

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

**Рекомендации
по диагностике и лечению
дефицита тестостерона
(гипогонадизма) у мужчин
с сахарным диабетом**

Москва
2017

НАЗВАНИЕ

Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом.

АВТОРЫ

И.И. Дедов¹, Г.А. Мельниченко^{1,2}, М.В. Шестакова¹, Р.В. Роживанов¹, А.Л. Терехова², А.В. Зилов², Д. О. Ладыгина³, Д.Г. Курбатов¹

ОРГАНИЗАЦИЯ

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр Эндокринологии Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УДП РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Гипогонадизм у мужчин, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками (подробно описаны далее), часто встречается при сахарном диабете. Эти рекомендации не охватывают всего диапазона патологий, обуславливающих развитие дефицита тестостерона (гипогонадизма), а фокусируются на его клинических вариантах, характерных для мужчин с диабетом. В рекомендациях представлены данные о распространенности гипогонадизма при сахарном диабете, его этиологии. В разделе диагностика подробно представлены особенности анамнеза пациентов с гипогонадизмом при сахарном диабете, необходимые методы физикального и лабораторного обследования. Отдельно рассмотрены факторы риска и клинические последствия гипогонадизма. В разделе выбор методов лечения представлены возможные варианты лечения таких пациентов с использованием различных средств андрогенной терапии с учетом потребностей мужчины, сохранения его репродуктивной функции и учетом факторов риска. Особое внимание уделено показаниям, противопоказаниям и факторам риска андрогенной терапии у мужчин с диабетом, особенно в пожилом возрасте. С учетом этого, разработаны принципы мониторинга проводимого лечения. На основании большого числа исследований продемонстрированы благоприятные эффекты андрогенной заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

гипогонадизм; мужчины; дефицит тестостерона; тестостерон; сахарный диабет; метаболический синдром

TITLE

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus.

AUTHORS

Ivan I. Dedov¹, Galina A. Mel'nichenko^{1,2}, Marina V. Shestakova¹, Roman V. Rozhivanov¹, Anna L. Terehova², Alexey V. Zilov², Daria O. Ladygina³, Dmitriy G. Kurbatov¹

AFFILIATIONS

¹National Research Centre for Endocrinology, Moscow, Russia

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

Hypogonadism in male patients defined as testosterone level decrease in serum associated with specific symptoms and/or signs (see the detailed description below) is a common complication of diabetes mellitus. The Guidelines does not review all disorders conditioning development of testosterone deficiency (hypogonadism), but focusing on the options of the clinical conditions of hypogonadism generally observed in male patients with diabetes. In references the data about prevalence of a hypogonadism at a diabetes are submitted, to his etiology. In section diagnostics features of an anamnesis of patients with a hypogonadism are in detail submitted at a diabetes, necessary methods of physical and laboratory inspection. Risk factors and clinical consequences of a hypogonadism are separately considered. In section a choice of methods of treatment probable variants of treatment of such patients with use of various agents of androgenic therapy with the count of requirements of the man, conservation of his reproductive function and the count of risk factors are submitted. The special attention is given to indications, contraindications and risk factors of androgenic therapy at men with diabetes, is especial in advanced age. With the count of it, principles of monitoring of spent treatment are developed. On the establishment of the big number of researches favorable effects of androgenic replaceable therapy at men with a hypogonadism and a diabetes are shown.

KEYWORDS:

hypogonadism; men; testosterone deficiency; testosterone; diabetes mellitus; metabolic syndrome

Авторы и рецензенты представляют собой междисциплинарную группу экспертов, состоящую из эндокринологов, андрологов, урологов. Рекомендации публикуются впервые. Клинические рекомендации содержат самые надежные доказательства, доступные экспертам на момент создания. Рекомендации утверждены на II Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения» 04-05 ноября 2017 г. Однако рекомендации не могут заменить клинический опыт. Принимать решение о начале лечения, выбирать метод терапии или препарат для конкретных пациентов необходимо с учетом их индивидуальных особенностей. При разработке проекта данных рекомендаций междисциплинарная группа экспертов и рецензентов не получала каких-либо гонораров или вознаграждений.

В КАЧЕСТВЕ РЕЦЕНЗЕНТОВ ПРОЕКТА РЕКОМЕНДАЦИЙ ВЫСТУПИЛИ:

1. Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург) - доктор медицинских наук, заведующая НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ
2. Боголюбов С. В. (Москва) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела Вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ
3. Золоедов В. И. (Воронеж) - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ
4. Коган М. И. (Ростов-на-Дону) - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
5. Мкртумян А. М. (Москва) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ
6. Один В. И. (Санкт-Петербург) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ.
7. Петунина Н. А. (Москва) - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский

Университет) Минздрава РФ

8. Хрипун И. А. (Ростов-на-дону) - кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДАННЫХ

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены все статьи, опубликованные до января 2017 г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

Уровень доказательности	Тип доказательств
1a	Доказательства получены на основании данных мета-анализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены на основании данных как минимум одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены на основании данных одного хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования
2b	Доказательства получены на основании данных как минимум одного хорошо спланированного квази-экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены на основании данных хорошо спланированных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования или клинические случаи
4	Доказательства получены на основании данных отчетов экспертного комитета, а также мнений и клинического опыта уважаемых авторитетов
Степень доказательности	Тип рекомендации
A	Основана на качественных доказательных клинических исследованиях, включающих в себя как минимум одно рандомизированное исследование, в которых высказываются конкретные рекомендации
B	Основана на результатах хорошо спланированных, но не рандомизированных клинических исследований
C	Рекомендации даны, несмотря на отсутствие прямой прикладной связи с клиническими исследованиями хорошего качества

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Гипогонадизм у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз.

Оба заболевания нередко сосуществуют и взаимно отягощают друг друга. Это обусловлено тем, что андрогены, основным из которых является тестостерон, играют важную роль в регуляции жирового и углеводного метаболизма [1, 2]. Уровень тестостерона снижается в процессе старения, и это снижение может быть ассоциировано с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2), который также встречается преимущественно в пожилом возрасте [3, 4]. У пациентов с клинической картиной и лабораторно подтвержденным гипогонадизмом может быть эффективна терапия препаратами тестостерона, в том числе в отношении улучшения углеводного обмена [5].

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность СД в популяции составляет 5-7% [3]. Установлено, что уровни тестостерона у пациентов с СД2 ниже таковых у здоровых мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л [6]. Распространенность гипогонадизма при СД выше, чем в общей популяции, а при СД2 может превышать 50% [7–10].

3. ЭТИОЛОГИЯ

Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-

продуцирующей функции гипофиза, а также прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Для мужчин с СД характерно развитие смешанного гипогонадизма, при котором механизмам нарушения отрицательной обратной связи сопутствуют компоненты первичного (уменьшение числа клеток Лейдига и их чувствительности к гонадотропинам, ишемические тестикулярные изменения), а также вторичного (уменьшение выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), увеличение активности ароматазы) гипогонадизма [10]. Безусловно, при СД могут встречаться и «классические» типы гипергонадотропного, гипогонадотропного гипогонадизма, а также резистентность андрогенных рецепторов [9]. Эти состояния подробно рассмотрены в рекомендациях по диагностике и лечению синдрома гипогонадизма у мужчин [8, 11]. Но если говорить именно о гипогонадизме, который развивается на фоне метаболических нарушений, то главным аспектом его этиологии на начальном этапе является нарушение механизмов отрицательной обратной связи, что предполагает его потенциальную обратимость при устранении метаболических нарушений, в отличие от первичного (гипергонадотропного) и вторичного (гипогонадотропного) типов гипогонадизма, которые являются необратимыми [1, 2].

4. ДИАГНОСТИКА

Гипогонадизм диагностируется при наличии клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом андрогенов, и выявлении стойкого снижения уровня тестостерона (как минимум двукратное подтверждение) надежным методом (например, методом усиленной хемилюминесценции) (уровень доказательности 2, степень доказательности А) [8, 12, 13].

СИМПТОМЫ И СБОР АНАМНЕЗА

Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление симптомов дефицита тестостерона. Поскольку гипогонадизм у больных СД в подавляющем большинстве случаев является постпубертатным, этими симптомами являются: снижение либидо и эректильной функции, мужское бесплодие, гинекомастия, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, потеря жизненной энергии, приливы, снижение когнитивных способностей, снижение минеральной плотности костей (остеопороз), переломы при небольшой травме, уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцеральное ожирение, метаболический синдром (уровень 2, степень А) [1, 2, 8, 11].

Эти симптомы являются неспецифическими, и при клинической диагностике гипогонадизма следует ориентироваться на три основных признака [11, 14-16]:

- снижение либидо и сексуальной активности;
- снижение числа утренних эрекций;
- снижение адекватных эрекций.

Симптомы нарушений половой функции как при наличии дефицита тестостерона, так и без такового, могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями или приемом лекарственных препаратов (например, спиронолактона, неселективных бета-адреноблокаторов) (уровень 2а, степень А) [8, 11]. Сама по себе неудовлетворительная компенсация углеводного обмена ассоциируется со снижением уровня тестостерона [17]. Кроме того, в патогенез нарушений половой функции могут вносить вклад нейропатия и васкулопатия, часто встречающиеся у больных СД [18]. При обследовании пациента важно выявить и/или исключить эти заболевания, а также задать вопросы относительно фармакологической терапии (уровень 2, степень А) [18-23].

Стоит отметить, что в процесс диагностики, дифференциальной диагностики, а также оценки безопасности терапии гипогонадизма при СД по показаниям должны включаться такие специалисты, как диabetологи, кардиологи, урологи, терапевты и др. [1, 2, 18].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови (уровень 2б, степень А) [11].

При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды (уровень 1а, степень А), с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого, по

данным различных источников, составляет 225-250 пмоль/л, но большинством исследователей предлагается величина 243 пмоль/л [11, 25].

Забор крови для определения уровня тестостерона показано производить натощак, между 7 и 11 часами утра (уровень 2а, степень А) [1, 2, 11].

Для дифференциации первичной и вторичной форм гипогонадизма, а также выявления субклинического гипогонадизма необходимо определение сывороточного уровня ЛГ (уровень 1а, степень А) [11]. *Анализ на сывороточный уровень ЛГ, как и тестостерона, должен выполняться двукратно [1, 2, 11].*

У мужчин с первичным поражением яичек в ряде случаев наблюдается нормальный уровень тестостерона при высоком уровне ЛГ - это может рассматриваться как субклиническая или компенсированная форма гипогонадизма [26]. У этих мужчин потенциально возможно появление симптомов гипогонадизма в будущем, поэтому они требуют наблюдения, и при клинической манифестации гипогонадизма пациентам показана заместительная терапия препаратами тестостерона [1, 2, 27].

Кроме того, рекомендуется определение пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, поскольку симптомы гиперпролактинемии и гипотиреоза могут частично совпадать с симптомами гипогонадизма [28, 29] (уровень 2, степень А).

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Физикальное обследование при постановке диагноза и в динамике должно включать в себя оценку индекса массы тела, окружности талии, роста волос на теле, грудных желез и органов мошонки, в том числе оценку размеров и консистенции яичек (измерение с помощью орхидометра или УЗИ), а также обследование полового члена и предстательной железы [1, 2, 8, 11].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При выявлении патологических изменений при осмотре показано проведение ультразвуковых исследований. При выявлении гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с гиперпролактинемией рекомендуется проведение МРТ головного мозга [30].

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГОНАДИЗМА

В зависимости от основной причины гипогонадизма снижение функции гонад может быть постепенным и частичным. Клиническая картина, признаки и симптомы могут быть скрыты вследствие физиологической фенотипической вариабельности. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает со снижением плазменного уровня тестостерона [11, 31].

Установлено, что у мужчин с гипогонадизмом часто развиваются многие из компонентов метаболического синдрома, такие как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение регуляции обмена глюкозы и инсулинорезистентность [32, 33]. Само по себе висцеральное ожирение ассоциируется со снижением уровня тестостерона [34]. СД2 также часто наблюдается у лиц с низкими уровнями тестостерона в сочетании с другими симптомами гипогонадизма [35–38]. В связи с этим рекомендуется определять уровни тестостерона у всех мужчин с ожирением и СД2 (уровень 2б, степень А) [11]. При этом развитие у таких пациентов эректильной дисфункции является предиктором возникновения и прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца при диабете [39, 40]. Поскольку одной из основных функций эндотелия является синтез оксида азота (NO), а эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии ЭД у больных СД, ЭД рассматривается как маркер сердечно-сосудистой патологии [41]. В исследовании, посвященном изучению ЭД как фактора риска ишемической болезни сердца, было показано, что большое число пациентов с ангиографически зарегистрированной патологией коронарных артерий имеют ЭД, и что она является очевидным признаком коронарной патологии почти в 70% случаев и требует своевременного назначения лечения (уровень 1б, степень А) [42]. Кроме того, было установлено, что сам по себе низкий уровень тестостерона повышает риски смертности у мужчин с СД2 (уровень 2а, степень В) [43, 44].

6. ВЫБОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Всем пациентам с СД должны быть даны рекомендации по питанию, расширению

физической активности. Достижение целевых показателей гликемии, липидов и артериального давления является обязательным компонентом комплексного лечения пациентов с СД. Помимо этого, всем пациентам с СД должен проводиться скрининг на выявление и компенсацию осложнений, согласно существующим алгоритмам [3]. Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до *нормальных физиологических значений*. Выбор метода лечения определяется формой заболевания, факторами риска и репродуктивными планами пациента. Необходимо помнить о возможном транзиторном снижении уровня тестостерона, например, на фоне выраженной декомпенсации СД, которое должно быть исключено при тщательном клиническом обследовании и повторном измерении уровня гормонов [17, 24]. *В случаях вторичного обратимого гипогонадизма, например, у молодых людей с декомпенсацией углеводного обмена, терапия тестостероном не показана, так как физиологическое восстановление уровня тестостерона возможно при лечении основного заболевания, являющегося причиной гипогонадизма. Однако при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания возможно назначение короткодействующих препаратов тестостерона [45, 46]. В таких случаях андрогенная терапия проводится с подбором индивидуальной дозы тестостерона, что позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона, а также минимизировать риски подавления гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза [47].* В литературе не представлены исследования, демонстрирующие конкретный уровень гликированного гемоглобина, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена, и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины и при необходимости проводить лечение гипогонадизма. Тем не менее, по мнению авторов рекомендаций, у пациента с СД и гипогонадизмом (за исключением случаев гипергонадотропного гипогонадизма) при уровне гликированного гемоглобина более 8% следует сначала достичь нормализации углеводного обмена и индивидуализированных целевых значений гликемии, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма (уровень 4, степень С). Выбор данного уровня гликированного гемоглобина обусловлен тем, что при представленных показателях происходит развитие и прогрессирование большинства осложнений СД [3].

В случаях необратимого гипогонадизма выбор метода андрогенной терапии основывается на виде гипогонадизма, желании пациента, факторах риска и возможности проведения репродуктивной реабилитации [48]. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе лечения и побочных эффектах каждого метода лечения.

Поскольку при экзогенном введении тестостерона возможно подавление сперматогенеза путем отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-гонады, при репродуктивной реабилитации пациента (мужском бесплодии) следует рассматривать возможность терапии гонадотропинами (препараты хорионического гонадотропина человека, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) или антиэстрогенами, а также использование методов вспомогательных репродуктивных технологий [48, 49]. Коррекция дозы препаратов должна проводиться индивидуально. Информации о терапевтических и неблагоприятных эффектах долгосрочной терапии гонадотропинами или антиэстрогенами в настоящее время недостаточно, и этот вид лечения не может быть рекомендован для пожизненного использования [1, 2].

В случаях необратимого гипогонадизма, когда нет необходимости в сохранении репродуктивной функции, рекомендуется тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ), которая является безопасной и эффективной [1, 2, 11] (уровень 1б, степень А).

Существующие препараты отличаются по пути введения и фармакокинетическим особенностям, решение о выборе конкретного препарата должно приниматься врачом и пациентом совместно [50, 51].

На начальном этапе лечения следует отдать предпочтение препаратам короткого действия над препаратами длительного действия, особенно у пациентов с факторами риска. Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления, которые могут развиться во время терапии [51]. Используемые препараты тестостерона представлены в таблице 1.

Таблица 1. Используемые препараты тестостерона

Форма	Применение	Время оценки уровня тестостерона	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеcanoат	Внутрь; 2-6 капсул через каждые 6 часов	В любое время	Всасывается через лимфатическую систему	Вариабельность уровня тестостерона. Необходимость приема нескольких доз в течение дня с жирной пищей
Смесь эфиров тестостерона	В/м, каждые 2-4 недели	Через 2-4 недели с момента инъекции	Средняя продолжительность действия	Вариабельность уровня тестостерона, описаны супрафизиологические пики тестостерона в первые дни после инъекции. У пациентов с СД существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов
Тестостерона ундеcanoат	В/м, каждые 10-14 недель	Через 10-14 недель с момента инъекции	Редкие инъекции. Равновесная концентрация тестостерона после 3-5 инъекций	Препарат длительного действия. Нельзя быстро отменить. Описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1-2 недель после инъекции. У пациентов с СД существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов
Трансдермальный тестостерон в виде геля	Гель для ежедневного применения	Через 2-4 часа с момента нанесения геля	Равновесная концентрация тестостерона без колебаний. Можно быстро отменить	Раздражение кожи в месте применения, потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнеров или детей, находящихся в тесном контакте

В период ТЗТ рекомендуется осуществлять периодический мониторинг сывороточной концентрации тестостерона с целью минимизации побочных эффектов, связанных с лечением.

Данных об определении оптимального сывороточного уровня тестостерона на фоне заместительной терапии в настоящее время недостаточно. Мнения экспертов свидетельствуют о том, что на фоне лечения сывороточный уровень тестостерона должен восстанавливаться до средне-нормальных значений, этого обычно достаточно для нивелирования различных проявлений андрогенного дефицита (уровень 2, степень В) [11]. Следует избегать супрафизиологических значений тестостерона в крови, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующей патологией. Оптимальная схема мониторинга сывороточного уровня тестостерона зависит от используемой лекарственной формы [1, 2, 11].

7. ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕЧЕНИЯ

Необходимым и достаточным показанием к лечению является наличие гипогонадизма. Целью лечения гипогонадизма при СД является улучшение качества жизни, самочувствия, сексуальной функции, снижение жировой массы тела, улучшение показателей углеводного обмена [52].

Часто врачи неохотно предлагают терапию тестостероном, особенно мужчинам пожилого и старческого возраста (следует отметить, что какой бы то ни было большой возраст пациента сам по себе не является противопоказанием к началу терапии препаратами тестостерона, и лечение может проводиться пожизненно), в связи с потенциальным риском данного вида лечения, обычно эти сомнения связаны с возможными последствиями для тканей предстательной и грудной железы, сердечно-сосудистой системы. В табл. 2 перечислены противопоказания к терапии препаратами тестостерона.

Таблица 2. Противопоказания к терапии препаратами тестостерона

Рак предстательной железы
Рак грудной железы у мужчин
Необходимость репродуктивной реабилитации
Гематокрит >54%
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной и/или предстательной железы, терапия препаратами тестостерона противопоказана. При этом взаимосвязь между терапией тестостероном и развитием рака грудной железы не подтверждена достоверными доказательствами [53]. Терапия тестостероном также не повышает риск развития рака предстательной железы (уровень 2, степень В) [14, 54].

В настоящее время отсутствуют доказательства того, что экзогенно вводимый тестостерон увеличивает риск доброкачественной гиперплазии простаты, либо способствует ухудшению симптомов нижних мочевых путей [55, 56].

По данным мета-анализа плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований эффектов тестостерона при сердечно-сосудистой патологии с участием почти 5500 пациентов, терапия тестостероном не сопровождалась увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (уровень 1, степень А) [57].

Мета-анализ показал, что, несмотря на более высокую частоту повышенного гематокрита на фоне лечения тестостероном, ни о каких клинических неблагоприятных эффектах не сообщалось [54]. *Тем не менее, пациенты с эритроцитозом и серьезной застойной сердечной недостаточностью (класс III-IV по NYHA) относятся к группе риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому терапия препаратами тестостерона у них должна быть прекращена до момента разрешения застойной сердечной недостаточности (уровень 3, степень В) [58].*

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями и ограничением физической активности, в связи с этим при назначении лечения пациентам пожилого и особенно старческого возраста с сопутствующими заболеваниями препаратами выбора должны являться короткодействующие препараты тестостерона. Кроме того, пациенты группы сердечно-сосудистого риска должны наблюдаться особенно тщательно первые три месяца от начала терапии [51, 59].

Данные, свидетельствующие о влиянии терапии гелевыми формами тестостерона на ночное апноэ, отсутствуют. Также отсутствуют данные о том, что это лечение может приводить к дебюту или усугублению апноэ [60]. *Тем не менее, развитие гипергемоглобинемии с уровнем гемоглобина >180 г/л и/или гематокрита >54% у таких пациентов требует уменьшения используемой дозы препаратов тестостерона вплоть до отмены или изменение режима терапии (уровень 3, степень А) [1, 2, 11].*

8. БЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Тестостерон-заместительная терапия способствует развитию ряда благоприятных эффектов в отношении как нарушений половой функции, так и метаболического контроля [11]. Терапия препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом влияет на телосложение, приводя к последующему уменьшению жировой массы и увеличению безжировой массы тела (уровень 1а, степень А) [55]. При применении тестостерона было установлено снижение содержания висцерального жира, что сопровождалось уменьшением окружности талии [61, 62, 63]. Имеются также доказательства, что долгосрочная терапия препаратами тестостерона может приводить к значительному и устойчивому снижению массы тела, окружности талии и ИМТ у тучных мужчин с гипогонадизмом [64-66]. Мета-анализ показал достоверное уменьшение массы жировой ткани у пациентов с СД2 на фоне коррекции дефицита тестостерона [67]. Успешное достижение потери массы тела, как и одновременное увеличение тощей массы, положительно влияет на СД2 (уровень 2а, степень А) [68].

Тестостерон-заместительная терапия оказывала благоприятное влияние на углеводный и липидный спектр крови, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у мужчин, имеющих гипогонадизм, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска (уровень 2а, степень В) [68-70]. Установлено, что восстановление тестостерона до физиологических уровней путем назначения ТЗТ приводит к улучшению соматических и метаболических показателей у пожилых мужчин с ожирением, возрастным гипогонадизмом и нарушениями гликемии натощак [71]. Кроме того, терапия препаратами тестостерона оказывает положительное влияние на улучшение компенсации СД, что сопровождается снижением уровня гликированного гемоглобина, инсулина и повышению чувствительность к нему [72, 73, 74]. Так, в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом

плацебо-контролируемом исследовании TIMES изучались эффекты ТЗТ с использованием трансдермального геля, содержащего 2% тестостерона в отношении инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых факторов риска и других симптомов у 220 мужчин с гипогонадизмом и СД2 и/или метаболическим синдромом. Длительность наблюдения составила 12 мес. Лечение привело к снижению показателя НОМА-IR на 15,2% через 6 месяцев ($p=0,018$) и на 16,4% через 12 месяцев ($p=0,006$). У пациентов с диабетом гликемический контроль к 9-му месяцу наблюдения оказался существенно лучше в группе лечения тестостероном, чем в группе плацебо (средняя разница по уровням HbA_{1c} составила 0,446%; $p=0,035$). В подгруппе с метаболическим синдромом заместительная терапия привела к достоверно более выраженному снижению от исходных значений уровней липопротеина А, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), чем плацебо. Лечение также привело к снижению липопротеина А во всей выборке. Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снизился от исходных значений в значительно большей степени на терапии тестостероном, чем на плацебо во всех группах наблюдений. Между группами не наблюдалось значимых различий по частоте нежелательных явлений, большинство из них были легкими или умеренными. Таким образом, трансдермальная терапия тестостероном оказала благоприятные эффекты в отношении инсулинорезистентности и дислипидемии (уровень 1б, степень А) [74].

В других клинических исследованиях также продемонстрировано достоверное снижение уровней глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, триглицеридов [5, 67]. В мета-анализ были включены только рандомизированные контролируемые исследования. Было выявлено 5 таких исследований, посвященных изучению метаболизма глюкозы, липидов и содержанию жировой ткани, в которых участвовал 351 человек, при средней продолжительности наблюдения в 6,5 месяца. По результатам мета-анализа, основанного на извлекаемых данных, оказалось, что применение тестостерона приводило к снижению концентраций глюкозы в плазме натощак (средняя разница составила $-1,10$; 95% доверительный интервал (ДИ) (от $-1,88$ до $-0,31$)), инсулина сыворотки натощак (средняя разница составила $-2,73$; 95% ДИ (от $-3,62$ до $-1,84$)), HbA_{1c} % (средняя разница составила $-0,87$; 95% ДИ (от $-1,32$ до $-0,42$)) и триглицеридов (средняя разница составила $-0,35$; 95% ДИ (от $-0,62$ до $-0,07$)). По прочим исходам значимых различий между группами тестостерона и контрольными группами не наблюдалось. В заключение сделан вывод о том, что ТЗТ может улучшать гликемический контроль и снижать уровни триглицеридов у мужчин с гипогонадизмом при наличии СД2 (уровень 1а, степень А) [5]. Однако учитывая ограниченное число участников, а также факторы, ограничивающие возможности интерпретации мета-анализа, можно говорить о необходимости проведения дополнительных крупных исследований, которые позволили бы рассмотреть вопрос о метаболических эффектах ТЗТ и ее долгосрочных эффектах в отношении мужчин с гипогонадизмом при наличии СД. Результаты нескольких ретроспективных исследований показали, что назначение препаратов тестостерона мужчинам с СД2 и дефицитом тестостерона приводит к уменьшению смертности пациентов (уровень 3, степень В) [43, 44, 75].

Таким образом, у мужчин с гипогонадизмом ТЗТ оказывает благоприятное влияние на снижение жировой массы тела, улучшение гликемического и липидного профиля, однако не следует рассматривать эту терапию как основное средство коррекции ожирения, СД и сердечно-сосудистых заболеваний.

В большинстве ретроспективных исследований был зафиксирован благоприятный эффект в отношении либидо, эрекции и эякуляции (уровень 2а, степень А) [76, 77]. Международное многоцентровое проспективное исследование с участием 1493 мужчин показало, что ТЗТ достоверно улучшает либидо, эректильную функцию и ответ на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа, часто используемых при лечении ЭД на фоне СД [18, 78, 79]. Следует отметить, что при СД наряду с гипогонадизмом причинами ЭД являются нейропатия и васкулопатия, а снижение либидо может быть психогенным [18]. Эти причины следует учитывать при назначении и оценке эффективности терапии препаратами тестостерона (уровень 2а, степень В).

Таким образом, андрогенная терапия абсолютно рекомендуется пациентам с гипогонадизмом и СД.

9. МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕСТОСТЕРОН-

ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

Обязательной частью каждого визита к врачу должен быть тщательный мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона и маркеров безопасности лечения [1, 2, 11].

Положительная динамика признаков и симптомов гипогонадизма со стороны разных систем и органов происходит в разное время. Для динамической оценки клинических симптомов и качества жизни, а также для оценки эффективности проводимого лечения, возможно использовать вопросники симптомов андрогенного дефицита (например, AMS) [1,2,11]. Влияние лечения тестостероном на интерес к сексуальной жизни может проявляться уже через 3 недели лечения, стойкий эффект (фаза плато) достигается на 6-й неделе. Для положительной динамики эректильной и эякуляторной функции может потребоваться до 6 месяцев; остеопороза, мышечной силы – до года, влияние на углеводный обмен становится очевидным спустя 3-12 месяцев [55].

Пациентам, получающим препараты тестостерона, показано периодическое гематологическое обследование (до назначения лечения, затем через 3, 6 и 12 месяцев терапии, далее ежегодно) [55]. Следует иметь в виду, что изолированное повышение гематокрита может быть следствием недостаточного потребления жидкости. Только при повторных значениях гематокрита >54% и/или гемоглобина >180 г/л следует проводить коррекцию терапии [80]. В случаях использования трансдермальной формы тестостерона, снижения дозы препарата в подавляющем большинстве случаев является достаточным, в случаях использования инъекционных форм, показана либо их замена на трансдермальную форму, либо отмена с дальнейшей оценкой уровня гемоглобина и гематокрита через 3 мес, за которые происходит их нормализация (уровень 4, степень С) [11,81].

Состояние предстательной железы должно оцениваться путем исследования простаты и по показателю простатспецифического антигена (ПСА) (у мужчин старше 35 лет) до начала лечения тестостероном [58]. Контроль уровня ПСА должен выполняться спустя 3, 6 и 12 месяцев, а в последующем – ежегодно (уровень 2, степень В). Во время лечения применять дополнительные методы исследования предстательной железы (биопсия) следует при выявлении новых пальпируемых образований в простате при пальцевом ректальном исследовании или при вызывающем беспокойство повышении уровня ПСА (на 1 нг/мл от исходного значения) (уровень 2b, степень А) [82]. При отрицательных результатах биопсии простаты может проводиться терапия тестостероном (уровень 2a, степень В).

Терапия тестостероном не является показанием для рутинного скринингового исследования на предмет выявления потенциальных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [54]. Мужчины, имеющие сердечно-сосудистые заболевания, до начала лечения должны быть обследованы кардиологом, а в период терапии должен проводиться тщательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы [59]. В крупном наблюдательном исследовании было установлено, что терапия тестостероном даже сопровождалась уменьшением вероятности развития инфаркта миокарда у мужчин, относящихся к категории наиболее высокого риска (уровень 1b, степень А) [83].

Таким образом, ответ на лечение должен оцениваться спустя 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения, а в последующем – ежегодно (табл. 3)

Таблица 3. Мониторинг безопасности при тестостерон-заместительной терапии

Исследуемые показатели	Исходно	3–6 мес	12 мес	Последующий периодический скрининг
Тестостерон	+	+	+	6–12 мес
ЛГ	+			
Гематокрит/гемоглобин	+	+	+	6–12 мес
ПСА	+	+	+	6–12 мес
ПРИ	+	+	+	12 мес

Примечания: ПРИ – пальцевое ректальное исследование; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ПСА – простатспецифический антиген.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Проект рекомендаций был разработан без какой-либо финансовой поддержки. Внешние источники финансирования и поддержки отсутствовали. Гонорары или другие компенсации не выплачивались.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все члены рабочей группы, занимавшейся разработкой и рецензированием проекта рекомендаций по диагностике и лечению гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом, декларируют полное отсутствие конфликта интересов. Авторы несут ответственность за содержание и написание данной статьи.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

И.И. Дедов – разработка концепции рекомендаций, редактирование текста; Г.А. Мельниченко – разработка концепции рекомендаций, редактирование текста; М.В. Шестакова – разработка концепции рекомендаций, редактирование текста; Р.В. Роживанов – сбор научного материала, написание текста рекомендаций; А.Л. Терехова – сбор научного материала; А.В. Зилов – сбор научного материала; Д. О. Ладыгина – сбор научного материала; Д. Г. Курбатов – сбор научного материала, редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ [REFERENCES]

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Проект. // Проблемы эндокринологии, 2015 - №5.- 61(5):60-71
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. // Проблемы эндокринологии, 2016 - №6.- 62(6):78-80.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017. ISBN 978-5-91487-090-1 DOI: 10.14341/DM20171S8
4. Trinick TR, Feneley MR, Welford H, Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. *The Aging Male*. 2015;14(1):10-15. doi: 10.3109/13685538.2010.511325.
5. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Li H, Wang KJ. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2013 Dec 16. doi: 10.4103/1008-682X.122346.
6. Ding E.L., Song Y., Mafk V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*, 2006.- Vol.295 (11).-p.1288-99.
7. Endocrine Society. "Previously Unrecognized Testosterone Deficiency Common In Men With Type 1 Diabetes." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 27 March 2008. <www.sciencedaily.com/releases/2008/03/080326202018.htm>.
8. 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.
9. Agarwal PK, Singh P, Chowdhury S, Sharma SK, Majumdar A, Shah P, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus // *Indian J Endocr Metab* 2017;21:64-70. DOI: 10.4103/2230-8210.196008.
10. Beatrice A, Dutta D, Kumar M, Siddegowda K, Sinha S, Ray S, Chowdhury S. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 481–486. DOI <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>).
11. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017. ISBN 978-90-79754-91-5.
12. Rosner W, Vesper H. Toward Excellence in Testosterone Testing: A Consensus

