. Metabolic phenotype of male obesity-related secondary hypogonadism pre-replacement and post-replacement therapy with intra-muscular testosterone undecanoate therapy. *Endocrine.* 2018;60(1):175–184. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1516-x>.
- Wittert G., Atlantis E., Allan C., Bracken K., Conway A., Daniel M. et al. Testosterone therapy to prevent type 2 diabetes mellitus in at-risk men (T4DM): Design and implementation of a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):772–780. <https://doi.org/10.1111/dom.13601>.
- Yassin A., Haider A., Haider K.S., Caliber M., Doros G., Saad F., Garvey W.T. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1104–1111. <https://doi.org/10.2337/dc18-2388>.
- Yialamas M.A., Dwyer A.A., Hanley E., Lee H., Pitteloud N., Hayes F.J. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4254–4259. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0454>.
- Heald A.H., Yadegar Far G., Livingston M., Fachim H., Lunt M., Narayanan R.P. et al. Androgen receptor-reduced sensitivity is associated with increased mortality and poorer glycaemia in men with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;10(1):37–44. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000230>.
- Kirlangic O.F., Yilmaz-Oral D., Kaya-Sezginer E., Toktanis G., Tezelen A.S., Sen E. et al. The Effects of Androgens on Cardiometabolic Syndrome: Current Therapeutic Concepts. *Sex Med.* 2020;8(2):132–155. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.02.006>.
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *FOCUS Эндокринология.* 2021;(1):25–30. Режим доступа: <https://endo-club.ru/upload/iblock/8a7/8a7b63aff2360cc8a186af73bf3f87e0.pdf>.
- Demidova T.Yu., Skuridina D.V. The role of androgens in the development of obesity and type 2 diabetes. *FOCUS Endocrinology.* 2021;(1):25–30. (In Russ.) Available at: <https://endo-club.ru/upload/iblock/8a7/8a7b63aff2360cc8a186af73bf3f87e0.pdf>.
- Haider A., Yassin A., Haider K.S., Doros G., Saad F., Rosano G.M. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:251–261. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S108947>.

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Скуридина Дарья Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; shurpesha@mail.ru

Касимова Алина Марсовна, ординатор 1-го года обучения кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Daria V. Skuridina, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Russian National Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; shurpesha@mail.ru

Alina M. Kasimova, Resident of the 1st Year of Study, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia