

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хрипун Ирина Алексеевна

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ГИПОГОНАДИЗМОМ И
ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.01.02 – Эндокринология

Д и с с е р т а ц и я

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

С.В. Воробьев

Ростов-на-Дону

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1. Управление сахарным диабетом – ключ к решению проблемы сердечно-сосудистых рисков.....	18
1.2. Патофизиология механизмов поражения органов и тканей при сахарном диабете.....	22
1.3. Гипогонадизм и тестостерон-заместительная терапия: что известно?.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Клиническая характеристика больных и дизайн исследования.	40
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	48
2.2.2. Лабораторные методы.....	49
2.2.3 Опросники, использованные в исследовании.....	52
2.2.4. Инструментальные методы исследования.....	54
2.3 Методы статистической обработки данных.....	55
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО И НЕАССОЦИИРОВАННОГО С ДЕФИЦИТОМ ТЕСТОСТЕРОНА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	59
Резюме	77

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА, СОЧЕТАЮЩЕМСЯ С ГИПОГОНАДИЗМОМ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)79

4.1. Метаболический статус мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом.79

4.2. Характеристика эндотелиальной функции при гипогонадном и эугонадном состояниях у мужчин с сахарным диабетом 2 типа.85

4.3. Влияние различных уровней тестостерона крови на эндотелиальную функцию при сахарном диабете 2 типа. 94

4.4. Диагностическая значимость лабораторных маркеров в раннем выявлении эндотелиальной дисфункции.....102

Резюме 110

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) 112

5.1. Клиническая эффективность и безопасность тестостерон-заместительной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.112

5.2. Влияние тестостерон-заместительной терапии на основные метаболические процессы, связанные с сахарным диабетом 135

5.3. Изменения в эндотелиальной дисфункции на фоне тестостерон-заместительной терапии. 147

Резюме	166
--------------	-----

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМОМ168

6.1. Влияние чувствительности андрогеновых рецепторов на показатели углеводного и липидного обменов, функцию жировой ткани и эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом.....	168
--	-----

6.2. Влияние чувствительности андрогеновых рецепторов на эффективность терапии тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом.....	192
--	-----

Резюме.....	205
-------------	-----

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	208
------------------------	------------

ВЫВОДЫ.....	233
--------------------	------------

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	237
---------------------------------------	------------

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	239
-------------------------------	------------

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	270
-------------------------------	------------

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на активное изучение проблемы сахарного диабета (СД) в последние десятилетия, проведение широкомасштабных исследований и появление новых классов сахароснижающих препаратов, его распространенность имеет неуклонный рост, многократно опережая все прогнозы ВОЗ. Число взрослых, страдающих СД в мире утроилось за последние 20 лет, достигнув рекордного числа 463 миллиона человек. При этом определено, что диагноз СД каждому второму взрослому не установлен, а это еще 232 миллиона человек. По последним прогнозам Международной федерации диабета (IDF), к 2030 году число пациентов с диагностированным СД достигнет уже 578 миллионов человек [128]. Не лучше обстоят дела и в Российской Федерации, находящейся на 5 месте в мире по распространенности диабета, в которой численность взрослых больных СД составляет 12,1 миллиона человек [13, 36]. Причем, наиболее распространенным, по-прежнему, остается сахарный диабет 2 типа (СД2Т), составляющий 90-95% от всех случаев диабета в мире [128].

Основной причиной смертности пациентов в СД в мире являются тяжелое течение и прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний, составляя более половины всех смертей [211]. Доказано, что нарушения углеводного обмена увеличивают кардиоваскулярный риск в 2 раза, что позволило отнести СД к независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний [89, 128]. С другой стороны, СД повышает опасность микрососудистых осложнений, увеличивая риски хронической почечной недостаточности, слепоты и гангрены нижних конечностей в десятки раз [121, 235]. Вызывает тревогу тот факт, что, как правило, диагностика СД2Т опаздывает на 5-7 лет,

приводя к тому, что более половины пациентов на момент постановки диагноза уже имеют микро- и макрососудистые осложнения диабета [7].

Развитие диабетических осложнений является многофакторным процессом, обусловленным влиянием глюкозо- и липотоксичности, оксидативного стресса и многих других [7]. Сталкиваясь первым с гипергликемией, эндотелий, в первую очередь подвержен воздействию этих повреждающих факторов, что в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) [7, 86, 87, 102]. Именно поэтому в основе всех сосудистых осложнений СД лежит ЭД, являющаяся важнейшим универсальным патофизиологическим механизмом повреждения сосудистого русла [99, 196, 214]. Дисфункция эндотелия при различных поражениях и заболеваниях вызывает интерес ученых уже более трех десятилетий, изучают ее и при диабете [87, 228, 243, 244].

С другой стороны, СД2Т отягощает течение многих коморбидных состояний – сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени и почек и многих других. Причем, наличие сопутствующей патологии ассоциировано с нарастанием тяжести как самого СД, так и диабетических осложнений [64, 74, 194]. Одним из наименее изученных состояний, на фоне которого протекает СД2Т или следующих за ним, является гипогонадизм.

Установлено, что дефицит тестостерона (Т) у мужчин повышает риски не только СД2Т, но и ожирения, нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии в 1,5-2,1 раза [182]. С одной стороны, мужчины с СД2Т имеют более низкие уровни как общего, так и свободного Т по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [120, 200, 258]. С другой, более высокие уровни Т у мужчин уменьшают риски развития СД2Т [253]. Таким образом, СД2Т и гипогонадизм взаимно отягощают друг друга [88, 198], что требует изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи.

Известно, что дефицит Т ухудшает показатели углеводного и липидного обменов, являясь патофизиологической базой для развития декомпенсации СД и прогрессии его осложнений [54, 73, 197]. Исследования показали, что смертность мужчин с СД2Т и дефицитом Т более чем вдвое выше, чем у эугонадных пациентов с СД2Т [135]. Многократное увеличение кардиоваскулярных рисков у мужчин с дефицитом Т, вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена, позволяет считать гипогонадизм независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [68, 69, 108, 135]. То есть, СД2Т и гипогонадизм синергично способствуют развитию и прогрессии кардиоваскулярных заболеваний [135, 162, 163, 215].

В то же время, установлено, что применение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) при гипогонадизме выравнивает риски смертности с эугонадными мужчинами с СД2Т [108, 134]. На сегодняшний день патогенетические механизмы положительного влияния терапии Т на сердечно-сосудистую систему при нарушениях углеводного обмена крайне мало изучены, подходы к ведению пациентов СД2Т в сочетании с гипогонадизмом с целью минимизации кардиоваскулярных рисков не разработаны.

Степень разработанности проблемы

На сегодняшний день предполагается, что ключевым патогенетическим механизмом, связывающим гипогонадизм, висцеральное ожирение и СД2Т является влияние Т на сигнальные пути инсулина, приводя не только к снижению чувствительности к инсулину, но и ухудшению утилизации глюкозы [46, 224, 246]. Многими исследованиями установлена связь дефицита Т с инсулинорезистентностью, считающейся патогенетическим фундаментом развития кардиометаболических нарушений [139, 197, 225, 264]. Показано влияние дефицита Т на совокупность факторов кардиоваскулярных рисков –

центральное ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемию, оксидативный стресс, хроническое воспаление, сочетание которых синергично отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний [163, 215]. Однако механизмы прямого действия Т на сосуды, в том числе при СД, гораздо менее изучены. Имеются единичные работы о негативном влиянии гипогонадизма на эндотелий, в частности, ухудшении его регенерации при повреждении [71, 173]. Существуют доказательства экспрессии рецепторов андрогенов в эндотелиоцитах, в связи с чем обсуждается непосредственное влияние Т на эндотелий [65, 239]. Однако на сегодняшний день отсутствует четкое представление о механизмах действия андрогенов на эндотелий сосудов, генетические аспекты реализации эффектов Т практически не изучены, что требует проведения масштабных проспективных исследований.

Важная роль дефицита Т в развитии метаболических и кардиоваскулярных заболеваний определила новый тренд в исследованиях – изучение перспектив ТЗТ. Первоначально работы по изучению терапии Т были посвящены ее положительному действию уrogenитальный тракт и сексуальность мужчин [70, 199]. На сегодняшний день доказаны и метаболические эффекты ТЗТ – уменьшение выраженности висцерального ожирения [1, 166, 216, 242], улучшение углеводного обмена [58, 134, 136, 259] и метаболизма липидов [58, 136, 227, 251, 259]. Интерес представляют данные о том, что ТЗТ при длительном назначении предотвращает трансформацию предиабета в диабет [254], а также приводит к ремиссии СД2Т у трети пациентов [112]. Кроме того, доказаны антиоксидантные свойства терапии Т, которая способствует уменьшению оксидативного стресса и значимому снижению глюкоксичности у больных СД2Т [5].

Однако наиболее дискуссионным и противоречивым на сегодняшний день остается вопрос влияния терапии Т на сердечно-сосудистую систему. В современной литературе встречаются единичные работы об увеличении острых коронарных событий на фоне ТЗТ, однако существуют

многочисленные доказательства ее положительного влияния на сердечно-сосудистую систему [75, 103, 135, 145, 220, 247]. Неоднозначны исследования о влиянии терапии Т на прогрессию атеросклероза [51, 57], противоречивы данные о ее эффектах на эндотелий зависимую вазодилатацию [53, 190].

Работы последних лет демонстрируют очевидный исследовательский интерес в изучении роли дефицита Т в контроле метаболизма и его влиянии на сердечно-сосудистую систему. Отсутствие единого мнения и противоречивость концепций требуют продолжения хорошо спланированных исследований в данном направлении, особенно в группе пациентов с СД2Т, имеющих экстремальные риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования

Разработка концепции комплексных подходов к ранней диагностике дисфункции эндотелия на основании лабораторных, ультразвуковых, генетических маркеров и создание лечебно-диагностического алгоритма, обеспечивающего персонализацию терапевтических решений, повышающих эффективность лечения мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с гипогонадизмом.

Задачи исследования

1. Изучить структуру и особенности диабетических осложнений, а также сопутствующих заболеваний у мужчин с СД2Т, ассоциированным с дефицитом тестостерона.

2. Оценить влияние гипогонадизма на метаболический статус (углеводный, липидный обмены и секреторную активность жировой ткани) у мужчин с СД2Т.
3. Разработать ультразвуковую семиотику и провести поиск информативных лабораторных маркеров ранних стадий нарушений функции эндотелия у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом.
4. Представить сравнительный анализ функции эндотелия у мужчин с СД2Т, находящихся в гипогонадном и эугонадном состояниях, и определить прогностическую значимость вклада уровня тестостерона в развитие эндотелиальной дисфункции.
5. Исследовать взаимосвязи между секрецией гормонов жировой ткани (лептина, резистина, адипонектина) и функцией эндотелия у мужчин с СД2Т при дефиците тестостерона.
6. Оценить эффективность и безопасность тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом, а также ее влияние на основные метаболические процессы и функцию эндотелия.
7. Определить роль генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов, характеризуемой числом *CAG*-повторов гена *AR*, во влиянии на углеводный и липидный обмены, функцию жировой ткани и эндотелия, а также клиническую эффективность тестостерон-заместительной терапии у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом и разработать прогноз дисфункции эндотелия с учетом генетически индивидуализированных рисков.
8. Разработать пациент-ориентированный алгоритм диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с СД2Т и гипогонадизмом с учетом уровня тестостерона крови и чувствительности андрогеновых рецепторов.

Научная новизна результатов исследования

Показано синергичное негативное влияние гипогонадизма на метаболические процессы и функцию эндотелия, лежащие в основе развития и прогрессии сосудистых осложнений СД2Т у мужчин.

Разработаны комплексные подходы к ранней диагностике дисфункции эндотелия на основании лабораторных, ультразвуковых и генетических маркеров.

Найден новый ультразвуковой признак ранних стадий эндотелиальной дисфункции, определяющий ее временные характеристики – время развития максимальной вазодилатации плечевой артерии в ходе теста реактивной гиперемии.

Доказана самостоятельная диагностическая значимость и определены точки разделения (cut-off) лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции, а именно: оксида азота, ICAM-1, С-реактивного белка и резистина, которые с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют выявить дисфункцию эндотелия.

Показано, что эндотелиальная дисфункция определяется у мужчин с СД2Т даже при значениях уровня общего тестостерона выше общепринятого cut-off для гипогонадизма – 15,6 нмоль/л, что диктует необходимость более раннего проведения мониторинга функции эндотелия у данных пациентов.

Обоснована целесообразность определения чувствительности андрогеновых рецепторов путем оценки длины полиморфизма *CAG* гена *AR*, которая позволяет прогнозировать эффективность тестостерон-заместительной терапии у мужчин.

Установлена самостоятельная прогностическая значимость уровня тестостерона и генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов, вне зависимости от уровня гликированного гемоглобина в развитии эндотелиальной дисфункции, одного из ключевых патогенетических механизмов сосудистых осложнений у мужчин с СД2Т. Результаты исследования интегрированы в математическую модель, позволяющую прогнозировать эндотелиальную дисфункцию с учетом генетически индивидуализированных рисков.

Показана высокая эффективность тестостерон-заместительной терапии у лиц с гипогонадизмом с позиции не только улучшения метаболического статуса, но и уменьшения дисфункции жировой ткани и эндотелия.

Теоретическая и практическая значимость

Показана роль дефицита тестостерона в формировании нарушений углеводного и липидного обменов, а также развитии и прогрессии двух параллельных процессов – дисфункции жировой ткани и эндотелия, отягощающих течение СД2Т и его осложнений.

Сформулирована концепция комплексных подходов к ранней диагностике эндотелиальной дисфункции, которая должна объединять как ультразвуковые, так и лабораторные маркеры. Ультразвуковая семиотика ранних стадий эндотелиальной дисфункции включает, помимо нарушения пространственных характеристик функции эндотелия (артериальная вазореактивность), замедление ее временных параметров (время развития максимальной вазодилатации). Лабораторными маркерами ранних стадий эндотелиальной дисфункции являются оксид азота, ICAM-1, СРБ и резистин сыворотки крови, имеющие высокие значения чувствительности и специфичности.

Тестостерон-заместительная терапия является основным эффективным подходом к метаболической коррекции гипогонадизма у мужчин с СД2Т и показана не только для уменьшения эректильной дисфункции, симптомов андрогенного дефицита и повышения качества жизни пациентов, но и в качестве терапии метаболических нарушений с целью улучшения течения сахарного диабета при соблюдении всех условий для ее безопасности.

Применение тестостерон-заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом и СД2Т приводит к значительному улучшению функции эндотелия и жировой ткани, чем открывает перспективы предотвращения прогрессии сосудистых осложнений диабета.

Оценка чувствительности андрогеновых рецепторов и уровня общего тестостерона позволяют генетически индивидуализировать риски эндотелиальной дисфункции, а следовательно, и прогноз сосудистых осложнений СД2Т у мужчин.

Генетической детерминантой низкой эффективности заместительной терапии тестостероном у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом является слабая

чувствительность андрогеновых рецепторов, характерная для малого числа тринуклеотидных повторов гена *AR*.

Авторский алгоритм тактики ведения мужчин с СД2Т с учетом индивидуальных генетических факторов и уровней тестостерона крови позволяет провести комплексную раннюю диагностику эндотелиальной дисфункции и персонализировать терапию больных с диабетом, тем самым замедлить прогрессию диабетических осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Дефицит тестостерона при СД2Т у мужчин характеризуется большей частотой и степенью тяжести висцерального ожирения, артериальной гипертензии и осложнений диабета, а именно диабетических ретинопатии, нефропатии и полинейропатии в сравнении с пациентами, имеющими нормальный уровень сывороточного тестостерона, что сопряжено с развитием нарушений метаболического статуса: углеводного и липидного обменов, дисфункцией жировой ткани.
2. Гипогонадизм у мужчин с СД2Т приводит к росту частоты и тяжести эндотелиальной дисфункции, комплексная диагностика которой должна включать ультразвуковые критерии: снижение артериальной вазореактивности, нарастание времени развития максимальной вазодилатации плечевой артерии в ходе теста реактивной гиперемии и лабораторные критерии: снижение уровня оксида азота наряду с повышением концентраций ICAM-1, С-реактивного белка, резистина.
3. Тестостерон-заместительная терапия у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом способствует снижению тяжести клинических проявлений диабета и эректильной дисфункции, улучшению психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов, сопровождаясь значимым уменьшением висцерального ожирения, артериального давления, улучшением углеводного и липидного обменов. Восстановление уровня сывороточного тестостерона у мужчин с гипогонадизмом, достоверно

уменьшая дисфункцию эндотелия и жировой ткани, приводит к стабилизации течения артериальной гипертензии, улучшению метаболического контроля, функции почек, тем самым способствуя снижению кардиоваскулярных рисков у мужчин с СД2Т.

4. Реализация действия тестостерона регулируется геномными механизмами, одним из которых является чувствительность андрогеновых рецепторов, определяемая числом *CAG*-повторов гена *AR*. Параметры, находящиеся под контролем чувствительности андрогеновых рецепторов, следующие: секреция маркеров эндотелиальной дисфункции (оксида азота, р-селектина, резистина, молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, остеопротегерина), эндотелий-зависимая вазодилатация и время ее развития, а также клиническая эффективность тестостерон-заместительной терапии. Прогностически неблагоприятными факторами высокого риска развития эндотелиальной дисфункции у мужчин с СД2Т являются снижение концентрации общего тестостерона наряду с увеличением числа *CAG*-повторов гена *AR*, отражающим ухудшение чувствительности андрогеновых рецепторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле научной специальности 14.01.02 «Эндокринология»: п. 2 "Основные принципы функционирования эндокринной системы и действия гормонов в норме и при различных патологических состояниях" и п. 5 "Лечение эндокринных заболеваний методом гормонотерапии".

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, четких критериях включения и невключения в исследование, надежных и актуальных диагностических методиках,

использованных в исследовании, широком спектре современных методов статистического анализа. Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ (протокол № 20/16 от 24.11.2016).

В диссертационную работу вошли результаты гранта Российского научного фонда № 14-25-00052 на тему: «Роль и место возрастного гипогонадизма в формировании эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярным риском» (2014–2016) и Государственного задания № 14 на тему: «Функция печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (2018–2020).

Апробация диссертации была проведена на совместном заседании кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) и научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний внутренних органов» ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ России № 5 от 10.09.2020 г.

Основные положения диссертации были обсуждены на: Ежегодных конференциях Американского эндокринологического общества ENDO (Бостон 2016, Орландо 2017), Ежегодных конгрессах Европейского общества эндокринологов ESE (Дублин 2015, Мюнхен 2016, Лиссабон 2017, Барселона 2018, Лион 2019, 2020), Научных сессиях Американской ассоциации диабетологов ADA (Новый Орлеан 2016, Сан Диего 2017, Орландо 2018, Сан Франциско 2019, 2020), Ежегодных конгрессах общества диабетологов франкофонов SFD (Бордо 2015, Лион 2016), Международном конгрессе Международного общества по изучению мужского старения ISSAM (Прага, 2015), Международных конгрессах по мужскому здоровью PRISM-ICMH (Берлин 2016, Вена 2018), Международном конгрессе по внутренней медицине (Москва, 2015), Ежегодных конгрессах Европейского общества кардиологов ESC (Барселона 2017, Париж 2019, Амстердам 2020), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016), XII Всероссийском конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием (Казань, 2016), XVI

конгрессе Российского общества урологов (Уфа, 2016), II Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения» (Москва, 2017), XIII Всероссийском конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием (Кисловодск, 2017), XVII конгрессе Российского общества урологов с международным участием (Москва, 2017), XII Российской школе оперативной урологии (Ростов, 2017), VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2018), Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярная диагностика в клинической и репродуктивной медицине: традиции и новации» (Уфа, 2020).

Личный вклад соискателя

Диссертационная работа выполнена автором самостоятельно. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы: разработке концепции и дизайна исследования, формулировке цели и задач исследования, сборе и анализе современной отечественной и зарубежной литературы, проведении ретроспективного анализа, наборе пациентов в проспективное исследование, ведении первичной документации, анализе статистических данных. Лично автором проведена интерпретация полученных результатов, написан текст диссертационной работы, подготовлены иллюстрации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, разработан пациент – ориентированный алгоритм диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с СД2Т.

Внедрение

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской деятельности кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) и кафедры урологии и

репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии–андрологии) ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности отделения эндокринологии клиники ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России, эндокринологическом центре ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 64 научных работы, в том числе 28 – в центральных рецензируемых ВАК журналах и 16 – в журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 1 монография, 2 патента на изобретение, 2 учебно-методических пособия.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 272 страницах, содержит 54 таблицы и 67 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии. Указатель литературы содержит 265 источников, в том числе 227 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Управление сахарным диабетом – ключ к решению проблемы сердечно-сосудистых рисков

Широкая распространенность СД, наряду с постоянной тенденцией к росту числа больных, высокой смертностью и инвалидизацией от диабетических осложнений делают его одной из важнейших медико-социальных проблем современности. По последним данным Международной диабетической федерации, каждый 11-ый взрослый в мире страдает от СД, что составляет 463 миллиона человек. Причем за последние 20 лет число больных СД в мире утроилось. Но особую тревогу вызывает то, что более половины случаев остаются недиагностированными. При этом СД2Т является наиболее распространенным, составляя 90-95% от всех случаев диабета в мире [128].

Национальное эпидемиологическое исследование NATION определило распространенность СД2Т в России, которая составила 5,4% взрослого населения. На сегодняшний день в Российской Федерации насчитывают 12,1 миллионов взрослых больных СД, что соответствует 5 месту в мире по распространенности диабета [13]. Основной причиной смертности пациентов с СД2Т являются макрососудистые осложнения диабета, так, кардиоваскулярные заболевания являются причиной от трети до половины всех смертей. Известно, что СД и гипергликемия вдвое увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний [128]. Однако нельзя недооценивать опасность микрососудистых осложнений – риск хронической почечной недостаточности у лиц с СД возрастает в 15-20 раз, слепоты – в 10-25 раз, гангрены нижних конечностей – в 15 раз [235].

Безусловно, ведущим механизмом развития и прогрессии микро- и макрососудистых осложнений СД является хроническая гипергликемия, что послужило поводом формирования глюкоцентрического подхода в управлении диабетом, согласно которому основной целью его лечения является достижение оптимального гликемического контроля [60, 178]. Качество гликемического контроля подразумевает не только достижение тощаковой и постпрандиальной гликемии, но также целевого уровня HbA1c. Особое же внимание в последние годы уделяется вариабельности гликемии, запускающей оксидативный стресс и прогрессию сосудистых осложнений диабета [8, 178]. Было установлено, что снижение уровня HbA1c на 1% снижает частоту развития инфаркта миокарда на 14%, общей смертности – на 21%. Тогда как повышение уровня HbA1c на 1% ассоциировано с увеличением частоты кардиоваскулярных заболеваний на 18% [91]. Поэтому актуальным является вопрос о целевых уровнях HbA1c, которые позволили бы минимизировать риски сосудистых осложнений диабета. Ряд исследований в конце 1990-х - начале 2000-х годов были посвящены сравнительному анализу эффективности и безопасности строгого и стандартного гликемического контроля [39, 186, 250]. Несмотря на существенное снижение рисков микрососудистых осложнений на фоне интенсивной терапии у больных СД2Т, в исследовании ACCORD, включавшем пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и длительным анамнезом диабета, было выявлено увеличение общей смертности на 22% ($p=0,04$) и сердечно-сосудистой – на 39% ($p=0,02$) [39]. При этом целевой уровень HbA1c в этом исследовании был обозначен как $<6,5\%$, а достигнутый уровень в группе интенсивной терапии составил 6,4% против 7,5% в группе стандартной гипогликемической терапии. Важно отметить, что диагноз СД2Т устанавливается в большинстве случаев через 5-7 лет после первого подъема гликемии, что приводит к тому, что более половины пациентов на момент постановки диагноза уже имеют микро- и макрососудистые осложнения диабета [7]. Поэтому, чрезмерная интенсификация терапии СД, сопряженная с увеличением числа

гипогликемических событий, может быть опасна для пожилых пациентов с имеющимися тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями [207, 208]. Это поставило под сомнение целесообразность стремления к единому целевому уровню HbA1c у лиц различных возрастных групп и с разным сердечно-сосудистым риском [172, 207]. Согласно последним клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, целевой уровень HbA1c определяется индивидуально в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и рисков тяжелых гипогликемий [14]. Так, целевым уровнем HbA1c для молодых и относительно здоровых пациентов с СД2Т является <6,5%, тогда как для пожилых больных, имеющих атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, это значение приближается к <8,0%, и даже <8,5% при наличии деменции.

Ряд исследований, целью которых было сравнение интенсивной и стандартной гипогликемической терапии, не выявили дополнительных преимуществ агрессивного снижения гликемии в снижении риска микро- и макрососудистых осложнений, заставив задуматься о существовании других важных факторов эффективности терапии диабета [119, 143, 192, 260]. Результаты данных исследований послужили поводом для переосмысления тактики ведения пациентов с СД и перехода от глюкоцентрического подхода к стратегии многофакторного управления диабетом. Согласно данному подходу, успешное управление СД зависит не только от хорошего контроля гликемии, но и совокупности факторов риска – контроля артериального давления, липидного спектра крови, показателей свертывающей системы крови, а также снижения избыточной массы тела, увеличения физической активности и отказа от курения [7, 60]. Ярким примером многофакторного подхода в лечении СД2Т являлось исследование STENO-2, в котором наряду с сахароснижающими препаратами все пациенты получали гипотензивную, антиагрегантную, гиполипидемическую терапию до достижения целевых

показателей, что позволило снизить риск сосудистых и неврологических осложнений СД более чем вдвое [188, 193].

Таким образом, на сегодняшний день диabetологи всего мира едины в мнении, что достичь снижения риска развития сосудистых осложнений диабета, и связанной с ними инвалидизации пациентов, возможно лишь путем синхронного воздействия на множественные факторы риска наряду с осуществлением качественного гликемического контроля. Это нашло отражение в клинических рекомендациях по ведению пациентов с СД2Т разных стран, декларирующих достижение не только целевого уровня HbA1c, но и не менее важных показателей артериального давления и липидного спектра крови, что требует мультидисциплинарного подхода к проблеме [14, 43, 72, 132].

Пациенты с СД2Т и наличием клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания были отнесены к категории экстремального кардиоваскулярного риска, даже при хорошем гликемическом контроле и получении адекватной гиполипидемической терапии, что акцентирует внимание на необходимости тщательного мониторинга эффективности проводимого лечения у данной категории больных [31, 32]. К сожалению, большая часть пациентов с СД в России не достигает целевых уровней ни артериального давления, ни липидограммы [37]. Было показано, что систолическое артериальное давление было выше целевых значений у 67,5% пациентов, диастолическое - у 47,5%, уровень холестерина ЛПНП - у 90,9%, а триглицеридов - у 52,9% больных с СД [36]. Несмотря на снижение за последнее десятилетие распространенности ишемической болезни сердца и числа инфарктов миокарда у больных СД2Т, а также увеличение возраста и длительности анамнеза диабета до его наступления, требуется дальнейшая масштабная работа по совершенствованию многофакторной стратегии управления СД и персонализированного подхода в клинической практике [20].

Итак, вдвое большая смертность больных СД2Т от сердечно-сосудистых заболеваний, наличие сосудистых осложнений диабета на этапе постановки диагноза, худший прогноз по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена, диктуют необходимость эффективного многофакторного управления диабетом с целью предотвращения развития сосудистых осложнений, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов.

1.2. Патофизиология механизмов поражения органов и тканей при сахарном диабете

Рандомизированные проспективные исследования показали, что микрососудистые осложнения у пациентов с СД являются не только причиной слепоты, почечной недостаточности и нетравматических ампутаций нижних конечностей, но и мощными предикторами сердечно-сосудистых осложнений [56, 219]. Именно поэтому выявление и предотвращение микрососудистых осложнений имеет значительный потенциал для снижения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В связи с этим, нецелесообразно рассматривать микроангиопатию и макроангиопатию как совершенно отдельные процессы, а важно понимать общий континуум повсеместного повреждения сосудов, вызываемого СД [147].

Развитие и прогрессия диабетических осложнений являются многофакторными процессами. Существует множество доказательств, что в первую очередь, они связаны с эффективностью гликемического контроля, особенно это актуально для специфических микрососудистых осложнений – диабетических нефропатии, ретинопатии, полинейропатии. Макрососудистые осложнения диабета зависят наряду с гипергликемией от комплекса факторов – курения, артериального давления, нарушений липидного обмена и системы свертывания крови [35]. Особую важность имеет концепция «метаболической памяти», свидетельствующая об отдаленном эффекте интенсивного метаболического контроля на прогрессию сосудистых осложнений диабета [35, 175]. Показано, что поддержание показателей углеводного обмена на

целевых уровнях в дебюте диабета способствует замедлению формирования не только микро-, но и макрососудистых осложнений [56, 219]. Наблюдения за 1 441 пациентом с СД 1 типа в течение 30 лет продемонстрировали снижение риска развития ретинопатии на 76%, микроальбуминурии на 39%, протеинурии на 55%, а также сердечно-сосудистых событий на 58% при интенсивной сахароснижающей терапии по сравнению с традиционной на ранних стадиях диабета, даже несмотря на ослабление гликемического контроля в отдаленном периоде [186]. Похожие результаты были получены и в исследованиях на больных СД2Т – показано снижение риска развития почечной недостаточности на терминальной стадии и ретинопатии в отдаленном периоде на фоне интенсивной гипогликемической терапии, что не повлияло на общую смертность и нефатальные кардиоваскулярные события, но повышало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с длительным анамнезом диабета, что связано с увеличением числа гипогликемических событий [39, 250]. Таким образом, согласно теории «метаболической памяти», тщательный гликемический контроль на старте сахарного диабета является предиктором его благоприятного течения и меньшего риска сосудистых осложнений в последующем [16].

Важно отметить, что хроническая гипергликемия усиливает инсулинорезистентность и подавляет выработку инсулина, вызывая дисфункцию β -клеток поджелудочной железы. Однако, глюкозотоксичность – не единственный механизм, обуславливающий нарушение чувствительности к инсулину и его секрецию. Синергично действуют липотоксичность, оксидативный стресс, откладывание в β -клетках амилоида [7].

Описано несколько механизмов действия глюкозотоксичности на органы и ткани, наиболее важными из которых являются накопление конечных продуктов гликирования белков, активация полиолового пути метаболизма глюкозы и окислительный стресс [35]. Нужно отметить, что первым органом, сталкивающимся с гипергликемией и глюкозотоксичностью является эндотелий, рассматриваемый сегодня не только как барьер, но и как

эндокринный орган, обладающий мощной секреторной активностью, регулирующий тонус и структуру сосудов [87, 102]. Именно эндотелий, являясь инсулин независимым органом, в первую очередь подвержен накоплению сорбитола и конечных продуктов гликирования белков, способствующих нарушениям эластичности сосудистой стенки, секреторной активности эндотелиоцитов, дисбалансу клеточного и сосудистого гомеостаза [7]. Таким образом, очевиден и неизбежен факт развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) в условиях хронической гипергликемии у больных СД, что требует более детального рассмотрения данного патологического состояния.

Диабет индуцированная ЭД является критическим иницирующим фактором в генезе диабетических макро - и микрососудистых осложнений [228]. Патогенез ЭД при макрососудистых осложнениях СД2Т характеризуется снижением биодоступности оксида азота (NO), повышенной продукцией простаглицлина и эндотелий зависимой гиперполяризацией, а также усилением синтеза вазоконстрикторов эндотелием. Дисфункция эндотелия при микрососудистых осложнениях СД характеризуется снижением выброса NO, повышенными оксидативным стрессом и продукцией воспалительных факторов, нарушениями ангиогенеза и восстановления эндотелия [228]. Некоторые исследователи считают, что эндотелий является одним из приоритетных органов мишеней для профилактики развития сосудистых осложнений СД [87, 243, 244].

Нужно отметить, что ЭД является ключевым патогенетическим механизмом развития не только СД, но и всех сердечно-сосудистых поражений, начиная с доклинической стадии [99, 196, 214]. Многообразие функций эндотелия впечатляет – регуляция тонуса и проницаемости стенки сосудов, гомеостаз системы свертывания крови, ремоделирование сосудов, поддержание неадгезивности стенки сосуда и многие другие [7, 102]. Регуляция сосудистого тонуса осуществляется путем синтеза эндотелиоцитами веществ, обладающих вазоконстрикторными или вазодилатирующими свойствами.

Важнейшим и одним из наиболее изученных веществ, выделяемых эндотелием, является NO, который оказывает не только выраженное вазодилатирующее, но и вазопротекторное, антиагрегантное, противосвертывающее и противовоспалительное действие, в то же время, поддерживая тонус сосудов и неадгезивность их внутренней поверхности [150, 241]. Синтезируется NO ферментом NO – синтазой, которая представлена в эндотелии, эндотелиальной NO-синтазой 3 типа (eNOS3). Активность фермента eNOS3, количество и скорость синтеза NO определяют благополучие эндотелия [30, 59, 150]. Вазострикторные вещества, секретируемые эндотелием и являющиеся антагонистами NO - это эндотелин – 1, ангиотензин II, тромбоксан A2. Увеличение их содержания отражает функциональное напряжение эндотелия и характерно для заболеваний сердечно-сосудистой системы [30, 33]. Одним из ранних признаков поражения эндотелия является повышение адгезивности сосудистой стенки, обусловленной гиперпродукцией сывороточных молекул адгезии: сосудистой (VCAM-1) и межклеточной (ICAM -1), e- и p- селектинов, кадгерина. Усиление их экспрессии на поверхности эндотелиоцитов на ранних стадиях атерогенеза способствует адгезии лейкоцитов и субэндотелиальному проникновению липопротеидов, формирующих атеросклеротическую бляшку [33, 154]. Помимо этого, судить о функции эндотелия можно по содержанию биологически активных молекул, не синтезирующихся в эндотелиоцитах, а повреждающих их – С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина В, остеопротегерина и других. Установлено, что их уровень коррелирует с выраженностью поражения эндотелия, что позволило их отнести к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний [10, 30, 129]. Вместе с тем, повышение содержания СРБ, гомоцистеина В, остеопротегерина характерно не только для атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, но и для метаболических заболеваний – ожирения, метаболического синдрома, СД [34, 52, 170, 265]. Помимо этого, имеются данные о связи этих биологически активных молекул с прогрессией сосудистых осложнений СД [48, 80, 129].

Таким образом, участие молекулярных маркеров дисфункции эндотелия в патогенезе множества невоспалительных заболеваний демонстрирует универсальность механизмов ЭД в различных тканях и их патогенетическую связь с сердечно - сосудистыми заболеваниями.

Появление ЭД до клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний дает возможность ранней диагностики и предотвращения развития и прогрессии сосудистых осложнений СД. Это диктует необходимость проведения исследований, посвященных изучению ЭД как стартового механизма поражения органов и тканей при СД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.

Обсуждая сердечно-сосудистые риски у больных СД2Т, нельзя забывать, что преимущественное большинство этих пациентов имеет ожирение, которое и послужило патогенетической базой для развития инсулинорезистентности и как следствие – нарушений углеводного обмена. Так, ожирение способствует развитию до двух третей всех случаев СД2Т [131]. При этом, жировая ткань давно не рассматривается исключительно как орган, обеспечивающий энергетический баланс в организме, поскольку доказана ее мощнейшая секреторная активность наряду с другими железами эндокринной системы [9, 55, 169]. Ключевым патогенетическим механизмом, связывающим висцеральное ожирение и ассоциированные с ним коморбидные заболевания, является дисфункция жировой ткани [156, 167, 230]. Механизмы, поддерживающие дисфункцию жировой ткани представлены гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, воспалением, нарушенным ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса и нарушенной секрецией гормонов жировой ткани [149, 156]. Вещества, выделяемые жировой тканью, адипокины, обладают аутокринными и паракринными эффектами, определяющими метаболический гомеостаз [9, 63]. Важнейшей составляющей дисфункции жировой ткани является нарушение секреции адипокинов, которое имеет клиническое значение благодаря широким возможностям лабораторной

диагностики [167]. Большое число исследований показало связь риска развития СД2Т с уровнями адипокинов, циркулирующих в сыворотке крови, например, лептином, адипонектином [61, 149]. Так, гормон лептин в физиологических условиях помимо влияния на энергетический обмен и потребление пищи, обладает гипогликемическим действием, улучшает тканевую чувствительность к инсулину, подавляет продукцию глюкагона и кортикостерона, печеночный глюконеогенез [76]. Однако при ожирении развивается лептинорезистентность и гиперлептинемия, что ассоциировано с инсулинорезистентностью, снижением функции и массы β -клеток поджелудочной железы, нарушениями липидного обмена. Более того, у больных ожирением и СД2Т лептин стимулирует оксидативный стресс, воспаление, тромбоз, атерогенез, нарушая функцию эндотелия и являясь связующим звеном с сердечно-сосудистыми заболеваниями [137, 171]. В то же время, хорошо известны снижение уровня адипонектина у больных висцеральным ожирением и СД2Т, обратная зависимость его содержания и числа компонентов метаболического синдрома [93]. Гипоадипонектинемия у больных СД2Т и висцеральным ожирением свидетельствует не только об инсулинорезистентности, но и о глюко- и липотоксичности, участвующих, как было показано ранее, в развитии сосудистых осложнений диабета [3]. Однако низкий уровень адипонектина связан не только с ожирением и СД2Т, но и с ЭД [40]. Еще одним важнейшим адипогормоном является резистин, который с одной стороны, снижает утилизацию глюкозы тканями, с другой – стимулирует продукцию молекул адгезии эндотелиоцитами, активирует эндотелий, оказывает провоспалительное действие, что позволило его отнести к маркерам сердечно-сосудистых заболеваний [11, 41, 191]. Кроме того, резистин расцениваются как ранний биологический маркер СД [61, 92].

В контексте обсуждения поражения органов и тканей при СД2Т, нужно отметить, что установлена корреляция между содержанием адипокинов и тяжестью его сосудистых осложнений [153]. Столь многочисленные

взаимосвязи адипокинов и коморбидных ожирению и СД2Т заболеваний позволяет их расценивать не только как лабораторные маркеры тех или иных состояний, но и как цель для терапевтической коррекции [147, 153].

Еще одним связующим звеном между ожирением и кардиоваскулярными заболеваниями является субклиническое хроническое воспаление в жировой ткани, сопровождающееся повышением в сыворотке крови содержания провоспалительных цитокинов, например, интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухоли и др. [22, 218]. Считается, что дисбаланс цитокинов и хроническое воспаление жировой ткани приводят к развитию инсулинорезистентности и ЭД, что и сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и даже развитием гипогонадизма [92, 151, 230].

Нужно отметить существование гендерных отличий в заболеваемости СД и распространенности диабетических осложнений. Совокупность генетических, метаболических, гормональных, социальных и психологических факторов обеспечивает эти отличия. Несмотря на то, что ожирение, являющееся ведущим фактором риска нарушений углеводного обмена, чаще встречается у женщин, СД2Т диагностируется чаще и в более молодом возрасте у мужчин. Но при этом, диабет нивелирует протективное действие женского пола, повышая кардиоваскулярный риск, частоту инфарктов миокарда и смертность от инсультов у женщин с СД2Т по сравнению с мужчинами [138, 189]. В целом, мужчины имеют более высокий риск диабетических микрососудистых осложнений, тогда как для женщин с СД2Т повышается риск макрососудистых осложнений [168]. Несмотря на многофакторность половых отличий в развитии СД2Т и его осложнений, ведущую роль играют половые гормоны, в частности, избыток андрогенов у женщин и их дефицит у мужчин [138, 168, 179, 189]. Механизмы, обуславливающие действие андрогенов на углеводный обмен и развитие сосудистых осложнений диабета крайне мало изучены, что открывает перспективы для исследовательских инициатив.

1.3. Гипогонадизм и тестостерон-заместительная терапия: что известно?

В современной литературе гипогонадизм рассматривают как клиничко - биохимический синдром, связанный с дефицитом Т, оказывающий негативное влияние на функционирование множества органов и систем, ухудшающий качество жизни мужчины и жизненный прогноз [12, 17]. Многие годы гипогонадизм представляли как комплекс урогенитальных и сексуальных расстройств, но исследования последнего десятилетия внесли существенный вклад в расширение понимания данной проблемы, доказав метаболическое влияние Т [73, 83, 139].

На сегодняшний день установлено, что классические формы гипогонадизма, такие как синдромы Клайнфельтера, Кальмана, гипопитуитаризм и другие, когда причиной нарушения секреции андрогенов является органическая патология гипоталамуса, гипофиза или гонад, составляют не более 6% от всех случаев дефицита Т [114]. Тогда как более половины случаев симптомного гипогонадизма у мужчин выпадает на долю пациентов с СД, ожирением и метаболическим синдромом, представляя, так называемый, смешанный гипогонадизм, связанный с нарушением регуляции синтеза Т клетками Лейдига [42, 43]. Российское исследование выявило, что распространенность синдрома гипогонадизма среди мужчин с СД2Т составляет 33,7% [24]. Однако то, что в это исследование заведомо не включались пациенты с декомпенсацией углеводного обмена, дает основание полагать, что реально это значение еще выше. Известно, что наличие гипогонадизма ухудшает показатели углеводного и липидного обменов, являясь патофизиологической базой для развития декомпенсации СД и прогрессии его осложнений [54, 73, 197]. Вместе с тем, крупнейший мета - анализ 56 исследований показал, что мужчины с СД2Т имеют более низкие уровни как общего, так и свободного Т по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [258]. Другой мета-анализ 13 исследований, в которые вошли данные 16 709 пациентов продемонстрировал, что более

высокие уровни Т у мужчин уменьшают риски развития СД2Т [253]. В среднем, уровни Т у мужчин с СД2Т на 2,5 нмоль/л ниже, чем у пациентов того же возраста без нарушений углеводного обмена [84]. Столь широкая распространенность гипогонадизма среди мужчин с СД2Т требует изучения патофизиологических механизмов взаимного отягощения этих состояний, важнейшим из которых, по праву считается висцеральное ожирение.

Известно, что конверсия андрогенов в эстрогены у мужчин происходит при участии фермента ароматазы, присутствующей в жировой ткани [29, 106]. В связи с этим, имеющее место ожирение, ассоциированное с нарастанием числа адипоцитов, закономерно сопровождается возрастанием концентрации эстрогенов у мужчин, что способствует подавлению выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) наряду с увеличением секреции пролактина, что и вызывает нарушение центральных регуляторных механизмов синтеза половых стероидов в тестикулах [62, 104, 249]. В то же время, именно гиперэстрогения у мужчин стимулирует не только дифференцировку висцеральных преадипоцитов в зрелые адипоциты, но и их гиперплазию [104, 203]. Вместе с тем, ряд работ показал, что у больных ожирением в печени увеличивается синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), приводя к уменьшению содержания свободного, биологически активного, Т [21, 164]. Наконец, хорошо известно, что при ожирении происходит нарушение продукции гормонов жировой ткани, в том числе и лептина, который у мужчин непосредственно ингибирует синтез Т в тестикулах. Так, было установлено, что уровень лептина, независимо от выраженности ожирения, отрицательно коррелирует с содержанием эндогенного Т [44, 107]. Кроме того, ожирение ассоциировано с дисбалансом цитокинов, важнейшими из которых являются фактор некроза опухоли - α , интерлейкины 1, 4 и 6 типа, патогенетически обуславливающих не только развитие гипогонадизма, но и процесс атерогенеза [1, 6, 28, 201]. Так, при ожирении повышаются уровни фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6 в сыворотке крови, подавляющие синтез одной из субъединиц инсулинового рецептора, что

способствует нарушению тканевой чувствительности к инсулину [4, 23]. Особый интерес вызывают работы об обратимости снижения эндогенного Т у мужчин с висцеральным ожирением и неконтролируемым СД2Т [27]. Было установлено, что модификация образа жизни и назначение адекватной гипогликемической терапии мужчинам с нарушениями углеводного обмена, приводившее к снижению массы тела пациентов и уменьшению глюкозотоксичности, способствовало увеличению продукции эндогенного Т [1]. Таким образом, становится очевидным, что висцеральное ожирение у мужчин способствует формированию дефицита Т, в то же время, являясь независимым фактором развития СД2Т и объединяя эти состояния.

С другой стороны, дефицит Т может способствовать развитию ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и СД2Т [25, 104, 181]. Так, доказано увеличение риска развития ожирения в 2,4 раза, а СД2Т – в 2,1 раза у мужчин с андрогенным дефицитом по сравнению с таковым в популяции [182]. Наиболее вероятным патогенетическим механизмом, связывающим эти состояния, является влияние Т на органы-мишени и сигнальные пути инсулина [46, 224, 246]. Дефицит Т приводит к снижению мышечной и тощей массы тела, активность которых обуславливает более чем на 70% тканевую чувствительность к инсулину [139]. То есть, недостаточность анаболического эффекта Т на мускулатуру в сочетании с накоплением висцеральной жировой ткани у лиц с гипогонадизмом, может приводить к развитию и прогрессии инсулинорезистентности [226]. В эксперименте *in vitro* установлено, что при низком уровне андрогенов полипотентные мезенхимальные стволовые клетки дифференцируются в адипоциты, в то время как их инкубация с Т, способствует их дифференцировке в миоциты [229]. Кроме этого, известно влияние Т на утилизацию глюкозы за счет повышения до 40% активности ключевых ферментов гликолиза – гексокиназы и фосфофруктокиназы [46, 224]. Следовательно, дефицит Т приводит не только к снижению чувствительности

к инсулину, но и ухудшению утилизации глюкозы, что и способствует негативному влиянию на метаболизм углеводов.

Мнение исследователей в отношении влияния дефицита Т на липидный обмен неоднозначно. Большинство работ демонстрируют, что низкий уровень Т ассоциирован с атерогенным профилем липопротеидов, например, повышением содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) [116, 251] или высокими концентрациями общего холестерина и ЛПНП [50]. Также показана положительная корреляция уровня Т и концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [233]. Кроме того, низкий уровень Т ассоциируется с дислипидемией и у пациентов с артериальной гипертензией [256]. Хотя некоторые работы не выявили связи между уровнями эндогенного Т и липидным профилем крови [135].

Сочетание дефицита Т с ожирением, СД2Т, дислипидемией, позволяет считать гипогонадизм дополнительным компонентом метаболического синдрома [88, 198]. Было показано, что уровень общего Т сыворотки положительно коррелирует с числом компонентов метаболического синдрома [54]. В то же время хорошо известно, что наличие метаболического синдрома увеличивает кардиоваскулярный риск [205, 217]. Это обозначило новое направление в проведении исследований, посвященных изучению гипогонадизма – оценка влияния Т на сердечно-сосудистую систему.

Актуальность этих исследований обусловлена и тем, что независимым фактором риска сердечно – сосудистой заболеваемости и смертности является мужской пол [140]. В связи с чем долгое время считалось, что именно Т способствует гендерным отличиям в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и более высокому показателю уровня смертности у мужчин по сравнению с женщинами. Однако большинство современных эпидемиологических исследований опровергают эту теорию и показывают, что низкий уровень Т является предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [69, 127]. Крупнейший мета-анализ G.Corona, в

который вошли данные 43 041 пациентов, наблюдавшихся в 37 исследованиях, продемонстрировал тесную связь низкого уровня Т у мужчин со смертностью от сердечно-сосудистых причин [68]. Это позволяет считать гипогонадизм у мужчин независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [69, 108, 135]. Дефицит Т ассоциирован с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. В первую очередь, установлена тесная связь между гипогонадизмом и развитием артериальной гипертензии [182, 202]. Концентрация общего Т сыворотки обратно коррелирует с уровнями как систолического, так и диастолического артериального давления [133]. Кроме того, найдена связь между дефицитом Т и ишемической болезнью сердца, атеросклерозом [146]. Уровень Т отрицательно коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза по данным селективной коронарографии [152]. Показано, что низкий уровень эндогенного Т является предиктором развития острого инфаркта миокарда у мужчин с СД2Т вне зависимости от других факторов риска [77]. Имеются данные о связи дефицита Т с хронической сердечной недостаточностью у мужчин [185], причем пациенты с низким уровнем Т имеют больший риск декомпенсаций, повторных госпитализаций и смертности по сравнению с больными, с нормальным уровнем эндогенного Т [223].

Безусловно, отчасти это обусловлено отрицательным влиянием андрогенного дефицита на многочисленные факторы рисков сердечно-сосудистых заболеваний – висцеральное ожирение, липидный спектр крови, инсулинорезистентность, СД2Т, наиболее выраженные именно у пожилых пациентов, а не в средней возрастной группе [163, 215]. Сочетание этих факторов синергично отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний, однако существует и прямое действие Т на сердце и сосуды, осуществляющееся через геномные и негеномные механизмы [135, 162]. Геномное действие связано с проникновением андрогенов внутрь клетки органа-мишени через плазматическую мембрану и связыванием с ядерным андрогенным рецептором, индуцирующим транскрипцию гена и синтез

белков. Негеномные эффекты наступают гораздо быстрее и связаны со взаимодействием Т с протеинами, рецепторами и ионными каналами плазматической мембраны [158, 162]. Так, доказан антипролиферативный и вазорелаксирующий эффекты Т на гладкомышечные клетки сосудов, которые могут быть связаны с его действием аналогично блокатору кальциевых каналов, наряду со стимуляцией открытия калиевых каналов в гладкомышечных клетках сосудов [142, 159]. В то же время, Т быстро увеличивает кальций - активированные калиевые токи, вызывающие гиперполяризацию в эндотелиальных клетках коронарной артерии человека [71]. Кроме того, существует гипотеза, что вазодилатация под воздействием Т возникает благодаря увеличению синтеза и высвобождения NO эндотелием [142, 255]. Предполагается, что эндотелий является самостоятельным органом мишенью для андрогенов. Так, в эндотелиоцитах обнаружена экспрессия рецепторов андрогенов, через взаимодействие с которыми Т, реализуются его биологические эффекты [65, 239]. Подтверждением данной гипотезы являются работы о влиянии дефицита Т на эндотелиальные прогениторные клетки – предшественники эндотелиоцитов, обеспечивающие регенерацию поврежденного эндотелия. Мужчины с низким уровнем Т имеют меньшее количество эндотелиальных прогениторных клеток и сниженную способность эндотелия к регенерации [71, 173]. На сегодняшний день работы о механизмах действия андрогенов на эндотелий сосудов крайне немногочисленны, что диктует необходимость проведения новых рандомизированных контролируемых исследований.

Действие андрогенов многогранно и реализуется через андрогеновые рецепторы (*AR*), расположенные внутриклеточно в органах и тканях уrogenитального тракта, костной ткани, сердечно-сосудистой, нервной системы, кожи и других. Активность этих рецепторов находится под контролем гена *AR*, обуславливающим чувствительность тканей к андрогенам и реализацию их эффектов. Ген *AR* расположен на длинном плече X-хромосомы и состоит из восьми экзонов, первый из которых представлен

последовательностью повторов трех нуклеотидов – цитозин, аденин, гуанин – *CAG* [45]. Данный триплет осуществляет кодировку аминокислоты глутамина, от количества которого в белке зависит прочность связи Т с рецептором. Установлено, что чем меньше число тринуклеотидных повторов *CAG* в гене рецептора *AR*, тем выше чувствительность к андрогенам за счет более прочной связи Т и рецептора. И напротив, большое число триплетов *CAG* характерно для низкой чувствительности к андрогенам за счет слабой связи стероидного гормона и рецептора [263]. В европейской популяции для мужчин характерно количество *CAG*-повторов от 9 до 37 [176]. Рецепторы к андрогенам по-разному экспрессированы в тканях, например, простата является одним из наиболее андроген-чувствительных органов за счет большой плотности рецепторов. Установлена зависимость числа тринуклеотидных повторов и рака, а также доброкачественной гиперплазии простаты [100, 105]. Кроме того, выявлена связь длины полиморфизма *CAG* гена *AR* с фертильностью мужчин – так, для лиц с большим числом тринуклеотидных повторов характерна олигозооспермия и бесплодие [79, 95]. Геномные механизмы действия андрогенов универсальны и оказывают влияние на внегонадные мишени. Установлено, что число *CAG*-повторов гена *AR* положительно коррелирует с содержанием жировой ткани, а также ее секреторной активностью [233, 262]. Выявлено ассоциированное влияние уровня Т и длины полиморфизма гена *AR* на инсулинорезистентность [177]. Среди показателей липидного обмена наибольшее влияние полиморфизм гена *AR* оказывает на уровни ЛПВП [261]. Особый интерес представляют немногочисленные данные о взаимосвязи чувствительности к андрогенам и эффективности тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) при гипогонадизме. Исследование TIMES 2 показало, что высокая чувствительность к андрогенам положительно связана с более значимой динамикой показателей инсулинемии, триглицеридемии и инсулинорезистентности на фоне ТЗТ, тогда как влияние на уровень HbA1c и другие параметры липидограммы отсутствовало [234]. Наименее изучены геномные механизмы действия Т на сердечно-сосудистую

систему и эндотелий. Выявлена взаимосвязь числа *CAG*-повторов гена *AR* с нарушением артериальной вазореактивности у здоровых молодых добровольцев вне зависимости от уровней эндогенного Т [261]. Исследования генетических аспектов реализации действия Т на эндотелий мужчин, страдающих СД и гипогонадизмом, наиболее подверженных развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений, не проводились.

Итак, столь важная роль дефицита Т в формировании сексуальной дисфункции, развитии и прогрессии ожирения, нарушений углеводного и липидного метаболизма, сердечно-сосудистых заболеваний спровоцировала поиск путей патогенетической коррекции комплекса данных состояний и определения места ТЗТ в их лечении. Многочисленные работы, посвященные оценке эффективности и безопасности ТЗТ, осуществлялись по следующим направлениям: исследования сексуальной и физической функции, когнитивного и психологического статуса, анемии, состояния костной и сердечно-сосудистой систем [232].

В первую очередь, многими исследованиями было показано, что терапия Т приводит к увеличению сексуальной активности, либидо и улучшению эректильной функции [70, 199]. Помимо этого, было продемонстрировано положительное влияние ТЗТ на настроение и депрессию, однако улучшения когнитивной функции в большинстве работ не было выявлено [126, 187, 204]. Установлено, что терапия Т повышает уровень гемоглобина за счет активации эритропоэтина у мужчин как с установленной, так и с неизвестной причиной анемий [212, 232]. Также доказано увеличение минеральной плотности костной ткани и снижения риска переломов, в особенности позвоночника, на фоне ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и остеопорозом [231, 238].

Но особую важность имеют работы, направленные на изучение метаболических эффектов ТЗТ. Множество исследователей отметили положительное влияние терапии Т у мужчин с гипогонадизмом на висцеральное ожирение: установлено значительное снижение как ИМТ, так и

ОТ [1, 166, 216, 242]. Безусловно, уменьшение висцерального ожирения нашло отражение и в улучшении углеводного обмена. Так, в нескольких мета-анализах было показано, что ТЗТ у пациентов с СД2Т приводит к снижению уровней гликемии и инсулинемии натощак, HbA1c и выраженности инсулинорезистентности [58, 134, 136, 259]. Особую важность имеют исследования эффективности ТЗТ с большим сроком наблюдения. Недавно были получены данные о том, что ТЗТ при длительном назначении предотвращает трансформацию предиабета в манифестный СД [254]. Кроме того, представлено, что 11-летняя терапия Т ундеканоатом приводит к ремиссии СД2Т у трети пациентов [112]. Наконец, улучшение гликемического контроля способствует снижению смертности у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом, получавших ТЗТ в течение длительного времени [108].

Результаты работ, посвященных влиянию ТЗТ на липидный обмен более гетерогенны. Одни исследования выявили снижение уровней общего холестерина и триглицеридов [136, 259], другие отметили только уменьшение гипертриглицеридемии [58], тогда как динамика липопротеидов высокой плотности либо отсутствовала, либо было продемонстрировано повышение их концентрации [227, 251, 259]. Важным эффектом терапии Т является проявление его антиоксидантных свойств – оказалось, что назначение ТЗТ мужчинам с гипогонадизмом в сочетании с висцеральным ожирением и СД2Т приводит к элиминации оксидативного стресса и значимому снижению глюкокотоксичности [5].

Пожалуй, самым спорным и противоречивым на сегодняшний день является вопрос о безопасности ТЗТ и ее влиянии на сердечно-сосудистую систему. Несмотря на единичные работы, показавшие увеличение острых коронарных событий при использовании ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом, большинство исследований последних лет продемонстрировали ее положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Так, рандомизированные плацебо контролируемые исследования показали

положительное влияние терапии Т на сердечную ишемию, вызванную физической нагрузкой, сокращение интервала QT, наряду с улучшением некоторых факторов сердечно-сосудистого риска [103, 135, 145]. Помимо этого, ТЗТ улучшает функцию левого желудочка и фракцию выброса, показывая тренд к снижению массы левого желудочка, а также уменьшению периферического сосудистого сопротивления при хронической сердечной недостаточности [75, 220, 247]. Неоднозначны исследования о влиянии терапии Т на прогрессию атеросклероза. С одной стороны, имеются работы, которые не выявили значимого влияния ТЗТ на замедление прогрессии субклинического атеросклероза у пожилых пациентов [51]. С другой стороны, существуют доказательства значимого уменьшения объема некальцифицированных коронарных бляшек на фоне ТЗТ у мужчин с симптомным гипогонадизмом в возрасте старше 60 лет [57]. Также противоречивы данные о влиянии терапии Т на эндотелий зависимую вазодилатацию - острое введение высоких доз Т у мужчин с ишемической болезнью сердца способствовало ее увеличению [190], а стандартное назначение Т лицам с гипогонадизмом не оказывало влияния в ряде исследований [53]. Отсутствие единого мнения и разнородность полученных данных об эффектах и безопасности ТЗТ для сердечно-сосудистой системы могут быть связаны с несопоставимостью критериев включения пациентов в исследованиях, исходно существовавшими кардиоваскулярными событиями, возрастом обследуемых, продолжительностью лечения и выбором препарата для ТЗТ.

Таким образом, несмотря на несомненный интерес в изучении проблем андрогенного дефицита, многие эффекты и механизмы действия Т на метаболические процессы и сердечно-сосудистую систему остаются неизученными, а имеющиеся данные противоречивы и неоднозначны. Особого внимания требует когорта пациентов с СД2Т, имеющими более высокие сердечно-сосудистые риски, чем популяция в целом. Суммируя проанализированные данные, очевидна необходимость продолжения хорошо

спланированных исследований в данном направлении с целью детализации патогенетических факторов и оптимизации терапевтических подходов для повышения эффективности лечения мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных и дизайн исследования

Исследование включает в себя 3 этапа:

1. Ретроспективное сравнительное исследование.
2. Проспективное сплошное одномоментное сравнительное исследование.
3. Проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1

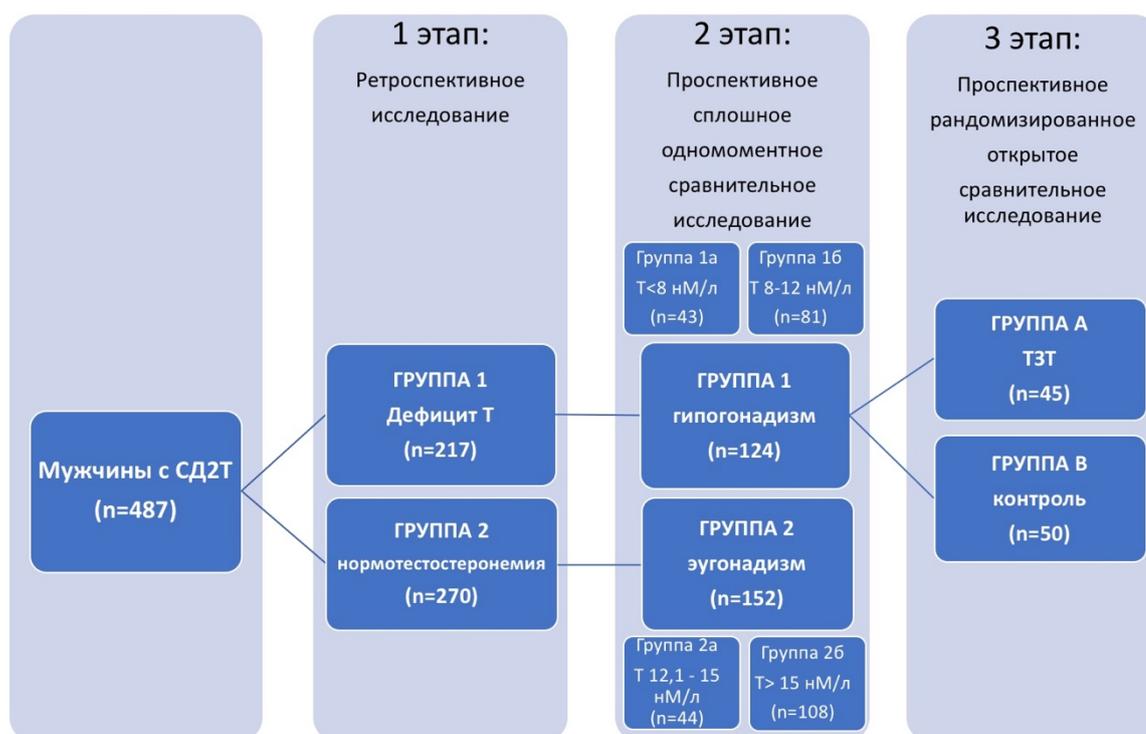


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

На **первом этапе** с целью оценки влияния дефицита Т на структуру диабетических осложнений и сопутствующей патологии у мужчин с СД2Т проведен ретроспективный анализ 487 больных. Глубина поиска составила 3 года. Диагноз СД2Т устанавливали в соответствии с клиническими

рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [2] и ВОЗ (1999-2013 гг.) [78] – гликемия в венозной плазме натощак не менее 7,0 ммоль/л и 11,1 ммоль/л через 2 часа после теста толерантности к углеводам или при случайном определении или уровень HbA1c не менее 6,5 %.

Критериями включения были:

1. Наличие СД2Т.
2. Мужской пол.
3. Возраст 40 и более лет.
4. Наличие результата лабораторного исследования уровня общего сывороточного Т.

Критериями исключения были:

1. Неполная анамнестическая информация.
2. Участие в клинических исследованиях.
3. Наличие установленного диагноза онкологического заболевания.

Первоначально было изучено 1670 историй болезни мужчин с СД2Т, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в эндокринологическом отделении клиники ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ России, НУЗ «Дорожной клинической больницы на станции Ростов-главный ОАО РЖД», эндокринологическом центре ГБУ РО «Областной клинической больницы №2», и в поликлиниках Ростовской области. После оценки критериев включения и исключения, в ретроспективный анализ вошли истории болезни 487 мужчин, страдавших СД2Т. Общая характеристика пациентов в исследовании представлена в таблице 2.1

Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль] возраста больных в исследовании составила 54,0 [49; 60] лет, а длительность СД2Т – 6,0 [2,0; 10,0] лет. Уровень общего Т пациентов был 12,9 [9,7; 16,7] ммоль/л. Ожирение было определено у 202 (41,5%) больных, избыточная масса тела у 193 (39,6%)

пациентов, тогда как нормальная масса тела имела место лишь у 92 (18,9%) мужчин с СД2Т. Медиана ИМТ составила 32,1 [29,6; 35] кг/м², а ОТ – 109 [102; 117] см. При этом ОТ в безопасном диапазоне не более 94 см имела место лишь у 10 мужчин, у остальных определено висцеральное ожирение с ОТ более 94 см.

Таблица 2.1. Общая характеристика пациентов в исследовании

Параметр	Me [LQ; UQ]
Возраст, лет	54,0 [49; 60]
Длительность СД2Т, лет	6,0 [2,0; 10,0]
Общий Т, нмоль/л	12,9 [9,7; 16,7]
Масса тела, кг	98 [90; 108]
ИМТ, кг/м ²	32,1 [29,6; 35]
ОТ, см	109 [102; 117]
ОБ, см	107 [102; 114]
Гликемия натощак, ммоль/л	7,9 [6,4; 10]
НbA1c, %	7,8 [6,7; 9,0]
САД, мм.рт.ст.	140 [130;160]
ДАД, мм.рт.ст.	87 [80; 95]
ЧСС, удары/минуту	75 [69; 81]

Медиана HbA1c составила 7,8 [6,7; 9,0] %, при этом доля пациентов с уровнем HbA1c менее 7% была 31,8% (n=155); от 7 до 8% – 41,1% (n=200); а более 8% – 27,1% (n=132).

Сахароснижающая терапия была представлена комбинацией 2 и более препаратов. Метформин получали 66,3% пациентов, препараты сульфонилмочевины – 38,1%, инкретины – 27,3%, ингибиторы SGLT-2 – 11,5%, тогда как инсулинотерапию проводили 28% больным.

Артериальную гипертензию имели 355 мужчин (72,9%), при этом медианы уровней САД и ДАД составили 140 [130;160] и 87 [80; 95] мм рт. ст. соответственно. Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 135 больных (27,7%). Гипотензивные препараты применяли как в монотерапии, так и в комбинации. Структура гипотензивной терапии была следующая: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 35,5%, β -адреноблокаторы и диуретики – по 29%, антагонисты кальция – 12,7%, блокаторы рецепторов ангиотензина II – 12,4%, агонисты имидазолиновых рецепторов – 2,8%.

Дислипидемия была диагностирована у 81,7% больных, при этом статины регулярно принимали лишь 66,1% пациентов, которым они были назначены.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 217 больных с дефицитом Г и 2-я группа – 270 мужчин с нормальным уровнем общего сывороточного Г.

Характеристика двух групп больных на 1 этапе исследования представлена в таблице 2.2. Группы были сопоставимы по возрасту и длительности СД2Г, но статистически значимо отличались по уровню общего Г крови.

Таблица 2.2. Характеристика групп больных в ретроспективном исследовании

Показатель	1 группа (n=217)	2 группа (n=270)	p
Возраст, лет	54,0 [48; 59]	55,0 [49; 60]	0,132
Длительность СД2Т, лет	5,0 [2,0; 9,0]	6,0 [2,0; 10,0]	0,233
Общий Т, нмоль/л	9,3 [7,3; 11,1]	16,2 [14,4; 18,1]	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

На **втором этапе** проведено проспективное одномоментное сплошное когортное сравнительное исследование. Из числа пациентов, карты которых были изучены ретроспективно, было отобрано 276 мужчин с СД2Т с целью изучения влияния эндогенного Т на показатели углеводного, липидного обменов, функцию жировой ткани и эндотелия, а также для отбора больных в проспективное исследование.

Критериями включения были:

1. Наличие СД2Т.
2. Мужской пол.
3. Возраст 40 – 65 лет.
4. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.
5. Лечение СД2Т пероральными сахароснижающими препаратами.

Критериями исключения были:

1. Участие на момент включения в других клинических исследованиях.
2. Наличие установленного диагноза онкологического заболевания.
3. Инсулинотерапия СД2Т.

4. Наличие классических форм гипогонадотропного или гипергонадотропного гипогонадизма (синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, гипопитуитаризм и т.д.), гиперпролактинемического синдрома и нарушений функции щитовидной железы.
5. Наличие острых или обострение хронических воспалительных заболеваний.

До начала исследования все пациенты подписали формы информированного согласия. В диссертационной работе использована первичная документация и формы информированного согласия пациентов научного исследования грант № 14-25-00052 Российского научного фонда, одобренного на заседании Локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России № 13/14 от 11.09.2014 года, а также диссертационного исследования, одобренного 24.11.2016 (протокол № 20/16).

Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с наличием или отсутствием гипогонадизма, диагностированного согласно критериям Российской ассоциации эндокринологов (2017) и Европейской ассоциации урологов (2015) – уровень общего Т менее 12,1 нмоль/л, а при уровне общего Т от 8 до 12 нмоль/л – расчетный свободный Т менее 243 пмоль/л, определенных дважды, в сочетании с симптомами, ассоциированными с андрогенным дефицитом [12, 85]. В 1 группу вошли 124 мужчины, страдающих СД2Т в сочетании с симптомным гипогонадизмом, 2-ая группа была представлена 152 эугонадными пациентами с СД2Т.

Характеристика двух групп пациентов на втором этапе исследования представлена в таблице 2.3. Группы были сопоставимы по возрасту и длительности СД2Т.

Таблица 2.3. Характеристика групп пациентов в одномоментном сплошном исследовании

Показатель	1 группа (n=124)	2 группа (n=152)	p
Возраст, лет	54,0[50; 58]	53,5 [49,5; 58]	0,661
Длительность СД2Т, лет	5,0 [2,0; 8,0]	5,0 [2,0; 10,0]	0,414
Общий Т, нмоль/л	10,1 [7,7; 11,4]	17,3 [14,6; 20,4]	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

В дальнейшем для детализации влияния концентрации сывороточного эндогенного Т на функцию жировой ткани и эндотелия, был проведен субанализ, для которого пациенты были поквартильно разделены на 4 подгруппы по уровням общего Т. Таким образом, нижний квартиль значений общего Т составил менее 8 нмоль/л (подгруппа 1а, n=43), второй квартиль был представлен диапазоном 8-12 нмоль/л (подгруппа 1б, n=81), третий квартиль – 12,1-15 нмоль/л (подгруппа 2а, n=44) и верхний квартиль – более 15 нмоль/л (подгруппа 2б, n=108). Группы также были сопоставимы по возрасту и длительности СД2Т.

Третий этап работы представлен проспективным исследованием мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом с целью изучения влияния ТЗТ на состояние углеводного, липидного обменов, функцию жировой ткани и эндотелия.

Критериями включения были:

1. Наличие СД2Т.
2. Мужской пол.

3. Возраст 40 – 65 лет.
4. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.
5. Наличие впервые выявленного нормогонадотропного гипогонадизма без предшествующего лечения препаратами Т.
6. Терапия СД2Т пероральными сахароснижающими препаратами.
7. Стабильность терапии СД2Т в течение 3 месяцев.

Критериями исключения были:

1. Наличие классических форм гипогонадотропного или гипергонадотропного гипогонадизма (синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, гипопитуитаризм и т.д.), гиперпролактинемического синдрома и нарушений функции щитовидной железы.
2. Наличие противопоказаний к проведению ТЗТ (рак предстательной железы или подозрение на него, рак грудной железы, гематокрит более 54%, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, необходимость репродуктивной реабилитации).
3. Наличие психических заболеваний, препятствующих соблюдению протокола исследования.
4. Участие на период наблюдения в любых клинических исследованиях.
5. Наличие онкологических заболеваний.
6. Наличие острых или обострение хронических воспалительных заболеваний.

В исследование вошли 95 пациентов с СД2Т и гипогонадизмом, имевших показания для назначения ТЗТ. Методом случайного списка номеров, генерированного статистической программой, больные были рандомизированы в 2 группы. В группу А вошли 45 мужчин (средний возраст 55 [49; 58] лет, получавших терапию 1% трансдермальным гелем Т в виде препарата Андрогель в дозе 50 мг в сутки, который ежедневно наносился

накожно в утренние часы. Группа В являлась контрольной и была представлена 50 мужчинами (средний возраст 53 [50; 58] года), которым Т не назначали. Сахароснижающая терапия в обеих группах была сопоставима и представлена метформином, препаратами групп сульфонилмочевины и ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа. По условиям протокола исследования сопутствующая терапия была стабильной. Длительность наблюдения составила 9 месяцев. Пациенты проходили обследование исходно, через 3, 6 и 9 месяцев терапии.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Изучали жалобы, данные анамнеза, проводили физикальные исследования с оценкой оволосения, тестикулярного объема с помощью орхидометра и состояния грудных желез. Проводили антропометрические исследования (рост и масса тела, на основании которых рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, окружность бедер), измерения уровня артериального давления (АД) по методу Короткова с оценкой систолического (САД), диастолического (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Расчет ИМТ проводили по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2};$$

Значения ИМТ оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ 1997 г.:

- ИМТ менее 25 кг/м²- норма
- ИМТ 25-29,9 кг/ м²- избыточная масса тела
- ИМТ 30-34,9 кг/ м²- ожирение 1 степени
- ИМТ 35-39,9 кг/ м²- ожирение 2 степени
- ИМТ более 40 кг/м² – ожирение 3 степени

Измерение ОТ проводили с использованием сантиметровой ленты на середине расстояния между гребнем подвздошной кости и нижним краем реберной дуги, ОБ – на линии, проходящей через большой вертел бедренной кости. Висцеральный тип ожирения у мужчин диагностировали при значении ОТ более 94 см.

2.2.2. Лабораторные методы

Забор крови проводили до 10 часов утра после 12-часового голодания из локтевой вены, после чего пробирки центрифугировали 15 минут при частоте 3 000 оборотов. На 3 этапе исследования, пациентам, получавшим ТЗТ, забор крови проводили утром через 3-4 часа после нанесения препарата Т.

Биохимические показатели исследовали из свежей сыворотки крови, а иммуноферментные анализы проводили из сыворотки, замороженной при температуре - 20⁰ С.

Исследование биохимических показателей сыворотки производили при помощи анализатора Bayer ADVIA 1650.

Для изучения состояния углеводного обмена оценивали уровни гликемии и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак, а также содержание HbA1c.

Исследование уровня HbA1c проводили на анализаторе Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Концентрацию ИРИ в сыворотке крови определяли стандартными наборами «Monobind Inc» (США).

Для определения чувствительности тканей к инсулину использовалась "структурная" математическая модель - индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment), который вычисляли по формуле [248].

$$\text{Индекс НОМА} = \frac{(\text{гликемия натощак}) \times (\text{базальный уровень ИРИ})}{22,5}$$

Проявлением инсулинорезистентности, согласно данным литературы, считали значение индекса НОМА более 2,7 условных единиц [248].

Исследование показателей липидограммы в плазме периферической крови (общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)) проводили при помощи стандартных наборов фирмы «Абрис» (Россия) ферментативным методом, а содержание липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и индекса атерогенности (ИА) определяли расчетным путем по формулам Фридвальда:

$$\text{ЛПОНП} = \frac{\text{ТГ}}{2,2}$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ЛПОНП} - \text{ЛПВП}$$

$$\text{ИА} = \frac{(\text{ОХС} - \text{ЛПВП})}{\text{ЛПВП}}$$

Оценка атерогенности сыворотки проводилась по критериям, рекомендованным рабочей группой Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий [26].

Для интегральной оценки метаболического и кардиоваскулярного рисков использовали показатель - LAP индекс, который рассчитывали по формуле: $[\text{ОТ (см)} - 65] \times [\text{ТГ (ммоль/л)}]$ [174].

Оценку функции почек проводили по концентрации креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитывавшуюся по формуле Кокрофта - Голта [38].

Исследования содержания половых гормонов, гормонов жировой ткани, маркеров функции эндотелия проводили иммуноферментным методом на анализаторе Zenyth 340.

Для исследования уровней общего Т, ГСПГ, эстрадиола использовали тест системы «DRG Elisa» (Germany), с последующим расчетом содержания свободного Т по методу Вермюлена [245]. Для анализа концентраций пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), простатспецифического антигена (ПСА) применяли наборы «Алкор-Био» (Россия). Исследование содержания лептина проводили при помощи лабораторных наборов «Mediagnost» (Германия), резистина – «Биовендер Лабораторни» (Чешская республика), адипонектина – «eBioscience» (Австрия).

Концентрации маркеров функции эндотелия определяли при помощи следующих лабораторных наборов: ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, p-селектин, e-селектин, кадгерин – «Бендер МедсистемсГмбх» (Австрия); eNOS3 – «BCM Diagnostics» (США), гомоцистеин В - «Axis - shield diagnostics ltd» (Великобритания), эндотелин и остеопротегерин – «Биомедика Медицин продукте ГмбХ & Ко КГ» (Австрия), СРБ – «Биомерика Инк», (США). Содержание NO в сыворотке крови определяли расчетным методом путем вычисления разности нитритов и нитратов как продуктов метаболизма NO, в соответствии с рекомендациями производителя «R&D» (США).

Молекулярно – генетическое исследование числа тринуклеотидных повторов (*CAG*) гена *AR* проводили в лаборатории ДНК -диагностики ФГБНУ "МГНЦ" (г. Москва) под руководством профессора Полякова А.В.

Определение числа тринуклеотидных повторов *CAG* в гене *AR* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин амплификационных фрагментов. Исследуемым материалом была геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit «Promega» (США) по протоколу производителя. Амплификацию фрагментов ДНК, имеющих *CAG*-повторы в 1-ом экзоне гена *AR*, исследовали по стандартному протоколу, используя пары праймеров

(Allenetal. 1992). Фрагменты ДНК, полученные в ходе полимеразной цепной реакции, разделяли с помощью вертикального электрофореза в полиакриламидном геле. После этого проводили окрашивание геля в растворе бромистого этидия и визуализацию результатов с помощью ультрафиолет-документирующей системы.

2.2.3 Опросники, использованные в исследовании

В исследовании использовали следующие опросники: шкалу AMS (Aging Males Symptoms), краткую версию международного опросника эректильной функции МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции), опросник по симптомам СД DSC-R (Diabetes Symptom Checklist - Revised version), опросник для оценки качества жизни SF-36 (Short Form – 36), госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS.

Согласно рекомендациям разработчиков опросников, используемых в нашем исследовании, полученные от пациентов данные интерпретировали следующим образом.

1. Для шкалы AMS: симптомы андрогенного дефицита считали невыраженными при количестве баллов от 17 до 26; слабовыраженными - от 27 до 36 баллов; средней выраженности - от 37 до 49 баллов; резко выраженными - при сумме баллов ≥ 50 . Кроме того, данный опросник дает возможность оценить структуру клинической симптоматики андрогенного дефицита, а именно – психологические, соматические, сексуальные симптомы по соответствующим вопросам опросника.
2. Для анкеты МИЭФ-5: 22–25 баллов – эректильная дисфункция отсутствует; 17–21 балл - незначительная степень эректильной дисфункции; 12–16 баллов - умеренная степень эректильной дисфункции; 8–11 баллов - значительная степень эректильной

дисфункции; 5–7 баллов - тяжелая степень эректильной дисфункции.

3. Для опросника DSC-R оценивали следующие шкалы:

- психологические симптомы,
- когнитивная функция,
- неврологические симптомы - боль,
- неврологические симптомы - чувствительность,
- кардиологические симптомы,
- офтальмологические симптомы,
- симптомы гипогликемии,
- симптомы гипергликемии.

4. Для опросника SF-36 результаты были сгруппированы в виде шкал:

- Физическое функционирование;
- Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием;
- Интенсивность боли;
- Общее состояние здоровья;
- Жизненная активность;
- Социальное функционирование;
- Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием;
- Интенсивность боли;
- Общее состояние здоровья.

5. Для госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS: симптомы тревожности и депрессии отсутствовали при сумме баллов по каждой шкале в отдельности от 0 до 7; субклиническую тревожность и депрессию выявляли при значении баллов 8-10; клинически выраженную тревожность и депрессию диагностировали при сумме баллов более 11 по каждой шкале соответственно.

2.2.4. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили с помощью теста реактивной гиперемии, которая была дополнена пробой с сублингвальным приемом нитроглицерина. Изучение артериальной вазореактивности осуществляли на плечевой артерии (ПА), для получения изображения и измерения диаметра которой использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц).

На верхнюю треть плеча накладывали манжету тонометра, в которой нагнетали давление, превышающее на 40 мм рт.ст. САД в ПА. Компрессию сохраняли в течение 5 минут, после чего снижали давление в манжете, вызывая декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и изменению диаметра ПА. Изменения в диаметре ПА при проведении пробы с реактивной гиперемией, отражающие ЭЗВД, определяемую в зарубежной литературе термином «артериальная вазореактивность», фиксировали в режиме двухмерного звукового сканирования. ЭЗВД рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД ПА} = \frac{\text{максимальный диаметр ПА} - \text{исходный диаметр ПА}}{\text{исходный диаметр ПА}} \times 100\% ; \text{ где}$$

ЭЗВД ПА – эндотелий зависимая вазодилатация плечевой артерии;

максимальный диаметр ПА – наибольший диаметр ПА в ходе теста с реактивной гиперемией;

исходный диаметр ПА – диаметр ПА в покое, до проведения теста с реактивной гиперемией.

Нормальным значением ЭЗВД в ответ на пробу с реактивной гиперемией принято считать 10%, тогда как уменьшение этого показателя свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции [18, 47].

Помимо традиционной оценки процента прироста диаметра ПА при проведении теста с реактивной гиперемией, отражающего пространственные характеристики ЭЗВД, производили измерение времени развития максимальной вазодилатации ПА, характеризующее временные характеристики ЭЗВД. Так, в ходе исследования диаметр ПА измеряли исходно, затем каждые 15 секунд на первой минуте и далее каждые 30 секунд вплоть до 5 минут после декомпрессии. Для статистической обработки данных использовали показатель времени развития максимальной вазодилатации ПА, то есть значение секунды, на которой произошло наибольшее расширение ПА после декомпрессии манжеты.

После этого проводили тест с сублингвальным приемом 500 мкг нитроглицерина, прирост диаметра ПА при проведении которого отражает эндотелий независимую вазодилатацию. Данный тест является контрольным при проведении пробы с артериальной гиперемией.

Помимо этого, всем пациентам проводили ультразвуковое исследование толщины комплекса интима медиа (КИМ) задней стенки общих сонных артерий, согласно стандартизованной методике Pignoli P. (1986) [195]. За нормативные параметры КИМ принимали толщину стенки $\leq 0,9$ мм [165].

2.3 Методы статистической обработки данных

Объем репрезентативной выборки, характеризующей генеральную совокупность по распространенности гипогонадизма у мужчин с СД2Т определяли при помощи формулы:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 pq}{\Delta^2}, \text{ где}$$

n – количество наблюдений в выборке;

z_{α} – ошибка 1-го рода (при $\alpha = 0,05$);

p – распространенность признака в совокупности;

q – частота обратного события;

Δ - предельная ошибка выборки.

Учитывая отсутствие масштабных российских исследований по выявлению гипогонадизма у мужчин с СД2Т, без ограничений включения пациентов по уровню HbA1c, величина распространенности признака в совокупности принята 44,6%, согласно проведенному нами исследованию.

Исходя из этого, расчетный объем выборки для ретроспективного исследования составил 382 человека, а с коррекцией на неповторность отбора – 219. Следовательно, превышая расчетный показатель более чем в 2 раза, объем выборки проведенного исследования является достаточным.

Расчет числа больных в группе лечения из пациентов с диагностированным гипогонадизмом (n=124) проводили по формуле:

$$n = \frac{S^2 z_{\alpha}^2 N}{\Delta^2 N + S^2 z_{\alpha}^2}, \text{ где}$$

n – количество наблюдений в выборке;

S^2 – внутригрупповая дисперсия;

z_{α} – ошибка 1-го рода (при $\alpha = 0,05$);

N – объем генеральной совокупности;

Δ - предельная ошибка выборки.

Внутригрупповую дисперсию рассчитывали по формуле:

$$S^2 = \frac{pq}{N}, \text{ где}$$

S^2 – внутригрупповая дисперсия;

p – распространенность признака в совокупности;

q – частота обратного события;

N – объем генеральной совокупности.

Статистический анализ определил необходимое число пациентов для лечения равным 45 больным.

Первичный ввод данных и их редактирование производилось в таблицах Excel. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0).

Распределение всех изучаемых показателей проверяли на нормальность методами Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Преимущественное большинство изучаемых показателей имели распределение, отличающееся от нормального, в связи с чем были использованы непараметрические методы анализа данных. Непараметрические данные представлены в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me - медиана, LQ – нижний квартиль, UQ - верхний квартиль. Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Сравнение групп проводили для качественных признаков – непараметрическим методом χ -квадрат с поправкой Йетса, а для количественных признаков – U тестом Манна - Уитни для двух независимых групп и ANOVA-тестом Крускала – Уоллиса для множества независимых групп. Оценка показателей в динамике производилась с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Анализ и оценку силы связей между количественными признаками проводили непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; тогда как $0,05 \leq p < 0,1$ расценивали как тенденцию к различию.

Для оценки диагностической эффективности методов и определения диагностической точки разделения (cut-off) использовали ROC-анализ с расчетом диагностической чувствительности и специфичности, отношения шансов, а также построением ROC-кривых с оценкой площади под ROC-

кривой. Для аппроксимации связи между количественными показателями и априорным рангом применяли метод логистической регрессии.

Для исключения влияния сочетанных признаков на изучаемый показатель проводили ковариантный анализ. Для оценки эффектов влияния нескольких факторов на совокупность переменных осуществляли многомерный дисперсионный анализ MANOVA. Данные анализа MANOVA представлены в виде многомерного критерия «след Пиллая», являющимся наиболее мощным и робастным при проведении дисперсионного анализа.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО И НЕАССОЦИИРОВАННОГО С ДЕФИЦИТОМ ТЕСТОСТЕРОНА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В главе представлены результаты ретроспективного сравнительного исследования, в котором анализируются истории болезней 487 мужчин, страдающих СД2Т, в основу деления которых на две группы, был положен сывороточный уровень общего Т: 1 группа – мужчины с дефицитом Т и 2 – больные с нормальным уровнем Т.

Среди 487 больных дефицит Т выявлен у 217 пациентов (44,6%). При этом диагноз гипогонадизма был зафиксирован ранее лишь у 21,2% (n=46) пациентов, имевших как лабораторное подтверждение дефицита Т, так и описание в историях болезни клинических симптомов андрогенной недостаточности. Это свидетельствует о недооценке в практическом здравоохранении проблемы дефицита Т у мужчин с СД2Т.

Согласно данным регистра на конец 2016 – начало 2017 года, когда проводилась статистическая обработка данных 1 этапа исследования, распространенность СД2Т в Ростовской области составила 2918,7 больных (мужчин и женщин) на 100 000 населения [15]. Среди них доля мужчин была равна 28,9%, а это составляет 843 мужчины на 100 000 населения.

Нам предстояло рассчитать экстенсивный показатель распространенности гипогонадизма среди мужчин с СД2Т. Для этого в процентах оценивают величину какой-либо структурной части по отношению ко всему явлению. Измеренные части явления называют долями или удельными весами, определяющими вклад каждой части в общее явление.

В нашем случае: «явление» — это абсолютное число больных СД2Т мужского пола, а часть явления – это количество больных, относящихся к этой же группе пациентов с диагностированным гипогонадизмом.

Тогда по формуле часть явления/явление*100%, была найдена доля больных СД2Т с гипогонадизмом $217/487*100\%=44,56\%$.

С учетом данных регистра [15], распространенность гипогонадизма среди 843 мужчин, больных СД2Т, на 100 000 населения в Ростовской области составила 376 на 100 000 населения ($2918,7*0,289*0,4456$).

В широкомасштабном исследовании НИМ [182] при обследовании 2162 мужчин в возрасте старше 45 лет, дефицит Т был установлен у 843 человек. Таким образом, было показано, что среди мужчин, не имеющих СД2Т, распространенность гипогонадизма равна 39%. Сравнив доли гипогонадизма среди мужского населения (843/2162) с долей гипогонадизма среди мужчин, страдающих СД2Т (217/487), было получено статистически значимое различие ($p=0,024$). Это свидетельствует о большей распространенности гипогонадизма среди мужчин с СД2Т по сравнению с популяцией в целом.

При анализе антропометрических показателей было выявлено статистически значимое ($p<0,001$) различие по показателям массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ между группами (таблица 3.1).

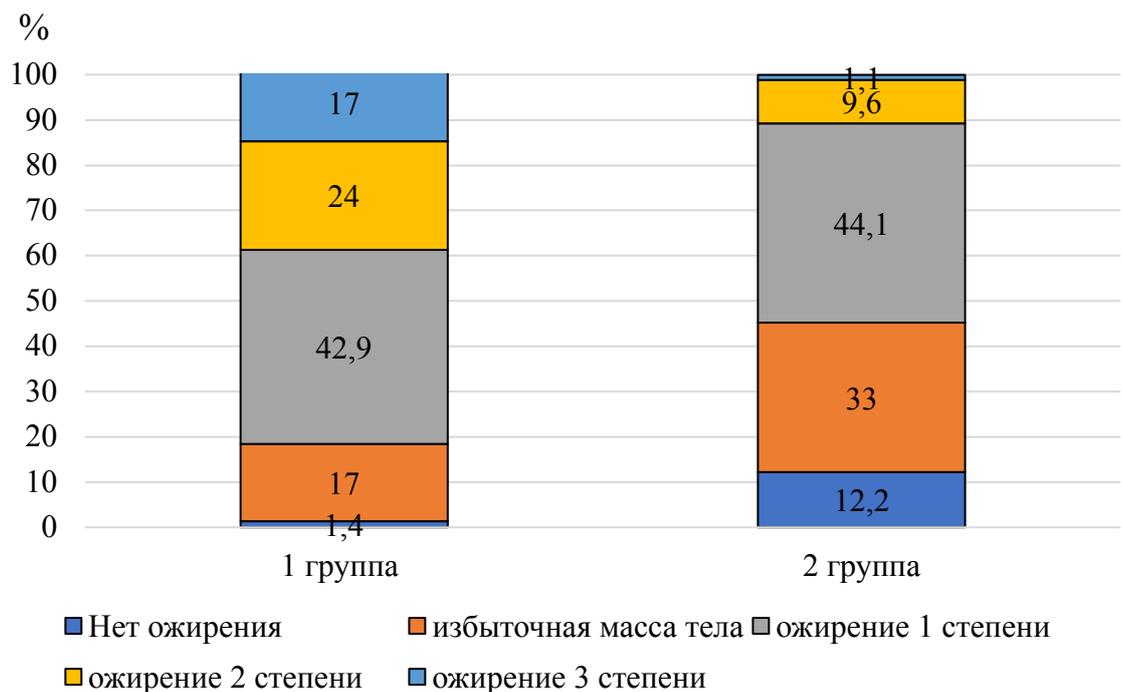
Так, масса тела у мужчин с дефицитом Т была на 7,4%, а ИМТ – на 10,0% выше, чем у эугонадных пациентов. Причем медиана ОТ у пациентов 1 группы была больше на 5 см, а ОБ – на 4,5 см по сравнению с больными из 2-ой группы ($p<0,001$).

Таблица 3.1. Антропометрические показатели у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Т

Показатель	1 группа	2 группа	p
Масса тела, кг	102 [91; 112]	95,0 [87,5; 103]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	34 [30,7; 36,9]	30,9 [29; 33,3]	<0,001
ОТ, см	112 [104; 122]	107 [101,7; 114]	<0,001
ОБ, см	109,5 [104; 116]	105 [101; 111]	0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

В связи с этим, представляет интерес анализ структуры выраженности ожирения у пациентов с СД2Т (рисунок 3.1). Не имели ожирения лишь 1,4% пациентов 1 группы и 12,2% мужчин 2-ой группы. Вдвое большее число лиц с избыточной массой тела также не имели дефицита Т по сравнению с гипогонадными пациентами. Ожирение 1 степени выявлялось в обеих группах у сопоставимого числа больных. Тогда как более выраженные степени тяжести ожирения были характерны для пациентов с дефицитом Т – ожирение 2 степени встречалось в 2,5 раза чаще, а морбидное ожирение 3 степени – в 15,5 раз чаще у лиц 1-ой группы по сравнению со 2-ой ($\chi^2 = 92,9$; $p < 0,001$). То есть, для мужчин, имеющих дефицит Т, характерны более выраженные степени тяжести ожирения, чем у пациентов с нормотестостеронемией.



$p < 0,001$

Примечание. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 3.1. Структура выраженности ожирения у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

Важными являются данные, выявленные в отношении показателей артериального давления у пациентов с СД2Т (таблица 3.2). Медианы значений САД у мужчин с дефицитом Т были на 11 мм рт.ст. выше, а ДАД – на 6 мм рт.ст. выше, чем у пациентов без такового ($p < 0,001$). При этом, ЧСС значимо между группами не отличалась.

Несмотря на статистически значимые межгрупповые отличия в уровнях артериального давления, возникает закономерный вопрос о возможной связи данных результатов с влиянием помимо дефицита Т других сопутствующих факторов, например, ИМТ.

Таблица 3.2. Показатели артериального давления и ЧСС у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

Показатель	1 группа	2 группа	p
САД, мм.рт.ст.	148 [132;164]	137 [128; 150]	<0,001
ДАД, мм.рт.ст.	90 [80; 100]	84 [80; 90]	<0,001
ЧСС, удары/минуту	75 [69; 82]	75 [69; 80]	0,736

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

В связи с этим, был проведен ковариантный анализ влияния дефицита Т на уровень САД (таблица 3.3) и ДАД (таблица 3.4) с учетом эффекта межгрупповых факторов. При этом, ковариантой был выбран ИМТ, дефицит Т – фактором (представлен в виде бинарной переменной: 0 - нет дефицита Т, 1 – есть дефицит Т), тогда как уровни САД и ДАД являлись зависимыми переменными в количественном выражении.

Результаты ковариантного анализа позволяют сделать вывод, что влияние дефицита Т на САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p = 0,002$) статистически значимо с учетом коррекции по ИМТ. Это подчеркивает самостоятельное значение

дефицита Т во влиянии на уровни как систолического, так и диастолического артериального давления.

Таблица 3.3. Оценка влияния межгрупповых факторов на уровень систолического артериального давления (ковариантный анализ)

Источник	F	p
Скорректированная модель	10,651	<0,001
Свободный член	257,732	<0,001
ИМТ	1,501	0,221
Дефицит тестостерона	14,447	<0,001

Примечание. Статистическая обработка данных проведена при помощи ковариантного анализа. F – критерий Фишера, p – уровень значимости

Таблица 3.4. Оценка влияния межгрупповых факторов на уровень диастолического артериального давления (ковариантный анализ)

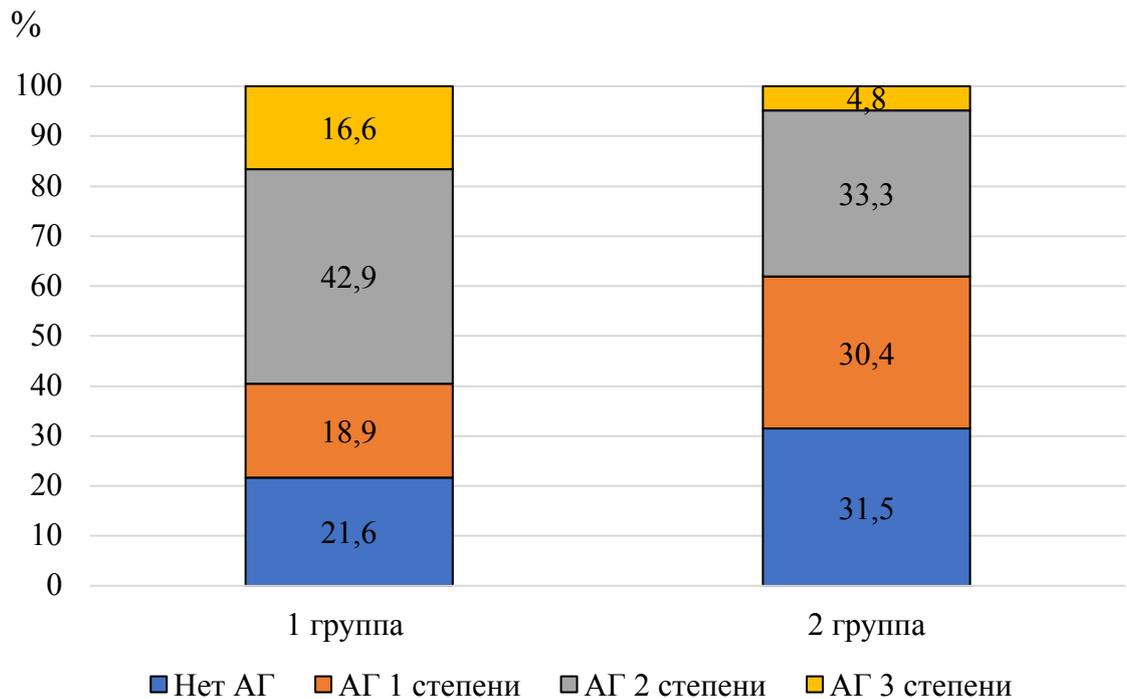
Источник	F	p
Скорректированная модель	9,676	<0,001
Свободный член	352,416	<0,001
ИМТ	3,825	0,051
Дефицит тестостерона	9,484	0,002

Примечание. Статистическая обработка данных проведена при помощи ковариантного анализа. F – критерий Фишера, p – уровень значимости

При анализе структуры артериальной гипертензии у обследуемых пациентов были выявлены закономерности, представленные на рисунке 3.2.

Нормальное артериальное давление имели в 1,5 раза больше эугонадных пациентов по сравнению с гипогонадными больными. Такая же картина наблюдалась и в отношении легкой степени артериальной гипертензии, встречающуюся в 1,6 раз чаще среди лиц с нормотестостеронемией. В то же время, более тяжелые степени гипертонии были более характерны для мужчин с низким уровнем Т. Так, артериальная

гипертензия 2 степени встречалась в 1,3 раза чаще, а 3 степени – в 3,5 раза чаще у больных с дефицитом Т по сравнению с пациентами без такового ($\chi^2 = 76,8$; $p < 0,001$). Таким образом, мужчины, страдающие СД2Т в сочетании с дефицитом Т, имеют более тяжелые степени выраженности артериальной гипертензии, чем эугонадные пациенты.



$p < 0,001$

Примечание. АГ – артериальная гипертензия. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 3.2. Структура артериальной гипертензии у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

Анализ структуры сопутствующей патологии обследованных пациентов представлен в таблице 3.5.

Ретроспективный анализ не выявил статистически значимых различий в частоте ишемической болезни сердца среди пациентов 1 и 2 групп.