- Statement. *J Clin Endocr Metab.* 2010;95(10):4542-4548. doi: 10.1210/jc.2010-1314.
13. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference Ranges for Testosterone in Men Generated Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in a Community-Based Sample of Healthy Nonobese Young Men in the Framingham Heart Study and Applied to Three Geographically Distinct Cohorts. *J Clin Endocr Metab.* 2011;96(8):2430-2439. doi: 10.1210/jc.2010-3012.
 14. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
 15. Lejeune H, Huyghe É, Droupy S. Diminution du désir sexuel et déficit en testostérone chez l'homme. *Prog Urol.* 2013;23(9):621-628. doi: 10.1016/j.purol.2013.01.019.
 16. Lunenfeld B, Arver S, Moncada I, et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care. *The Aging Male.* 2015;15(4):187-197. doi: 10.3109/13685538.2012.729110.
 17. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, Chen KC, Wang CY, Hsieh JT, Yu HJ, Liu SP. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men // *J Sex Med.* 2015 Feb;12(2):389-97. doi: 10.1111/jsm.12777.
 18. Курбатов Д.Г., Дубский С.А., Роживанов Р.В., Лепетухин А.Е., Шварц Я.Г. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете / в кн. Сахарный диабет и репродуктивная система // под ред. академика РАН Дедова И. И., члена-корреспондента РАН Шестаковой М. В. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство».-2016.-С. 135-148.
 19. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(1):104-120. doi: 10.3275/8061.
 20. Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology.* 2011;166(1):77-85. doi: 10.1530/eje-11-0743.
 21. Khara M, Bhattacharya RK, Blick G, et al. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRiUS). *The Aging Male.* 2015;15(1):14-21. doi: 10.3109/13685538.2011.606513.
 22. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JAH. Opioid induced hypogonadism. *BMJ.* 2010;341(aug31 1):c4462-c4462. doi: 10.1136/bmj.c4462.
 23. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;25(2):221-238. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.013.
 24. Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):14-22.
 25. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocr Metab.* 1999;84(10):3666-3672. doi: 10.1210/jcem.84.10.6079.
 26. Tajar A, McBeth J, Lee DM, et al. Elevated levels of gonadotrophins but not sex steroids are associated with musculoskeletal pain in middle-aged and older European men. *Pain.* 2011;152(7):1495-1501. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.048.
 27. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FC, EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr; 95(4):1810-8.
 28. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):28-31.
 29. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *J Clin Endocr Metab.*

2012;97(5):1554-1562. doi: 10.1210/jc.2011-3020.

30. Rastrelli G., Corona G., Tarocchi M., Mannucci E., Maggi M. How to define hypogonadism? Result from a population of men consulting for sexual dysfunction // *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(4):473-484.
31. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(11):4335-4343. doi: 10.1210/jc.2006-0401.
32. Tan WS, Ng CJ, Khoo EM, et al. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study). *Aging Male* 2011;14:231–6.
33. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, et al. Is low Testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology* 2013;82:814–19.
34. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1396-1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184.
35. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911–17.
36. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al.; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1508–16.
37. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, Corona G, Onat A, Maggio M, Bouchard C, Tong PC, Chen RY, Akishita M, Gietema JA, Gannagé-Yared MH, Undén AL, Hautanen A, Goncharov NP, Kumanov P, Chubb SA, Almeida OP, Wittchen HU, Klotzsch J, Wallaschofski H, Völzke H, Kauhanen J, Salonen JT, Ferrucci L, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. // *PLoS One*. 2014; 9(7):e100409.
38. Cheung KKT, Luk AOY, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015; 6(2):112-123. doi: 10.1111/jdi.12288.
39. Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N. et al Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes.// *Diabetes Care*.- 2003.-Vol. 26.-P.1869–1873.
40. Kloner R.A., Mullin S.H., Shook T., et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? // *J Urol*.- 2003.- Vol.170, N.2. Pt 2.-S.46-50.
41. Sullivan M.E., Thompson C.S., Dashwood M.R., Khan M.A., Jeremy J.Y., Morgan R.J. et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? // *Cardiovasc Res*.- 1999.-Vol. 43,N.3.-P.658-665.
42. Montorsi F., Briganti A., Salonia A., et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. // *Eur Urol*.- 2003.-Vol.44, N.3.-P.360-364.
43. Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. // *Eur. J. Endocrinol*, 2013;169(6):725-33. doi:10.1530/EJE-13-0321.
44. Hackett G, Heald AH, Sinclair A, Jones PW, Strange RC, Ramachandran S. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins // *Int J Clin Pract*. 2016 Mar; 70(3):244-53. doi: 10.1111/ijcp.12779.
45. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин. // *Ожирение и метаболизм*. - 2009. – Т. 6. - №4 – С. 38-41. [Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Parfenova NS, Savel'eva LV. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu ozhireniyai

- metabolicheskogo sindroma u muzhchin. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):38-41. (in Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4877.
46. Роживанов Р.В. Эффективная терапия и ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии / в кн. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок // под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г. А. Москва, 2013.- с. 615-625. [Rozhivanov RV. *Effective therapy and errors in treatment of endocrine disorders in andrology*. In: Dedov II, Melnichenko GA, (eds.). *Endocrinology. Pharmacotherapy without errors*. Moscow; 2013. P. 615-625. (in Russ.)]
 47. Pechersky A. Features of diagnostics and treatment of partial androgen deficiency of aging men. *Cent European J Urol*. 2014;67:397-404. doi: 10.5173/cej.2014.04.art16.
 48. Роживанов Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин / В кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. / под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г.А. Второе издание, исправленное и дополненное. - Москва, 2013.- с. 754-775. [Rozhivanov RV. *Endocrine disorders of sexual function in men*. In: Dedov II, Mel'nochenko GA, (eds.). *Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders*. 2nd ed. Moscow; 2013. s. 754-775. (in Russ.)]
 49. Kim ED, McCullough A, Kaminetsky J. Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement // *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):677-85. doi: 10.1111/bju.13337.
 50. Moon DG, Park MG, Lee SW, et al. The Efficacy and Safety of Testosterone Undecanoate (Nebido®) in Testosterone Deficiency Syndrome in Korean: A Multicenter Prospective Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(6):2253-2260. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01765.x.
 51. Basaria S, Lakshman KM. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412. doi: 10.2147/cia.s4466.
 52. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., Arver S., Kalinchenko S., Tishova Y., Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // *Aging Male*, 2015 Early Online: 1–11 DOI: 10.3109/13685538.2015.1004049.
 53. Medras M, Filus A, Jozkow P, et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;96(3):263-265. doi: 10.1007/s10549-005-9074-y.
 54. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2560-2575. doi: 10.1210/jc.2009-2575.
 55. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5):675-685. doi: 10.1530/eje-11-0221.
 56. Pearl JA, Berhanu D, Francois N, et al. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2013;190(5):1828-1833. doi: 10.1016/j.juro.2013.05.111.
 57. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1327-1351. doi: 10.1517/14740338.2014.950653.
 58. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse Events Associated With Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005;60(11):1451-1457. doi: 10.1093/gerona/60.11.1451.
 59. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109-122. doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
 60. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real

