

Возрастной дефицит андрогенов — на пике противоречий

Д.м.н. А.Ю. Бабенко

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Дефицит андрогенов с возрастом и при метаболических проблемах (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, другие сопутствующие заболевания) рассматривается во многих рекомендациях и публикациях. В то же время вопрос о целесообразности лечения дефицита тестостерона в этих ситуациях остается крайне дискуссионным. Ведущие эндокринологические сообщества расходятся во взглядах на этот вопрос по нескольким ключевым позициям. В статье рассмотрены спорные вопросы целесообразности коррекции и поддержания оптимального уровня тестостерона у мужчин.

Поддержание оптимально безопасного, с учетом возраста, уровня тестостерона при его клинически значимом дефиците у мужчин может быть полезно как с точки зрения улучшения качества жизни, так и для улучшения метаболического здоровья, снижения риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Адекватный контроль уровня тестостерона (каждые 3 мес.), простатического специфического антигена, гематокрита, объема простаты необходим для обеспечения безопасности терапии дефицита тестостерона. Трансдермальная форма тестостерона в виде геля имеет хороший профиль сердечно-сосудистой безопасности, что объясняется более оптимальными, без резких колебаний уровнями тестостерона при применении этого препарата.

Ключевые слова: оптимальный уровень тестостерона, мужской гипогонадизм, дефицит тестостерона, тестостерон-заместительная терапия, трансдермальный гель.

Для цитирования: Бабенко А.Ю. Возрастной дефицит андрогенов — на пике противоречий. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):92–95.

ABSTRACT

Age-related androgen deficiency: at the peak of controversy
A.Yu. Babenko

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

Androgen deficiency associated with ageing or metabolic disorders (i.e., obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes etc.) is addressed in many guidelines and papers. However, it is still controversial whether or not testosterone deficiency should be treated in these patients. Leading endocrinological societies disagree in several important points. This paper discusses disputable issues on the treatment and maintenance of optimal testosterone levels in men.

The maintenance of optimal and safe (considering age) testosterone levels in male patients with clinically relevant testosterone deficiency is beneficial in terms of improving the quality of life and metabolic health by reducing the risks of cardiovascular events and death. Regular (i.e., every 3 months) measurements of testosterone levels and safety tests (i.e., PSA levels, hematocrit, prostate volume) are required to provide safe treatment. Testosterone transdermal gel is characterized by good cardiovascular safety profile resulting from optimal (without drastic fluctuations) testosterone levels when using this medication.

Keywords: optimal testosterone levels, male hypogonadism, testosterone deficiency, testosterone replacement therapy, transdermal gel.

For citation: Babenko A.Yu. Age-related androgen deficiency: at the peak of controversy. RMJ. Medical Review. 2019;10(II):92–95.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КОРРЕКЦИИ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН: ЗА И ПРОТИВ

В современной клинической практике почти все международные ассоциации (Endocrine Society of Australia, ESA — Эндокринологическое общество Австралии [1], US Endocrine Society, ES — Американское общество эндокринологов [2], Российская ассоциация эндокринологов, РАЭ [3], Международное общество изучения стареющих мужчин [4] и многие другие), издающие рекомендации, посвященные коррекции дефицита тестостерона у мужчин, сходятся в том, что у мужчин с интактной гонадной осью могут быть низкие концентрации тестостерона. В нашу жизнь прочно вошли понятия возрастного дефицита андрогенов и дефицита андрогенов при метаболических проблемах (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа,

другие сопутствующие заболевания), эти проблемы рассматриваются в отдельных рекомендациях и публикациях [3–5]. В то же время вопрос о целесообразности лечения дефицита тестостерона в этих ситуациях остается нерешенным. Ведущие эндокринологические сообщества расходятся во взглядах на этот вопрос по нескольким ключевым позициям. ES предлагает выделять в классификации возрастной гипогонадизм и функциональный (ожирение, сопутствующие медицинские патологии) гипогонадизм, рассматривая эти состояния как цель для терапии, если врач и пациент приходят к общему решению о целесообразности ее проведения. Обоснованием такой позиции является тот факт, что хотя у пожилых мужчин снижение уровня тестостерона и секс-стероид-связывающего глобулина закономерно, но его выраженность очень вариабельна

и у большинства мужчин снижается лишь близко к нижнему пределу диапазона молодых здоровых мужчин, а у небольшой части (1–2%) опускается существенно ниже этого диапазона [6] и сопровождается развитием симптомов, характерных для гипогонадизма. В то же время у мужчин, сохраняющих хорошее здоровье в старости, уровень тестостерона остается более стабильным [7].