Таблица 3.5. Структура сопутствующей патологии у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

Сопутствующая патология	1 группа	2 группа	p
Ишемическая болезнь сердца	67 (30,9%)	68 (25,2%)	0,163
Хроническая сердечная недостаточность	44 (20,3%)	28 (10,4%)	0,053
Хронический панкреатит	40 (18,4%)	13 (4,8%)	<0,001
Неалкогольная жировая болезнь печени	62 (28,6%)	35 (12,96%)	0,001
Остеохондроз позвоночника	27 (12,4%)	12 (4,4%)	0,032
Хронический простатит	38 (17,5%)	8 (2,96%)	<0,001
Аденома простаты	14 (6,45%)	3 (1,1%)	0,030
Аутоиммунный тиреоидит	41 (18,9%)	16 (5,9%)	<0,001

Примечания. Сравнение признаков между группами осуществляли при помощи критерия χ^2

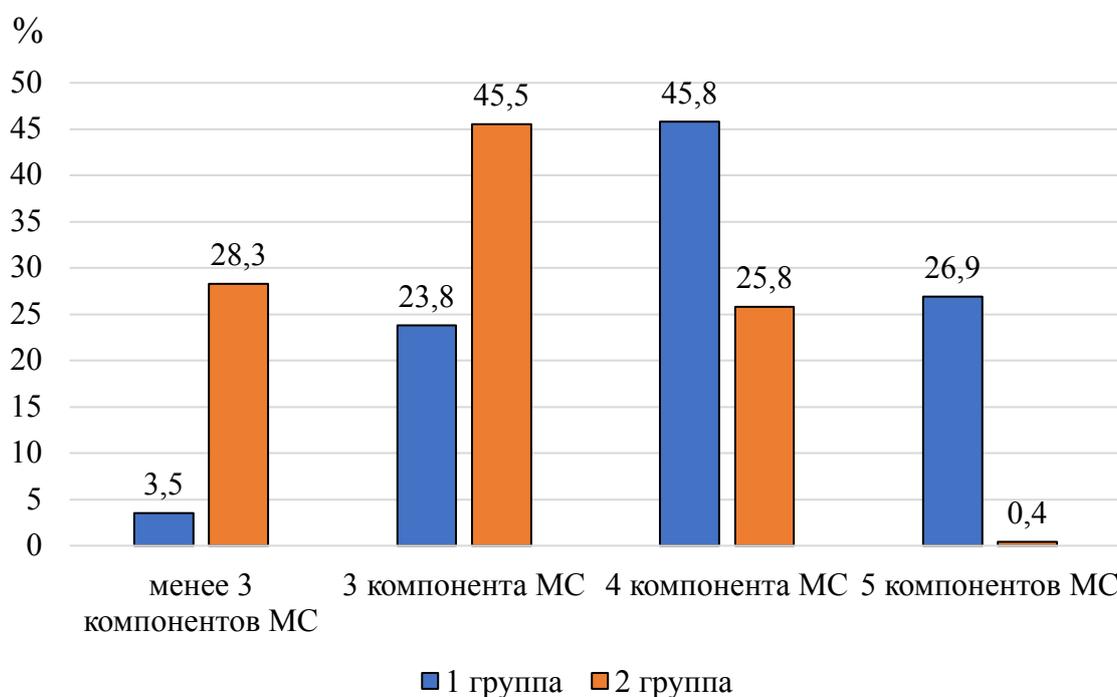
Однако имела место статистическая тенденция к различию ($p=0,053$) по наличию хронической сердечной недостаточности – так, в 1-ой группе она была установлена вдвое чаще, чем во 2-ой. С высокой степенью достоверности пациенты с дефицитом Т имели чаще хронический панкреатит и неалкогольную жировую болезнь печени в сравнении с мужчинами с нормальным уровнем Т. В частности, неалкогольная жировая болезнь печени была зарегистрирована в 2,2 раза чаще у больных с дефицитом Т по сравнению с мужчинами без такового ($p=0,001$). Помимо этого, пациенты 1-ой группы чаще имели жалобы, связанные с заболеваниями опорно-

двигательного аппарата, а именно, остеохондрозом позвоночника. Остеохондроз позвоночника был зарегистрирован в историях болезни пациентов 1-ой группы в 2,8 раза чаще, чем во 2-ой. Нужно отметить, что на первом этапе исследования (ретроспективный анализ) пациенты не проходили урологическое обследование в обязательном порядке, в связи с чем, для анализа была доступна лишь информация, отраженная в историях болезни. Однако обращает на себя внимание большая распространенность хронического простатита и аденомы простаты у больных с дефицитом Т по сравнению с эугонадными мужчинами. При этом, несмотря на наличие СД у всех больных, эректильная дисфункция нашла отражение в историях болезни лишь у 6 пациентов (2,8%) 1-ой группы и у 1 больного (0,37%) 2-ой группы. Очевидно, что данные цифры далеки от реальной картины и свидетельствуют о недостаточном внимании врачей терапевтических специальностей к вопросам сексуальности мужчин, являющейся важной составляющей качества жизни пациентов с СД2Т.

При анализе эндокринной патологии у изучаемых пациентов, у 41 пациента (18,9%) 1-ой группы в историях болезни имелся диагноз аутоиммунного тиреоидита, из них у 12 человек (5,5%) – гипотиреоз в состоянии медикаментозной компенсации. Среди больных 2-ой группы аутоиммунный тиреоидит имел место у 16 пациентов (5,9%), и приводил к гипотиреозу у 5 человек (1,8%). Среди анализируемых карт пациентов с гипогонадизмом у троих больных (1,38%) была выявлена гиперпролактинемия, вызванная пролактинсекретирующей микроаденомой гипофиза. Данные пациенты в дальнейшее исследование не включались.

Представляет интерес сравнительная оценка числа компонентов метаболического синдрома (МС) у мужчин в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Т (рисунок 3.3). Для проведения анализа использованы диагностические критерии МС Международной федерации диабета (IDF) 2017 года. Поскольку пациенты в нашем исследовании страдали СД2Т, то все они имели как минимум 1 компонент МС. Сочетание СД2Т и центрального

ожирения (ОТ более 94 см) встречалось в 8 раз чаще у пациентов с нормотестостеронемией по сравнению с больными с дефицитом Т. Наличие трех компонентов МС так же выявлено в 1,9 раз чаще у пациентов 2-ой группы по сравнению с 1-ой. В дальнейшем при нарастании числа компонентов МС преобладали пациенты с дефицитом Т: 4 компонента МС у них было зарегистрировано в 1,8 раз чаще, чем у мужчин с нормотестостеронемией, а сочетание 5 компонентов МС было выявлено у 26,9% пациентов 1 группы и лишь 0,4% - 2-ой. Таким образом, с высокой степенью достоверности показано увеличение доли пациентов с дефицитом Т при прогрессивном нарастании числа компонентов МС ($\chi^2 = 131,4$; $p < 0,001$).



$p < 0,001$

Примечание. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 3.3. Сравнительный анализ числа компонентов метаболического синдрома у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

При оценке показателей углеводного обмена значимые различия между группами не были выявлены для уровня HbA1c (7,8 [6,8; 9,5] % в 1 группе и 7,8 [6,6; 8,9] % во 2-ой группе; $p=0,122$), а для гликемии натощак носили характер статистической тенденции (8,2 [6,8; 10,0] ммоль/л и 7,7 [6,3; 10,1] ммоль/л соответственно; $p=0,088$). Вместе с тем, обращают внимание более высокие значения нижнего и верхнего квартилей уровня HbA1c и медиан гликемии натощак у больных с дефицитом Т.

Вызывает несомненный интерес ковариантный анализ, позволяющий оценить самостоятельное влияние дефицита Т на уровень HbA1c с учетом эффекта межгрупповых факторов (таблица 3.6). При проведении статистического анализа ИМТ являлся ковариантой, дефицит Т – фактором (представлен в виде бинарной переменной: 0 - нет дефицита Т, 1 – есть дефицит Т), а HbA1c – зависимой переменной в количественном выражении.

Таблица 3.6. Оценка влияния межгрупповых факторов на уровень HbA1c (ковариантный анализ)

Источник	F	p
Скорректированная модель	3,192	0,042
Свободный член	202,089	<0,001
ИМТ	2,570	0,110
Дефицит тестостерона	5,581	0,019

Примечание. Статистическая обработка данных проведена при помощи ковариантного анализа. F – критерий Фишера, p – уровень значимости

Таким образом, ковариантный анализ демонстрирует значимое влияние дефицита Т на уровень HbA1c с учетом коррекции по ИМТ ($p=0,019$).

В то же время, известно, что декомпенсация СД сопровождается длительной гипергликемией и глюкозотоксичностью, находящей отражение

не только во влиянии на β -клетку поджелудочной железы, но и на многие другие органы и системы организма. Вместе с тем, на сегодняшний день критическое значение HbA1c, вызывающее снижение секреции Т клетками Лейдига не установлено.

Для определения уровня HbA1c, ассоциированного с дефицитом Т (концентрацией общего Т менее 12,1 нмоль/л, принятой Российской ассоциацией эндокринологов как точка отсечения в диагностике гипогонадизма), были построены таблицы сопряженности. Наиболее значимое влияние на секрецию Т было выявлено у мужчин с СД2Т и уровнем HbA1c более 9%. С целью определения диагностической точки разделения уровня HbA1c, ассоциированной с развитием дефицита Т, был проведен ROC-анализ. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности по определению уровня HbA1c, связанного со снижением концентрации Т у больных с декомпенсацией СД2Т, представлена на рисунке 3.4. Диагностической точкой разделения уровня HbA1c, при превышении которой у обследованных пациентов возникает гипотестостеронемия, было его значение 10%.

Площадь под ROC-кривой составила $0,629 \pm 0,052$, что свидетельствует об удовлетворительном «качестве» теста. Различие от диагональной кривой сравнения, соответствующей нулевой значимости теста, было статистически значимым ($p=0,013$).

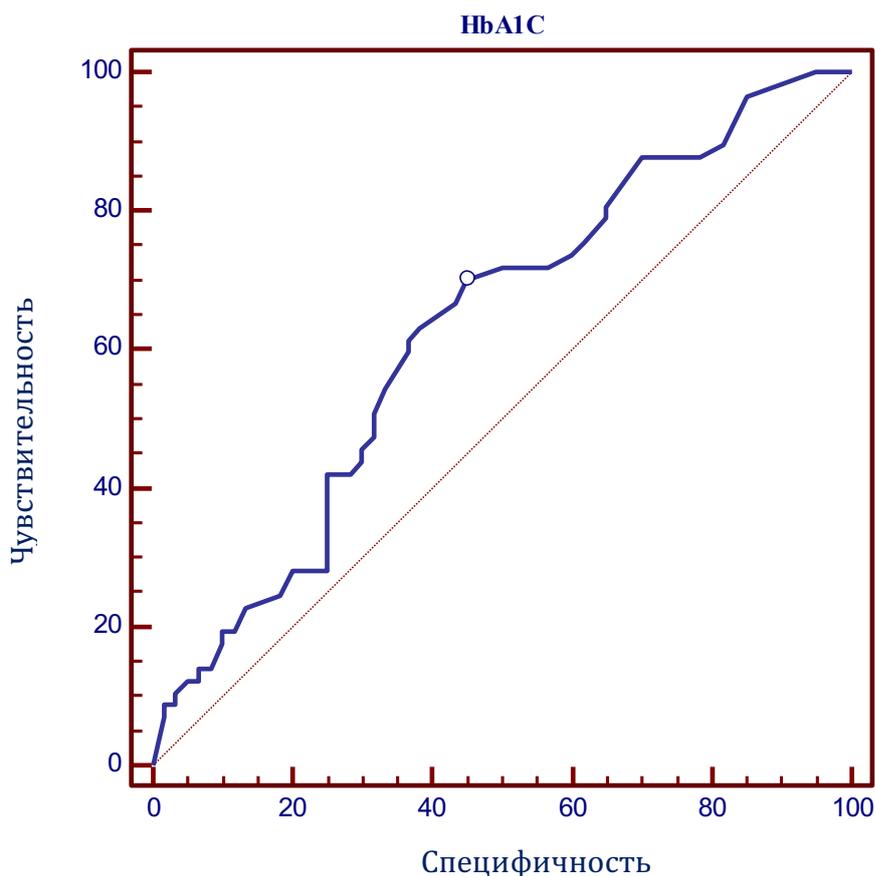


Рисунок 3.4. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности по определению уровня НbА1с, связанного со снижением концентрации тестостерона у больных СД2Т

Соотношение чувствительности и специфичности по определению уровня НbА1с для оценки влияния на снижение Т у больных с декомпенсированным СД2Т представлена в таблице 3.7. Как видно, у больных с декомпенсацией СД2Т при повышении НbА1с более 10% с диагностической чувствительностью 70,2% и специфичностью 55% можно говорить о вероятности развития гипогонадизма со снижением концентрации Т в крови ($p=0,013$). Повышение уровня НbА1с более 10% увеличивает риск развития гипогонадизма у больных СД2Т в 1,56 раз (доверительный интервал 1,2-2,1).

Таблица 3.7. Соотношение чувствительности и специфичности по определению уровня HbA1c для оценки влияния на снижение тестостерона у больных с декомпенсированным СД2Т

HbA1c, %	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
>9,1	96,49	87,9 - 99,6	15,00	7,1 - 26,6	1,14	0,6 - 2,1
>9,2	89,47	78,5 - 96,0	18,33	9,5 - 30,4	1,10	0,6 - 1,9
>9,3	87,72	76,3 - 94,9	21,67	12,1 - 34,2	1,12	0,7 - 1,8
>9,4	87,72	76,3 - 94,9	30,00	18,8 - 43,2	1,25	0,8 - 1,9
>9,5	80,70	68,1 - 90,0	35,00	23,1 - 48,4	1,24	0,9 - 1,8
>9,55	78,95	66,1 - 88,6	35,00	23,1 - 48,4	1,21	0,8 - 1,8
>9,6	75,44	62,2 - 85,9	38,33	26,1 - 51,8	1,22	0,9 - 1,7
>9,7	73,68	60,3 - 84,5	40,00	27,6 - 53,5	1,23	0,9 - 1,7
>9,8	71,93	58,5 - 83,0	43,33	30,6 - 56,8	1,27	0,9 - 1,8
>9,9	71,93	58,5 - 83,0	50,00	36,8 - 63,2	1,44	1,1 - 1,9
>10 *	70,18	56,6 - 81,6	55,00	41,6 - 67,9	1,56	1,2 - 2,1
>10,1	66,67	52,9 - 78,6	56,67	43,2 - 69,4	1,54	1,2 - 2,1
>10,2	63,16	49,3 - 75,6	61,67	48,2 - 73,9	1,65	1,2 - 2,2
>10,3	61,40	47,6 - 74,0	63,33	49,9 - 75,4	1,67	1,3 - 2,2
>10,4	59,65	45,8 - 72,4	63,33	49,9 - 75,4	1,63	1,2 - 2,2
>10,5	54,39	40,7 - 67,6	66,67	53,3 - 78,3	1,63	1,2 - 2,2
>10,6	50,88	37,3 - 64,4	68,33	55,0 - 79,7	1,61	1,2 - 2,2
>10,7	47,37	34,0 - 61,0	68,33	55,0 - 79,7	1,50	1,1 - 2,1
>10,8	45,61	32,4 - 59,3	70,00	56,8 - 81,2	1,52	1,1 - 2,1
>10,9	43,86	30,7 - 57,6	70,00	56,8 - 81,2	1,46	1,0 - 2,0
>11	42,11	29,1 - 55,9	71,67	58,6 - 82,5	1,49	1,1 - 2,1

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ДИ – доверительный интервал, ОШ - отношение шансов

Методом логит-регрессии было получено математическое выражение, описывающее связь между риском развития гипогонадизма и уровнем HbA1c в крови:

$$K = \frac{\exp(-3,4 + 0,316 \cdot \text{HbA1c})}{1 + \exp(-3,4 + 0,316 \cdot \text{HbA1c})}, \text{ где}$$

K – коэффициент риска развития гипогонадизма,

HbA1c – уровень HbA1c в %.

Модель является статистически значимой ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,023$).

Графически, вышеописанная зависимость, представлена на графике (рисунок 3.5).

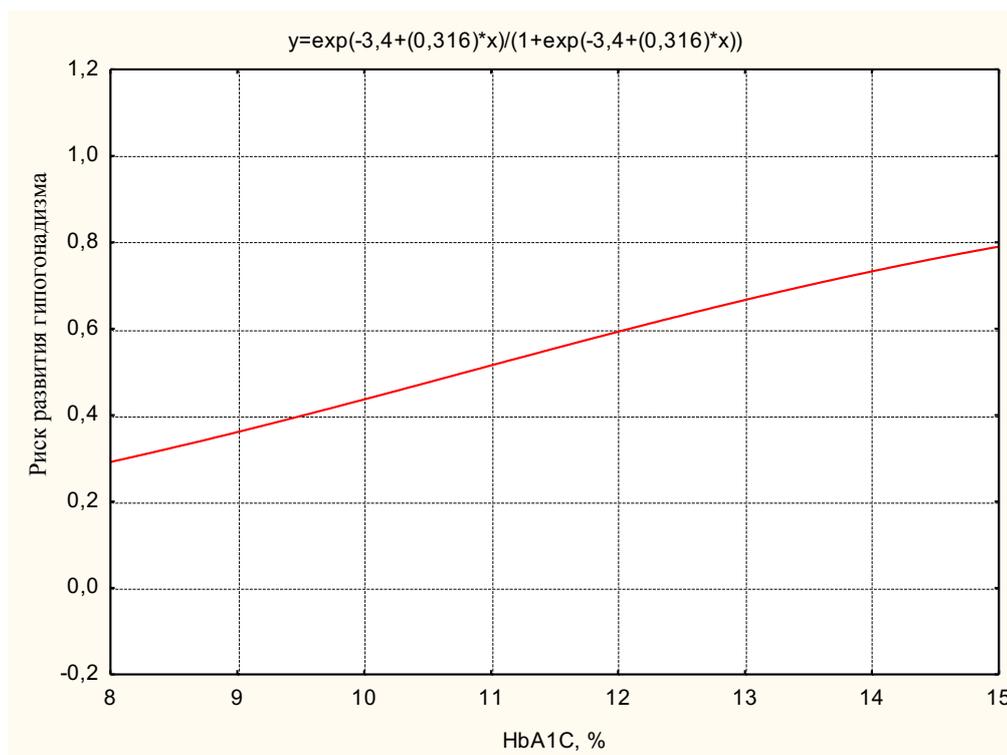


Рисунок 3.5. Кривая логит-регрессии, описывающая связь между риском развития гипогонадизма и уровнем HbA1c у мужчин с СД2Т

Таким образом, имея информацию об уровне HbA1c, и используя данную математическую формулу, можно определить риск развития гипогонадизма у мужчины, страдающего СД2Т. Например, при уровне HbA1c = 9%, риск гипогонадизма составляет 36%, а при уровне HbA1c = 10% -

этот риск увеличивается до 44%. В то же время при нарастании уровня HbA1c до 11% риск гипогонадизма будет составлять уже 52%. Становится очевидным, что с повышением уровня HbA1c нарастает риск развития гипогонадизма. Применение данной математической формулы для расчета риска гипогонадизма при декомпенсации СД2Т имеет важное прикладное значение, позволяя прогнозировать особенности клинического течения заболевания, а соответственно, персонализировать подходы к ведению пациентов.

Интерес представляют результаты сравнительного анализа показателей липидного спектра крови, представленные в таблице 3.8.