- connection? *J Sex Med.* 2007;4(5):1241-1246. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00553.x.
61. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An Exploratory Study of the Effects of 12 Month Administration of the Novel Long-Acting Testosterone Undecanoate on Measures of Sexual Function and the Metabolic Syndrome. *Syst Biol Reprod Med.* 2007;53(6):353-357. doi: 10.1080/01485010701730880.
 62. Haider A, Gooren LJG, Padungtod P, Saad F. Improvement of the Metabolic Syndrome and of Non-alcoholic Liver Steatosis upon Treatment of Hypogonadal Elderly Men with Parenteral Testosterone Undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;118(03):167-171. doi: 10.1055/s-0029-1202774.
 63. Haider A, Saad F, Doros G, Gooren L Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: an observational study // *Obes Res Clin Pract.* 2014 Jul-Aug; 8(4):e339-49. doi: 10.1016/j.orcp.2013.10.005.
 64. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1975–81.
 65. Yassin AA, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obesity* 2013;3:73–83.
 66. Francomano D, Ilacqua A, Bruzziches R, et al. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. *Urology* 2014;83:167–74.
 67. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study // *Int J Androl.* 2011 Dec;34(6 Pt 1):528-40. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01117.x.
 68. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabesity": results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:683515. doi: 10.1155/2014/683515.
 69. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):899-906. doi: 10.1530/eje.1.02166.
 70. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-months, randomized double blind placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010;7:3495–503.
 71. Strollo F, Strollo G, More M, et al. Low-intermediate dose testosterone replacement therapy by different pharmaceutical preparations improves frailty score in elderly hypogonadal hyperglycaemic patients. *Aging Male* 2013;16:33–7.
 72. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009;30:726–33.
 73. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Blast Study Group. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract* 2014;68:203–15.
 74. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, Morales AM, Volterrani M, Yellowlees A, Howell JD, Channer KS Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*, 2011, 34(4):828-37.
 75. Wallis CJ, Lo K, Lee Y, Krakowsky Y, Garbens A, Satkunasivam R, Herschorn S, Kodama RT, Cheung P, Narod SA, Nam RK. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jun;4(6):498-506. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00112-1. Epub 2016 May 7. PMID: 27165609.

76. Moon du G, Park MG, Lee SW, et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido((R))) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med.* 2010;7(6):2253-2260. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01765.x.
77. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010;7(7):2572-2582. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x.
78. Aversa A, Francomano D, Lenzi A. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Apr;16(5):625-8. doi: 10.1517/14656566.2015.1011124. Epub 2015 Feb 3.
79. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med.* 2013;10(2):579-588. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02853.x.
80. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130(2):174-195. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x.
81. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Гематологические и урологические аспекты безопасности заместительной андрогенной терапии препаратом тестостерона ундеканата пролонгированного действия у пациентов с гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии. - 2009. - № 6, том 55.- с. 31-35.
82. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350(5):482-492. doi: 10.1056/NEJMra022251.
83. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother.* 2014;48(9):1138-1144. doi: 10.1177/1060028014539918.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Автор, ответственный за переписку:

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [**Roman V. Rozhivanov**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8 (903) 241-28-02; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; **eLibrary SPIN**: 8052-3310; **e-mail**: rrozhivanov@mail.ru.

Соавторы:

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [**Ivan I. Dedov**, MD, PhD, Professor]; телефон: 8 (495) 500-00-90; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; **eLibrary SPIN**: 5873-2280; **e-mail**: endocrin@endocrincentr.ru.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Galina A. Mel'nichenko**, MD, PhD, Professor]; телефон: 8 (495) 500-00-90; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; **eLibrary SPIN**: 8615-0038; **e-mail**: teofrast2000@mail.ru.

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor]; телефон: 8 (495) 500-00-90; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; **eLibrary SPIN**: 7584-7015; **e-mail**: shestakova.mv@gmail.com.

Терехова Анна Леонтьевна, к.м.н. [**Anna L. Terehova**, MD, PhD]; телефон: +7 (926) 268-85-23; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-1232-3099>; **eLibrary SPIN**: 4485-4634; **e-mail**: terekhova@mail.ru.

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н. [**Alexey V. Zilov**, MD, PhD]; телефон: +7 (903) 718-00-50; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; **eLibrary SPIN**: 8575-1247; **e-mail**: azilov@hotmail.com.

Ладыгина Дарья Олеговна, к.м.н. [**Daria O. Ladygina**, MD, PhD]; телефон: +7 (495) 530-03-14; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0001-6418-7066>; **eLibrary SPIN**: 7958-9435; **e-mail**: ladygina.do@gmail.com.

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., профессор [**Dmitriy G. Kurbatov**, MD, PhD, Professor]; телефон: 8 (495) 500-00-90; **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-5660-6760>; **eLibrary SPIN**: 3675-0978; **e-mail**: kurbatov.d@mail.ru.