ESA не считает эти состояния основанием для заместительной терапии тестостероном, полагая, что при функциональном гипогонадизме целью должна быть та патология, которая вызвала снижение уровня тестостерона, и не рассматривает возрастной дефицит как патологию. Гипердиагностика возрастного андрогенного дефицита является следствием того, что средний уровень тестостерона у возрастных эугонадных мужчин, не имеющих никаких жалоб, указывающих на дефицит тестостерона, гораздо ниже, чем у более молодых мужчин. Это утверждение основано на результатах Балтиморского исследования старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging) [8], в ходе которого был оценен уровень тестостерона у мужчин разных возрастных групп и установлено, что у мужчин в возрасте 30–49 лет он находится в пределах 23 нмоль/л, в возрастной группе 50–79 лет не превышает 17 нмоль/л, а у мужчин старше 80 лет — и вовсе ниже 15 нмоль/л. Было предложено установить возрастзависимый референсный интервал для мужчин 21–35 лет в диапазоне 10,4–30,1 нмоль/л [9] и для очень здоровых мужчин в возрасте 70–89 лет в диапазоне 6,4–25,7 нмоль/л [7, 10]. Более того, в проведенном в Австралии в 2001–2010 гг. исследовании HIMS, включавшем возрастных мужчин (средний возраст 70–89 лет), было показано, что самая высокая смертность в этой возрастной группе была при самых низких значениях уровня тестостерона (0,25–9,82 нмоль/л), а следующая по риску смерти оказалась группа с самым высоким уровнем тестостерона (15,79–46,5 нмоль/л). Самый же низкий риск смерти отмечен при уровне тестостерона 12,56–15,75 нмоль/л [11].

Таким образом, обе позиции имеют под собой существенные основания. Вместе с тем представленные данные все же в большей степени поддерживают позицию авторов, считающих уровень тестостерона ниже 8 нмоль/л патологическим для большинства пожилых мужчин. Это прежде всего связано с тем, что такой уровень ассоциирован с высоким риском смерти и поддержание уровня тестостерона у стареющих мужчин в диапазоне 12–15 нмоль/л может минимизировать у них риск смерти и улучшить состояние здоровья.

Корреляция гипогонадизма с другими патологиями

В пользу того, что поддержание оптимального уровня тестостерона у мужчин любого возраста позволяет улучшить состояние здоровья по целому ряду позиций, указывает большое количество исследований. В частности, не вызывает сомнений прочная и последовательная ассоциация между ожирением и низким уровнем тестостерона у мужчин всех возрастов [12–15]. Терапия тестостероном приводит к улучшению композиции тела, способствуя увеличению количества мышечной и сокращению жировой массы [16]. Между тем снижение массы тела путем изменения характера питания и образа жизни положительно влияет на уровень тестостерона, поэтому терапия тестостероном у людей с ожирением и метаболическим синдромом может быть рекомендована только как вспомогательная мера.

Низкий уровень тестостерона (ниже 10 нмоль/л) был ассоциирован с повышением риска депрессии ($p < 0,001$) [17]. В исследовании M. Zizmann et al. [18] продемонстрировано, что уровень тестостерона ниже 12 нмоль/л ассоциирован со снижением плотности костной ткани у мужчин пожилого возраста в большей степени, чем у молодых. Заместительная терапия тестостероном при его низком уровне обеспечивала повышение плотности кости при любом генезе дефицита, как при гипергонадотропном гипогонадизме (синдром Клайнфельтера) или гипогонадотропном гипогонадизме, так и при возрастном дефиците. Кроме того, более выраженное снижение плотности кости сопровождалось лучшим ответом на тестостерон-заместительную терапию (ТЗТ). В исследовании, включившем 788 мужчин в возрасте от 65 лет и старше с уровнем тестостерона $< 9,54$ нмоль/л, терапия тестостероном в течение 12 мес. и более привела к улучшению большинства аспектов половой функции пропорционально увеличению уровня тестостерона, в наибольшей степени — к улучшению настроения и симптомов депрессии [19, 20].

Не следует забывать о том, что пожилой возраст ассоциирован и с более высокой частотой развития ряда заболеваний, характеризующихся гипогонадизмом, в частности аденом гипофиза. ES рекомендует выполнить оценку гонадотропинов, пролактина и визуализацию гипоталамо-гипофизарной области, если клинические проявления гипогонадизма существенны, а уровень общего тестостерона $< 5,2$ нмоль/л [1].