Таблица 3.8. Показатели липидного спектра крови у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

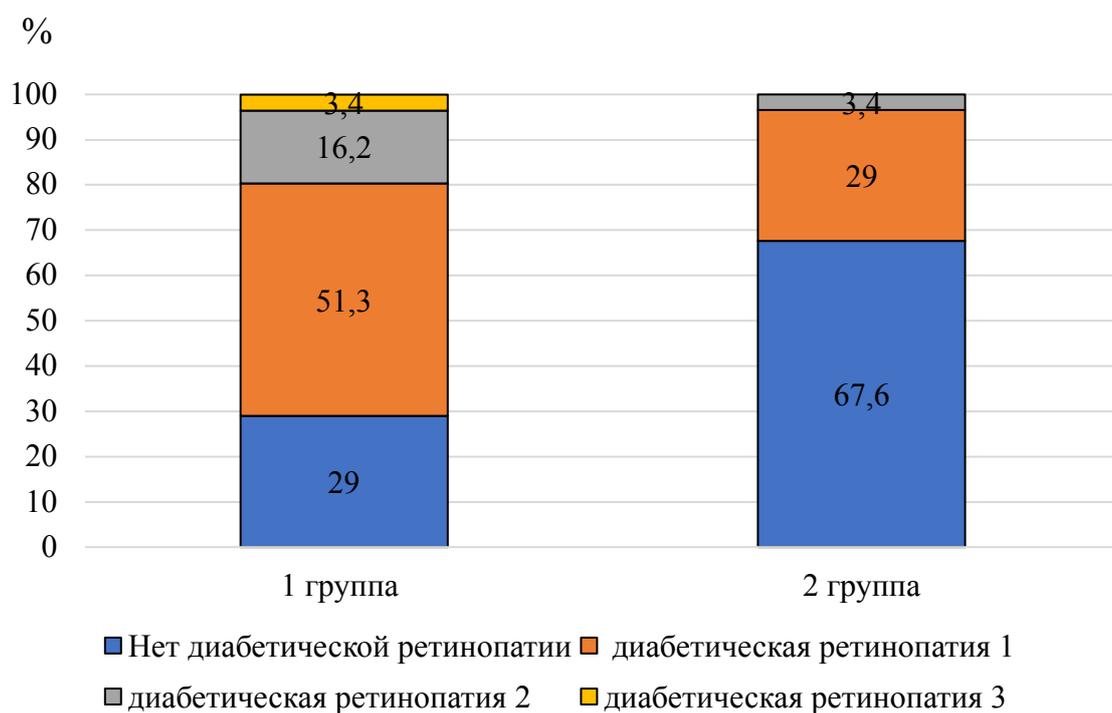
Показатель	1 группа	2 группа	p
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,6; 6,5]	5,1 [4,5; 6,0]	0,074
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,4; 3,0]	1,7 [1,2; 2,3]	0,007
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,6]	1,4 [1,2; 1,5]	0,736
ЛПОНП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,6]	0,8 [0,6; 1,0]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,4; 3,7]	2,9 [2,4; 3,6]	0,061
ИА, ед.	2,8 [2,5; 3,3]	2,7 [2,5; 3,0]	0,013

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Было установлено, что дефицит Т у мужчин с СД2Т сопровождается статистически значимым увеличением уровней ТГ ($p=0,007$), ЛПОНП ($p<0,001$), ИА ($p=0,013$) и статистической тенденцией в отношении ОХС ($p=0,074$), ЛПНП ($p=0,061$), по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень Т. При этом, уровни ЛПВП в группах значимо не отличались. Это позволяет сделать вывод о негативном влиянии дефицита Т на обмен липидов у мужчин с СД2Т.

Наше исследование включало изучение структуры осложнений СД2Т у мужчин в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Т.

При ретроспективном анализе карт пациентов отсутствовали данные о состоянии глазного дна и заключение офтальмолога с оценкой степени тяжести диабетической ретинопатии у 194 пациентов, в связи с чем представлены данные из расчета n=148 в 1 группе и n=145 во 2 группе. Данные анализа структуры диабетической ретинопатии представлены на рисунке 3.6.



p<0,001

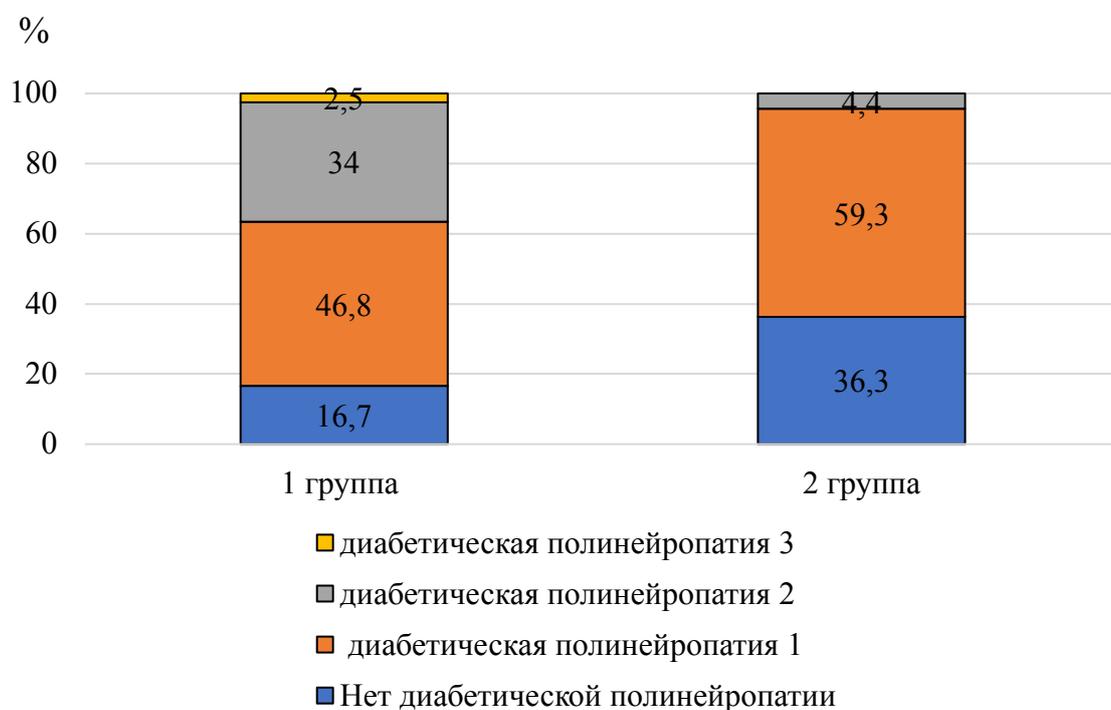
Примечание. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 3.6. Структура диабетической ретинопатии у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

При сопоставимых длительности СД2Т и уровнях HbA1c, не имели диабетической ретинопатии лишь 29% (n=43) мужчин 1 группы, и вдвое больше больных 2 группы – 67,6% (n=98). Причем, среди пациентов 2 группы отсутствовали лица с диабетической ретинопатией 3 степени, а также было выявлено статистически значимо меньшее количество пациентов с ретинопатией 2 степени (3,4% против 16,2%) по сравнению с 1 группой ($\chi^2 =$

61,5; $p < 0,001$). Следовательно, диабетическая ретинопатия у мужчин с СД2Т при дефиците Т развивается чаще и протекает в более тяжелых формах, чем у пациентов с нормальным уровнем Т.

При ретроспективном анализе карт пациентов отсутствовали данные об оценке состояния периферической чувствительности, а также данные о наличии или отсутствии диабетической полинейропатии у 127 пациентов, что позволило проанализировать 156 историй болезни в 1 группе и 204 - во 2 группе. Число пациентов, не имевших диабетической периферической полинейропатии в группе пациентов с нормотестостеронемией, было вдвое больше (36,3% против 16,7%), а ее тяжесть была достоверно меньше, чем у мужчин с дефицитом Т (рисунок 3.7).



$p < 0,001$

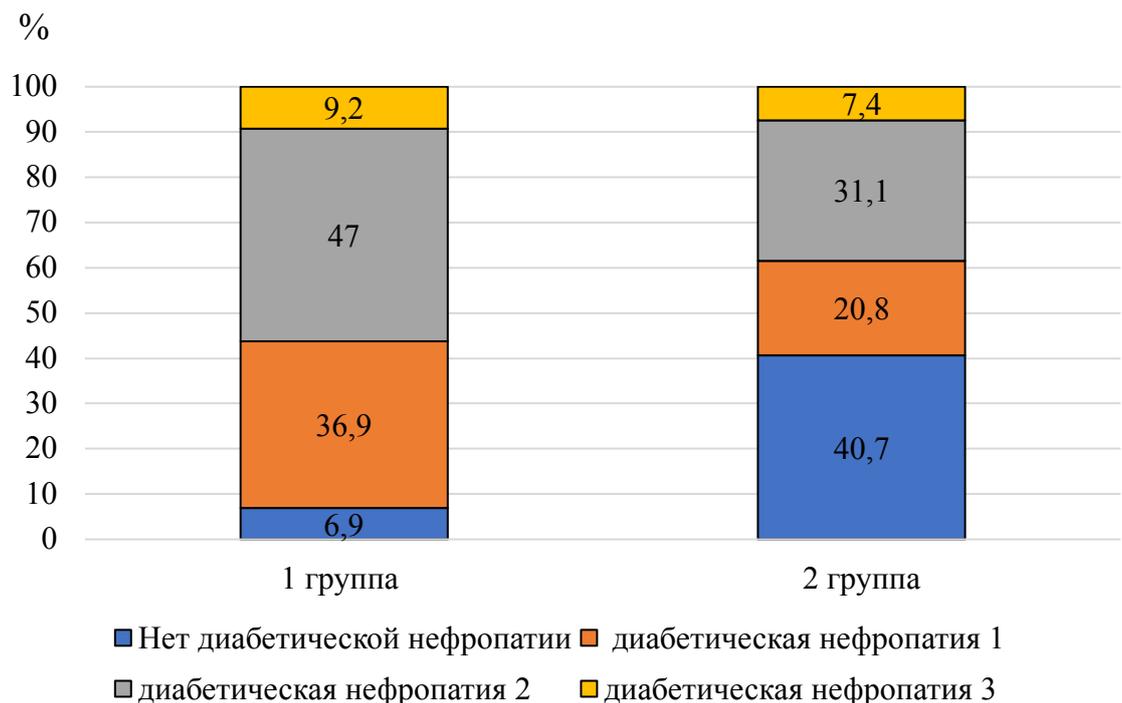
Примечание. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 3.7. Структура диабетической периферической полинейропатии у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

А именно: во 2 группе не было пациентов с 3 степенью тяжести и было значительно меньше больных со 2 степенью диабетической полинейропатии

(4,4% в 1-ой группе против 34% во 2-ой) по сравнению с 1 группой ($\chi^2 = 73,3$; $p < 0,001$). Следовательно, диабетическая периферическая полинейропатия более распространена и протекает тяжелее у мужчин с СД2Т и дефицитом Т по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень Т.

В анализе структуры диабетической нефропатии участвовали истории болезни всех пациентов. Данные о структуре диабетической нефропатии представлены на рисунке 3.8.



$p < 0,001$

Примечание. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 3.8. Структура диабетической нефропатии у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия дефицита тестостерона

Пациентов, имевших диабетическую нефропатию 4 и 5 степени, в исследовании не было. Отсутствие диагноза диабетической нефропатии было зарегистрировано в 5,9 раз чаще у пациентов 2 группы, а ее тяжесть была значимо меньше, по сравнению с больными 1 группы. Так, нефропатия 3 степени была диагностирована у 7,4% больных 2 группы в сравнении с 9,2%

в 1 группе, а нефропатия 2 степени – в 31,1% и 47% случаев соответственно ($\chi^2=73,3$; $p<0,001$). То есть, диабетическая нефропатия при равной длительности и компенсации СД2Т, чаще развивается и протекает тяжелее в условиях дефицита Т по сравнению с пациентами с нормотестостеронемией.

При анализе степени выраженности ангиопатии нижних конечностей, статистически значимых различий между группами получено не было.

Таким образом, можно заключить, что такие микрососудистые осложнения СД2Т как диабетические ретино – и нефропатии, наряду с диабетической полинейропатией, возникают раньше и протекают тяжелее у мужчин с дефицитом Т по сравнению с пациентами, имеющими нормотестостеронемию.

РЕЗЮМЕ

Распространенность дефицита Т у мужчин с СД2Т составляет 44,6%, что значительно выше, чем в популяции в целом. Пациенты с дефицитом Т имеют более выраженную степень висцерального ожирения и статистически значимо более высокие уровни САД и ДАД по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем Т.

Андрогенный дефицит при СД2Т оказывает значимое влияние на уровень HbA1C - снижение концентрации как общего, так и свободного Т, приводит к увеличению его уровня. Установлено, что повышение уровня HbA1c более 10% сопровождается увеличением риска развития гипогонадизма у мужчин с СД2Т в 1,6 раза.

Дефицит Т у мужчин с СД2Т вызывает ухудшение липидного спектра крови: увеличение концентраций ТГ, ЛПОНП и ИА.

Дефицит Т ассоциирован с большей частотой ряда диабетических осложнений: диабетической ретинопатией - вдвое чаще, диабетической полинейропатией - в 1,3 раза чаще, диабетической нефропатией - в 1,6 раз чаще в сравнении с пациентами с нормотестостеронемией. Более того,

осложнения СД2Т у больных с дефицитом Т протекают в более тяжелой форме, чем у пациентов с нормальным уровнем сывороточного Т. Вместе с тем, зависимости степени тяжести диабетической ангиопатии нижних конечностей от наличия гипотестостеронемии не выявлено.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА, СОЧЕТАЮЩЕМСЯ С ГИПОГОНАДИЗМОМ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В главе описаны результаты проспективного одномоментного сплошного сравнительного когортного исследования, в которое вошли 276 мужчин с СД2Т. Основу включения пациентов в 1 группу составляют диагностические критерии гипогонадизма - определенные дважды уровни общего Т менее 12,1 нмоль/л (при уровне общего Т от 8 до 12 нмоль/л - расчетный свободный Т менее 243 пмоль/л) в сочетании с симптомами, ассоциированными с андрогенным дефицитом [12, 17], а во 2-ую группу включены пациенты с нормотестостеронемией без симптомов гипогонадизма.

4.1. Метаболический статус мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом

Сравнительная характеристика антропометрических показателей и уровней артериального давления групп пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 4.1.

Как было показано в предыдущей главе, по сравнению с эугонадными пациентами, у мужчин с гипогонадизмом более значима выраженность висцерального ожирения, что является одной из патогенетических основ для формирования метаболических нарушений. Поэтому при формировании групп для одномоментного исследования был положен принцип их сопоставимости по антропометрическим показателям.

Как видно из таблицы, отличие групп по всем изучавшимся антропометрическим показателям было статистически не значимо ($p > 0,05$).

Таблица 4.1. Сравнительная характеристика антропометрических показателей и уровней артериального давления двух групп пациентов

Показатель	1 группа	2 группа	p
Масса тела, кг	103 [92; 112]	101,0 [94; 107]	0,143
ИМТ, кг/м ²	32,8 [30,6; 36,1]	32,7 [30,6; 34,2]	0,130
ОТ, см	112 [105; 122]	112 [106; 117]	0,162
ОБ, см	110 [104; 116]	108 [103; 114]	0,128
САД, мм.рт.ст.	140 [130;160]	136 [128; 149]	0,014
ДАД, мм.рт.ст.	87 [80; 96]	83 [80; 90]	0,011
ЧСС, удары/минуту	75 [70; 82]	74 [69; 78]	0,163

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Важно отметить, что несмотря на это, у пациентов с гипогонадизмом значения САД и ДАД были выше на 4 мм рт. ст. по сравнению с эугонадными мужчинами ($p=0,01$), тогда как ЧСС была сопоставима в обеих группах.

Содержание гормонов сыворотки представлено в таблице 4.2.

Согласно принципу деления пациентов на группы, они значительно отличались по уровням общего и свободного Т ($p<0,001$), кроме того, были выявлены отличия в содержании ГСПГ, который был выше во 2 группе по сравнению с первой ($p=0,002$). Значения ЛГ свидетельствуют о нормогонадотропном гипогонадизме в обеих группах, однако обращает на себя внимание несколько более высокий уровень ЛГ во второй группе ($p=0,07$) относительно 1-ой группы. Значения ФСГ, эстрадиола, ДГЭА, пролактина, ТТГ значимо между группами не отличались. Значения ПСА также находились в пределах нормальных значений и были сопоставимы - 0,9 [0,4; 1,6] нг/мл в 1 группе и 0,9 [0,5; 1,6] нг/мл во 2-ой ($p=0,766$).

Таблица 4.2. Содержание гормонов в сыворотке крови

Показатель	1 группа	2 группа	p
Общий тестостерон, нмоль/л	10,1 [7,7; 11,4]	17,3 [14,6; 20,4]	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	26,1 [17,9; 37,6]	31,0 [23,7; 48,2]	0,002
Свободный тестостерон, пмоль/мл	212 [146; 236]	362 [292; 448]	<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	3,8 [2,3; 5,3]	4,4 [2,7; 5,9]	0,072
ФСГ, мМЕ/мл	5,0 [3,3; 7,2]	5,9 [3,8; 7,6]	0,138
Эстрадиол, пг/мл	42,2 [26,2; 51,8]	39,8 [25,2; 60,4]	0,762
ДГЭА, мкг/мл	2,0 [1,2; 3,9]	2,0 [1,4; 3,2]	0,523
Пролактин, мМЕ/мл	167 [123; 223]	177 [119; 246]	0,680
ТТГ, мкМЕ/мл	1,8 [1,3; 2,7]	1,8 [1,5; 2,5]	0,932

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Анализ показателей углеводного обмена представлен в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Показатели углеводного обмена

Показатель	1 группа	2 группа	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,8 [6,5; 10,7]	7,9 [6,4; 9,6]	0,661
НbA1c, %	7,9 [6,8; 10,3]	7,7 [6,6; 9,1]	0,198
ИРИ, мкМЕ/мл	16,2 [10,5; 30,2]	12,7 [8,4; 21,0]	0,002
Индекс НОМА, ед	6,2 [3,8; 11,0]	4,6 [2,8; 7,0]	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Группы значимо не отличались по уровню гликемии натощак и HbA1c несмотря на то что и медиана, и интерквартильный размах HbA1c были несколько выше в 1 группе. В то же время выраженность гиперинсулинемии в 1 группе была на 27,6% выше, чем в первой ($p=0,002$). Это сопровождалось и статистически значимым ($p<0,001$) отличием индекса НОМА. Так, уровень показателя инсулинорезистентности у мужчин с гипогонадизмом был в 1,3 раза выше, чем у эугонадных пациентов.

Результаты анализа состояния липидного обмена представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. Показатели липидного обмена

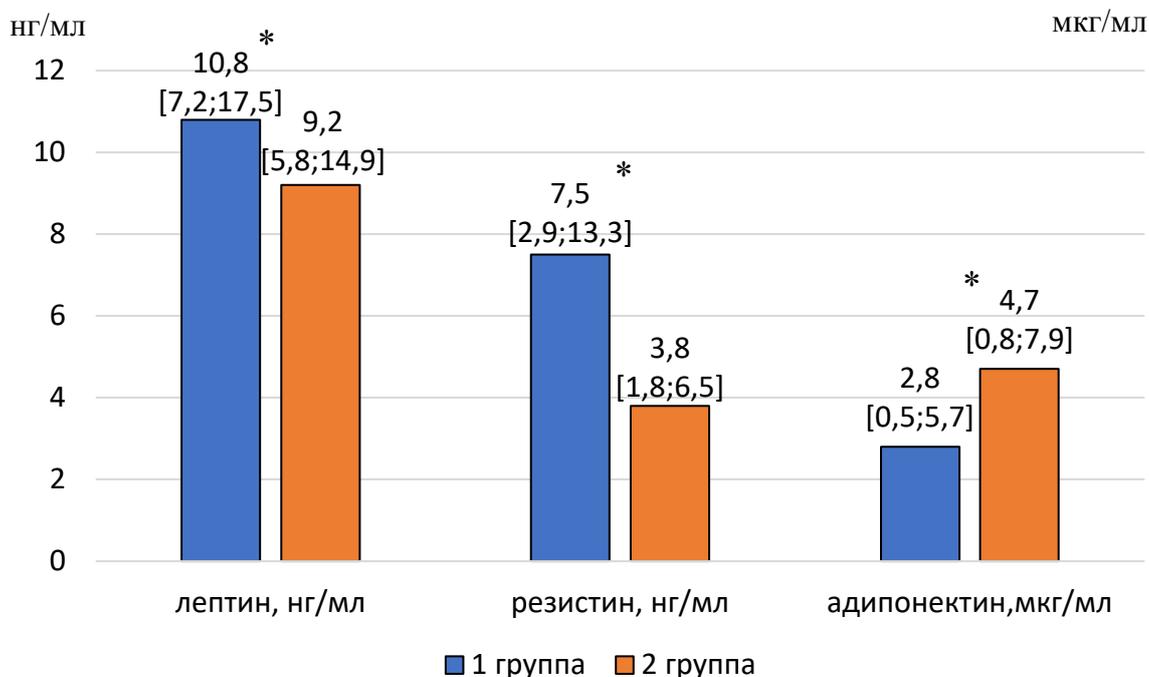
Показатель	1 группа	2 группа	p
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,6]	5,1 [4,6; 6,1]	0,048
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,9]	1,6 [1,3; 2,0]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,6]	0,743
ЛПОНП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,6]	0,8 [0,6; 0,9]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,5; 4,2]	2,9 [2,4; 3,6]	0,02
ИА, ед.	2,9 [2,6; 3,3]	2,6 [2,5; 3,0]	0,007

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Выявлено статистически значимое увеличение уровней ОХС на 11,3% ($p=0,048$), ТГ на 28% ($p<0,001$), ЛПНП на 9,5% ($p=0,02$), а ЛПОНП в 1,4 раза ($p<0,001$) у больных с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами. Уровни ЛПВП были сопоставимы в обеих группах ($p=0,74$). Это сопровождалось увеличением индекса атерогенности на 9,5% в 1 группе по сравнению со 2-ой ($p=0,007$). Нужно обратить внимание на значения индекса LAP как интегрального показателя метаболического риска – он был в 1,5 раза выше у мужчин с гипогонадизмом по сравнению с пациентами без такового. Так, индекс LAP в 1-ой группе составил 103 [70,2; 156] единицы, тогда как во

2-ой - 71 [50,7; 95] единицу ($p < 0,001$), что свидетельствует об ассоциации гипогонадизма с высоким метаболическим риском.