Также следует отметить, что пожилые пациенты характеризуются значительно более высокой распространенностью целого ряда заболеваний, которые сами по себе могут быть ассоциированы с низким уровнем тестостерона (метаболический синдром [21, 22], сахарный диабет 2 типа [14, 23], печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, терминальная стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4]. Функциональный гипогонадизм носит обратимый характер и может разрешиться при излечении причинной патологии [3, 4]. Этот факт признает как ES, так и ESA. Следует понимать, что низкий уровень тестостерона в этих случаях является скорее индикатором общего ухудшения здоровья, чем признаком ухудшения функции гонадной системы, а следовательно, к вопросу ТЗТ в этих случаях следует подходить с большой осторожностью. В частности, назначение ТЗТ пациентам с ХСН противопоказано [3, 4], несмотря на то, что большое количество исследований продемонстрировало улучшение сердечного индекса [24], толерантности к нагрузке [25]. В настоящее время эффекты ТЗТ у этих пациентов мало изучены и не подтверждены в РКИ.

Патогенетические аспекты гипогонадизма у мужчин

Возвращаясь к вопросу о целесообразности ТЗТ и оптимальном уровне тестостерона у пожилых мужчин, следует отметить, что приведенные исследования свидетельствуют о пересечении уровня тестостерона у мужчин, имеющих и не имеющих симптомы гипогонадизма. Как отмечено выше, у части пожилых мужчин, не имеющих никаких жалоб, подозрительных на гипогонадизм, уровень тестостерона достигал значения ниже 8 нмоль/л — 6,4 нмоль/л [10]. Те или иные симптомы отмечаются при разных уровнях тестостерона: снижение либидо и настроения часть мужчин отмеча-

ют уже при уровне тестостерона 15 нмоль/л [17]. Это может свидетельствовать о наличии других факторов, влияющих на эффекты тестостерона, в частности о полиморфизме чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону. В исследовании [26] показано, что в рецепторе андрогенов есть полиморфный участок CAG, который может повторяться от 9 до 37 раз, и их количество модулирует чувствительность андрогеновых рецепторов — чем больше повторов, тем ниже чувствительность рецептора. В пользу существенной роли этого фактора свидетельствуют результаты исследования, проведенного G. Schneider et al. [27], в котором изучена взаимосвязь уровня тестостерона и выраженности симптомов депрессии у пациентов с различными вариантами структуры андрогеновых рецепторов. При этом самая высокая частота депрессии (75–80%) отмечалась у пациентов с уровнем тестостерона 10–12 нмоль/л и самым большим числом повторов CAG в структуре андрогенового рецептора (больше 24), а самая низкая (около 15%) — в группе пациентов с уровнем тестостерона выше 12 нмоль/л и минимальным числом повторов CAG (меньше 19). В исследовании M. Zitzman et al. [28] аналогичная зависимость обнаружена для плотности костной ткани. У мужчин 50–60 лет минеральная плотность костной ткани (МПК) при числе повторов CAG 15–17 была значимо выше по сравнению с МПК у пациентов с числом повторов CAG в структуре андрогенового рецептора 22–26 как в поясничном отделе позвоночника ($p=0,02$), так и в шейке бедра ($p=0,05$).

Для пожилых пациентов чрезвычайно важна продемонстрированная еще в одном исследовании M. Zitzman et al. [29] взаимосвязь числа повторов CAG в структуре андрогеновых рецепторов с динамикой объема простаты на терапии препаратами тестостерона. Пожилые пациенты подвержены самому высокому риску развития неблагоприятных эффектов со стороны простаты — как доброкачественной гиперплазии с обструкцией мочевыводящих путей, так и прогрессии рака простаты. Не меньшую важность с позиции безопасности имеет связь числа повторов CAG в структуре андрогеновых рецепторов с изменением гематокрита на терапии препаратами тестостерона: при самом малом числе повторов отмечалось максимальное повышение гематокрита ($p=0,005$) [30]. Этот параметр вошел в число наиболее значимых для критического повышения гематокрита факторов, причем два других — это высокий ИМТ ($p=0,003$) и пожилой возраст ($p=0,04$), а следовательно, пожилые пациенты с метаболическим синдромом подвержены самому высокому риску критического повышения гематокрита.

КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЗТ

Оценка полиморфных вариантов андрогеновых рецепторов с разной чувствительностью нерентабельна, и оптимальным остается используемый в настоящее время подход: принимать решение о начале терапии тестостероном, основываясь на выраженности клинических проявлений. Отсутствие клиники даже при уровне тестостерона ниже 8 нмоль/л у пожилого мужчины свидетельствует об отсутствии показаний для терапии. В то же время при наличии выраженных клинических проявлений при уровне тестостерона в диапазоне 8–12 нмоль/л терапия может и должна обсуждаться. При этом следует принимать во внимание те проявления, которые однозначно связаны с дефицитом тестостерона, например снижение либидо. Эректильная дис-

функция далеко не всегда является следствием дефицита тестостерона и требует тщательного анализа ситуации при принятии решения о старте терапии.

Учитывая наличие существенной доказательной базы, подтверждающей пользу ТЗТ у пожилых мужчин с симптоматическим снижением уровня тестостерона ниже 8 нмоль/л, такая терапия является оправданной. Именно такую позицию занимает ES, указывая, что ТЗТ не должна носить рутинный характер у пожилых мужчин, но если мужчина старше 65 лет имеет симптомы, однозначно свидетельствующие о дефиците тестостерона (такие как низкое либидо или необъяснимая иначе анемия) и последовательно и недвусмысленно низкую концентрацию тестостерона рано утром натощак, то терапия тестостероном может быть ему предложена на индивидуализированной основе после обсуждения потенциальных рисков и преимуществ [2].

В качестве доказательств сказанного можно привести результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования C. Wang et al. [31], в котором было изучено действие геля тестостерона на физическую и эмоциональную активность у мужчин старше 65 лет с коморбидными состояниями (из 790 участников у 62,9% было ожирение, у 71,6% — гипертония и у 14,7% — инфаркт миокарда в анамнезе). Сексуальная функция была оценена на основании опросника PDQ-Q4 и увеличилась значимо больше у пациентов, получавших гель тестостерона, чем у пациентов, получавших плацебо (ОР 0,62; $p<0,001$). При этом эффект прямо зависел от уровня тестостерона ($p<0,001$). Аналогичные данные получены при использовании опросника сексуального желания DISF-M-II (ОР 2,93; $p<0,001$) и эректильной функции IIEF (ОР 2,64; $p<0,001$). При оценке физической активности значимого преобладания числа мужчин, улучшивших результат в тесте 6-минутной ходьбы, не было ($p=0,20$). Однако мужчины, получавшие гель тестостерона, достигли лучших результатов — отмечено существенное отличие от исходного количества баллов по опроснику PF-10 (среднее различие 2,75 пункта; $p=0,03$). Переносимость нагрузок оценивалась по опросникам FACIT и SF-36, и если по первому из них различия слегка не достигли достоверности в пользу тестостерона ($p=0,06$), то по второму различия в пользу тестостерона оказались значимыми ($p=0,03$). Таким образом, в целом результаты исследования продемонстрировали хотя и умеренные, но заметные преимущества восполнения дефицита тестостерона у пожилых мужчин. Подобные данные получены и в исследовании G. Brock et al. [32]. При этом разумной и аргументированной представляется рекомендация ESA поддерживать уровень тестостерона при терапии в более низком диапазоне, чем у молодых мужчин, в пределах 12,5–15,0 нмоль/л.

В РФ выбор препаратов тестостерона ограничен следующими формами: внутримышечно вводимые эфиры тестостерона и их смеси (энантат, пропионат тестостерона, смеси эфиров), пролонгированная форма для внутримышечного введения (ундеканоат тестостерона в касторовом масле), пероральные препараты эфиров тестостерона (ундеканоат тестостерона) и трансдермальная форма — 1% спиртовой гель тестостерона [3]. Оптимальным вариантом терапии для возрастных пациентов, несомненно, является терапия трансдермальной формой тестостерона. Трансдермальные формы позволяют достичь нормальных физиологических концентраций тестостерона более чем у 75% пациентов [33, 34]. Достоинством этого варианта терапии является удобство и простота использования,

а самое главное — наилучший профиль безопасности и индивидуальный подбор дозы с возможностью быстрого ее изменения [35]. Последний фактор имеет решающее значение в ситуации, когда необходимо поддерживать уровень тестостерона в узком целевом диапазоне. Регулирование дозы важно еще и потому, что трансдермальное поглощение варьирует в зависимости от свойств кожи у разных людей и может измениться у одного человека со временем [36]. В аспекте безопасности некоторое неудобство создает необходимость осторожности, чтобы при общении с другими людьми не перенести гель на их кожу (особенно женщин и детей) [33]. Но наибольшее значение имеет более высокая кардиобезопасность геля по сравнению с парентеральными формами, что было продемонстрировано в исследовании L.J. Bradley et al. [37]. В этом исследовании был сопоставлен риск различных сердечно-сосудистых событий и смерти, и по всем позициям терапия гелем тестостерона демонстрировала значительно более низкий риск по сравнению с парентеральными эфирами тестостерона: инфаркт миокарда (ОР 1,30 (1,18–1,45)), нестабильная стенокардия (ОР 1,21 (1,04–1,40)), инсульт (ОР 1,21 (1,10–1,32)), сочетанные сердечно-сосудистые события (ОР 1,26 (1,18–1,35)), госпитализация (ОР 1,16 (1,13–1,19)), риск смерти (ОР 1,34 (1,15–1,56)). В лечении пациентов с возрастным дефицитом тестостерона не менее важной является возможность быстро прервать терапию при развитии побочных эффектов. Пожилые пациенты являются группой наибольшего риска для развития таких серьезных проблем терапии тестостероном, как повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) или гематокрита до патологических значений, прогрессия рака простаты и обструкции мочевыводящих путей [30, 38]. Возможность быстро прервать терапию в этих ситуациях весьма важна. Выгода использования тестостерона в форме геля состоит еще и в том, что трансдермальные формы оказывают наименьший эффект на уровень гематокрита, повышая его на 8–13%, в то время как при внутримышечном введении уровень гематокрита повышается на 44%. Качество жизни также оптимально при терапии гелем, который обеспечивает физиологичный профиль уровня тестостерона в течение суток, без резких колебаний, в отличие от коротких эфиров тестостерона и их смесей, которые часто вызывают так называемый синдром «американских горок» [36]. При этом в исследовании, сравнившим ТЗТ энантатом внутримышечно и ТЗТ гелем тестостерона, 72% участников достигли нормальных уровней тестостерона, применяя энантат, и 82% — трансдермальный гель [39]. Большое количество исследований, выполненных именно с участием пожилых пациентов, подтвердили наличие у геля, содержащего тестостерон, полного спектра метаболических эффектов, наиболее важных для этой группы: улучшение композиции тела, настроения, уменьшение симптомов депрессии, положительное влияние на уровень липидов и плотность кости [40–44], чувствительность тканей к инсулину, а также снижение уровня глюкозы [42], в т. ч. у пациентов с сахарным диабетом [23, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при поддержании оптимального, безопасного (с учетом возраста) уровня тестостерона у пожилых мужчин с клинически значимым дефицитом тестостерона ТЗТ может быть полезна как с точки зрения

улучшения качества жизни, так и с точки зрения улучшения метаболического здоровья и в результате способна снизить риск сердечно-сосудистых событий и смертности в этой возрастной группе [45–47]. Адекватный контроль уровня тестостерона (каждые 3 мес.), ПСА, гематокрита, объема простаты необходим для обеспечения безопасности ТЗТ. Лучший профиль сердечно-сосудистой безопасности у трансдермальной формы тестостерона в виде геля может объясняться именно оптимальными для пожилых мужчин, без резких колебаний уровнями тестостерона при применении этого препарата. Для окончательного подтверждения этого предположения необходимо проведение клинических исследований с оценкой зависимости сердечно-сосудистых и иных (уровень гематокрита, объем простаты и т. п.) параметров от целевого диапазона уровня тестостерона и полиморфизма андрогеновых рецепторов.

Литература

- Yeap B.B., Grossmann M., McLachlan R.I. et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust.* 2016;205:173–178.
- Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715–1744.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. *Сахарный диабет.* 2017;20(2):151–160. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. *Diabetes.* 2017;20(2):151–160 (in Russ.).]
- Lunenfeld B., Mskhalaya G. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015;18(1):5–15.
- Davidiuk A.J. and Broderick G.A. Adult-onset hypogonadism: evaluation and role of testosterone replacement therapy. *Transl Androl Urol.* 2016;5(6):824–833.
- Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K. 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 Endocrinol Metab.* 2011;96:2430–2439.
- Sartorius G., Spasevska S., Idan A. et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the Healthy Man Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:755–763.
- Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724–731.
- Sikaris K., McLachlan R.I., Kazlauskas R. et al. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5928–5936.
- Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A. et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4030–4039.
- Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A. 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:E9–E18.
- Corona G., Rastrelli G., Morelli A. et al. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:557–567.
- Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8:131–143.
- 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;30:911–917.
- Tsujiyama A., Miyagawa Y., Takezawa K. et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology.* 2013;82:814–819.
- Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a metaanalysis. *Clin Endocrinol.* 2005;63:280–293.
- Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4335–4343.
- Zitzmann M., Brune M., Vieth V. et al. Monitoring bone density in hypogonadal men with phalangeal ultrasound. *Bone.* 2002;31:422–429.
- Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med.* 2016;374:611–624.
- Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39:369–386.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>