Состояние углеводного и липидного обменов неразрывно связано с функцией жировой ткани. Показатели ее секреторной активности представлены на рисунке 4.1.



*- $p < 0,05$

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Рисунок 4.1. Показатели секреторной активности жировой ткани

Обращают на себя внимание концентрации адипогормонов, секреция которых вносит существенный вклад в формирование инсулинорезистентности, продукцию половых гормонов, а также функционирование эндотелия. Было выявлено увеличение концентрации лептина на 18,4% ($p = 0,03$), резистина в 2 раза ($p < 0,001$), и напротив, уменьшение уровня адипонектина в 1,7 раз ($p = 0,006$) у пациентов с гипогонадизмом по сравнению с мужчинами без такового.

Для определения влияния концентрации эндогенного Т на параметры функции жировой ткани, был проведен субанализ в 4 подгруппах – 1а, 1б, 2а и 2б, где пациенты были разделены по уровням общего Т (таблица 4.5).

Как видно из таблицы, дисперсионный анализ не выявил четкой зависимости концентраций общего Т и лептина в подгруппах ($p=0,144$). В то же время статистически значимыми ($N=20,9$; $p<0,001$) были отличия в уровнях резистина, концентрация которого в подгруппе 1а была в 2,2 раза выше, чем в подгруппе 2б, и даже в подгруппе 1б. Противоположно направлены, но статистически значимы ($N=9,4$; $p=0,02$) были отличия в уровнях адипонектина. Его наименьшая концентрация была выявлена в подгруппе 1а, причем она была более чем вдвое меньше по сравнению с подгруппами 2а и 2б. Таким образом, секреция жировой тканью резистина и адипонектина не просто зависимы от наличия или отсутствия гипогонадизма, но и тесно связаны непосредственно с уровнем общего Т у мужчин с СД2Т.

Таблица 4.5. Содержание гормонов жировой ткани в зависимости от уровня общего тестостерона

Показатель	Подгруппа 1а (Т < 8 нмоль/л)	Подгруппа 1б (Т 8-12 нмоль/л)	Подгруппа 2а (Т 12,1-15 нмоль/л)	Подгруппа 2б (Т > 15 нмоль/л)	р
Лептин, нг/мл	10,6 [6,0; 26,6]	11,0[8,0;17,0]	9,8[6,4;14,7]	8,3[5,3; 14,9]	0,144
Резистин, нг/мл	8,5 [5,0; 13,7]	6,2[2,2;13,3]	3,6[1,5;5,1]	3,9 [2,0; 6,5]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	2,2 [0,6; 6,1]	3,1[0,5;5,5]	4,8[0,9;7,9]	4,7 [0,6; 7,4]	0,022

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

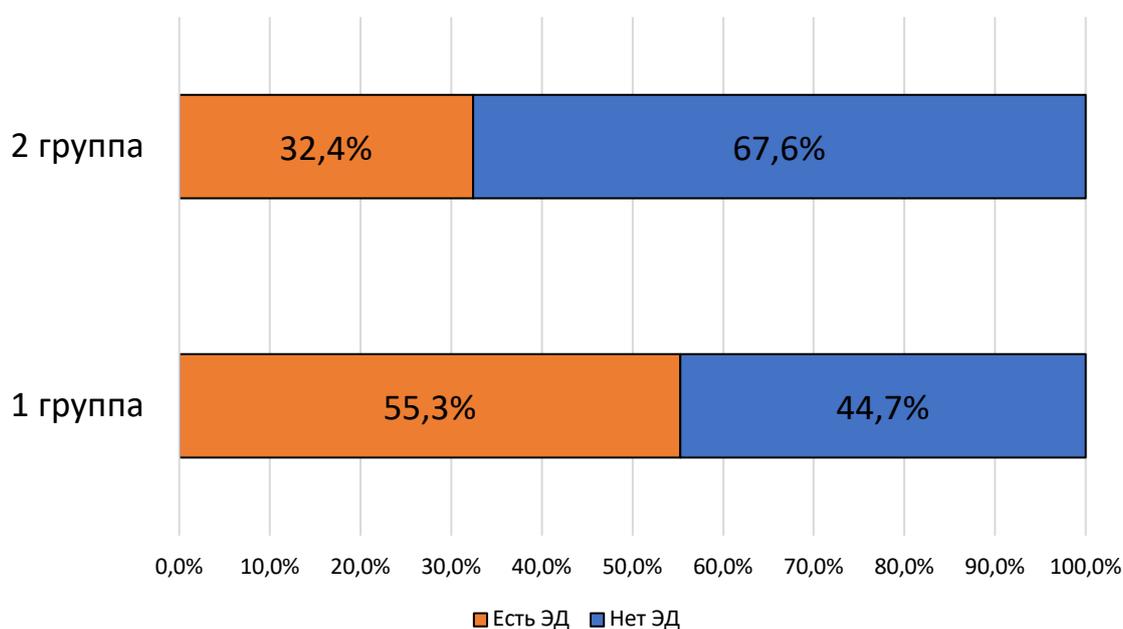
Нужно подчеркнуть, что несмотря на отсутствие в группах различий в клинических признаках висцерального ожирения, у мужчин с

гипогонадизмом четко продемонстрирована дисфункция жировой ткани, сочетающаяся с инсулинорезистентностью и нарушениями липидного обмена. Это отражает фундаментальное значение дефицита Т в формировании метаболических расстройств и нарушений регуляции функции жировой ткани.

4.2. Характеристика эндотелиальной функции при гипогонадном и эугонадном состояниях у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

Одним из ключевых аспектов исследования была оценка влияния дефицита Т у мужчин с СД2Т на функцию эндотелия.

Анализ сопряжения гипогонадизма с наличием ЭД представлен на рисунке 4.2.



Примечание. ЭД – эндотелиальная дисфункция. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью критерия χ^2 , $p=0,01$

Рисунок 4.2 Взаимосвязь гипогонадизма и эндотелиальной функции

В данном анализе суждение о наличии или отсутствии ЭД принималось согласно показателю артериальной вазореактивности ПА, традиционному используемому в качестве диагностического критерия дисфункции эндотелия.

Итак, среди эугонадных пациентов дисфункция эндотелия встречалась у каждого третьего больного, тогда как среди мужчин с гипогонадизмом, она имела место более чем в половине случаев ($\chi^2=6,1$). Таким образом, с высокой степенью достоверности ($p=0,01$) можно утверждать, что гипогонадизм у мужчин с СД2Т ассоциирован с развитием дисфункции эндотелия.

Как известно, функция эндотелия складывается из его сосудодвигательной и секреторной активностей, что делает необходимым более детальное рассмотрение этих реакций при помощи инструментальных и лабораторных методик. Результаты анализа ультразвукового исследования ЭЗВД с проведением теста реактивной гиперемии представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Показатели эндотелий зависимой вазодилатации

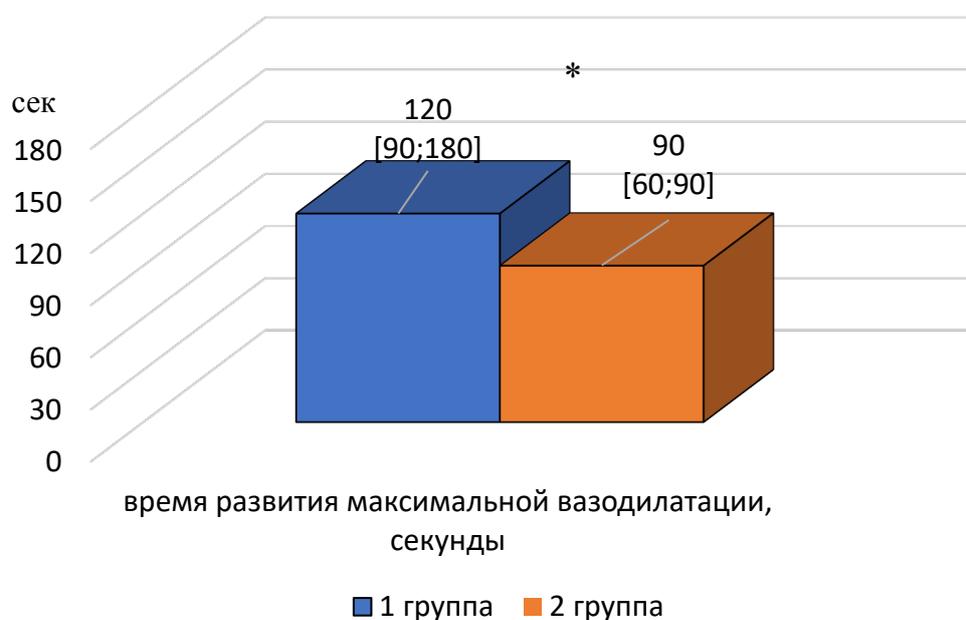
Показатель	1 группа	2 группа	p
Исходный диаметр плечевой артерии при ЭЗВД, мм	4,8 [4,3; 5,0]	4,6 [4,2; 5,0]	0,215
Максимальный диаметр плечевой артерии при ЭЗВД, мм	5,3 [4,7; 5,6]	5,2 [4,9; 5,5]	0,864
ЭЗВД, %	9,4 [6,9; 13,0]	12,2 [10,0; 16,7]	<0,001
Исходная линейная скорость кровотока, см/сек	80 [72; 89]	74 [69; 85]	0,045
Максимальная линейная скорость кровотока, см/сек	180 [128; 198]	174 [140; 190]	0,709
Изменение ЛСК, %	193,8 [150; 228,3]	183,1 [152,9; 214,3]	0,537

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Значения исходного и максимального диаметров ПА в ходе теста между группами значимо не отличались. Однако было выявлено снижение ЭЗВД ПА на 29,8% у пациентов 1 группы по сравнению со 2-ой ($p<0,001$). Кроме того,

отмечено увеличение линейной скорости кровотока (ЛСК) в ПА на 8,1% у больных 1 группы по сравнению со 2-ой ($p=0,045$), тогда как максимальная ЛСК в ПА, а также ее изменение в ходе проведения теста значимо не отличались.

Традиционно в тесте реактивной гиперемии ПА изучаются пространственные характеристики, представленные выше. В проведенном нами исследовании впервые был поставлен вопрос о влиянии дефицита Т не только на пространственные, но и на временные характеристики вазодилатации, то есть, как быстро развивается максимальная ЭЗВД ПА после декомпрессии. Сравнительный анализ показателя времени развития максимальной вазодилатации ПА в группах представлен на рисунке 4.3.



*- $p < 0,001$

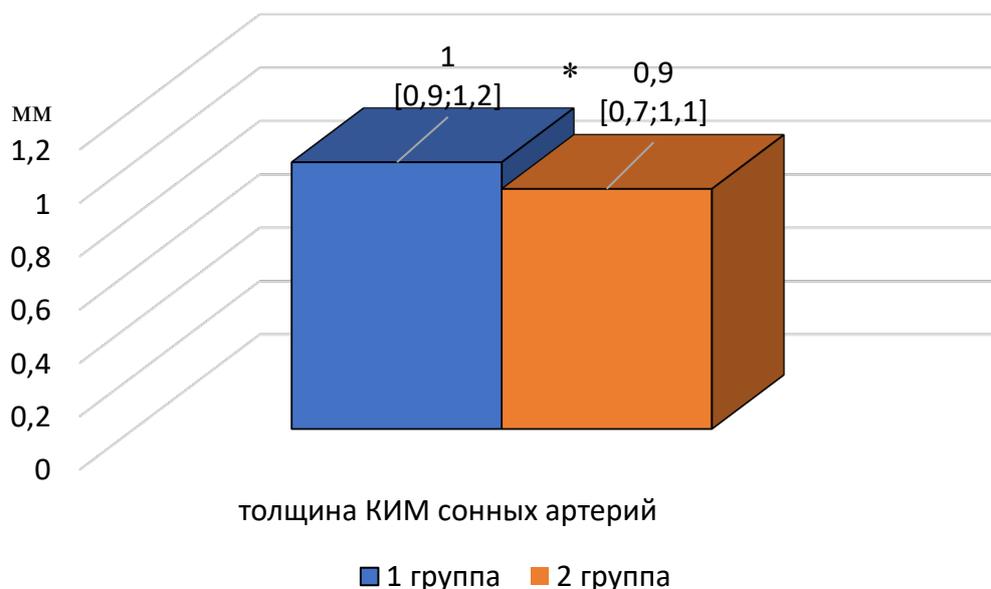
Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Рисунок 4.3. Влияние гипогонадизма на время развития максимальной вазодилатации плечевой артерии в ходе теста с реактивной гиперемией

Статистический анализ показал, что время развития максимальной вазодилатации ПА было больше на 30 секунд у больных 1 группы по сравнению со 2-ой ($p < 0,001$). То есть, у пациентов с гипогонадизмом страдает

не только сама ЭЗВД, но и время ее развития. А именно, дефицит Т у мужчин с СД2Т приводит к снижению артериальной вазореактивности почти на треть, более того, к удлинению интервала времени развития ЭЗВД ПА.

Важным прогностическим показателем атеросклеротического процесса является толщина КИМ сонных артерий, увеличение которой является неблагоприятным фактором прогрессии ЭД и отражает структурные изменения средней оболочки сонной артерии, что по данным многочисленных исследований ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сравнительный анализ толщины КИМ сонных артерий в группах представлен на рисунке 4.4.



*- p = 0,03

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

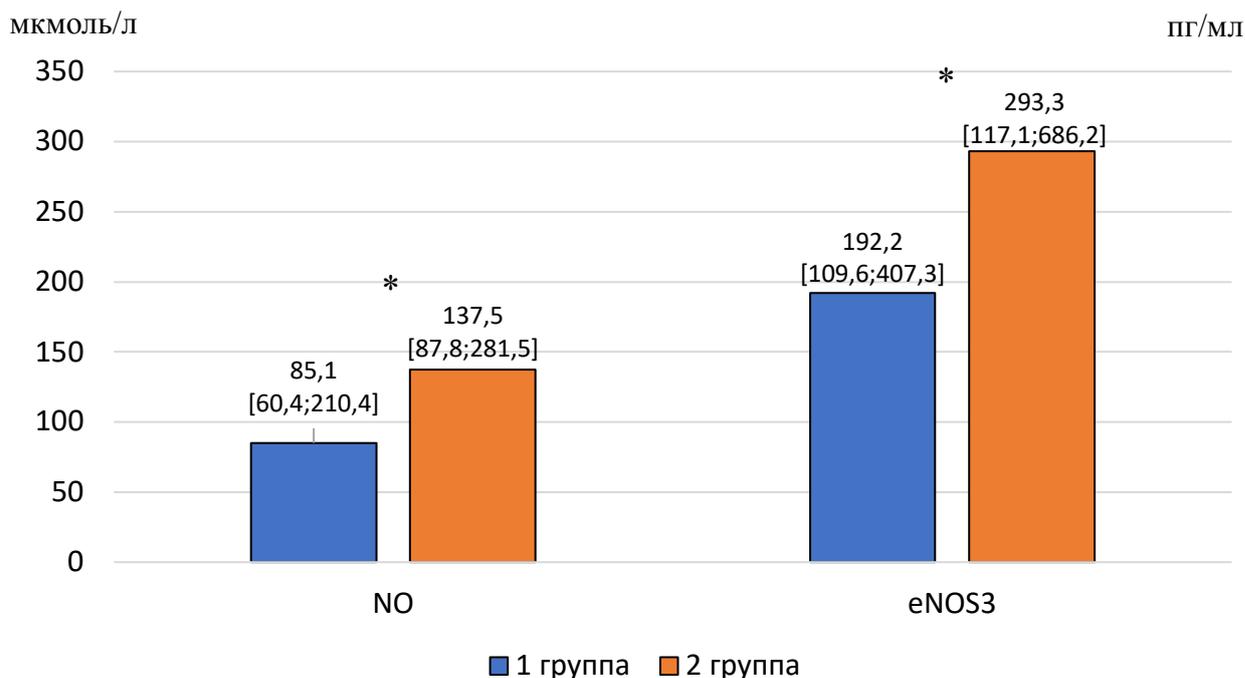
Рисунок 4.4. Влияние гипогонадизма на толщину комплекса интима – медиа сонных артерий

Как видно, толщина КИМ сонных артерий была статистически значимо (p=0,03) больше на 10% у лиц с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами. Такое, якобы незначительное, различие в толщине КИМ сонных

артерий нельзя недооценивать, поскольку было установлено, что увеличение данного показателя всего на 0,1 мм повышает риск развития инфаркта миокарда на 11% [184], причем значение толщины КИМ более 0,9 мм, как медиана показателя в группе гипогонадных пациентов, свидетельствует о наличии доклинического атеросклероза.

Интерес представляет анализ секреторной активности эндотелия, являющейся важнейшей составляющей его нормального функционирования. Для исследования нами были отобраны наиболее диагностически значимые молекулы, отражающие многочисленные функции эндотелия интимы сосудов: контроль сосудистого тонуса – NO и эндотелин; регуляция адгезивности сосудистой стенки - VCAM-1, ICAM-1, e- и p-селектины, кадгерин; тромбогенность сосудистой стенки – PAI-1; рост эндотелия сосудов – VEGF-A. Помимо этого, были исследованы биологически активные вещества, элевация содержания которых ассоциирована с развитием ЭД – остеопротегерин, гомоцистеин В, СРБ. Одними из важнейших регуляторов тонуса сосудов являются вазодилататор NO и вазоконстриктор эндотелин. Показателем благополучия эндотелия является оксид азота, синтез которого напрямую зависит от содержания и активности фермента эндотелиальной NO синтазы 3 типа. Сравнительный анализ содержания NO и eNOS3 представлен на рисунке 4.5.

Как видно из рисунка, содержание NO в 1 группе было снижено в 1,6 раз ($p=0,001$), что сопровождалось уменьшением концентрации eNOS3 в 1,5 раза ($p=0,038$) по сравнению со 2-ой группой. Поскольку известно, что NO является мощнейшим вазодилататором, столь значимый дефект его синтеза в условиях дефицита Т может являться основной причиной замедления и снижения ЭЗВД, показанных ранее.



*- p<0,05

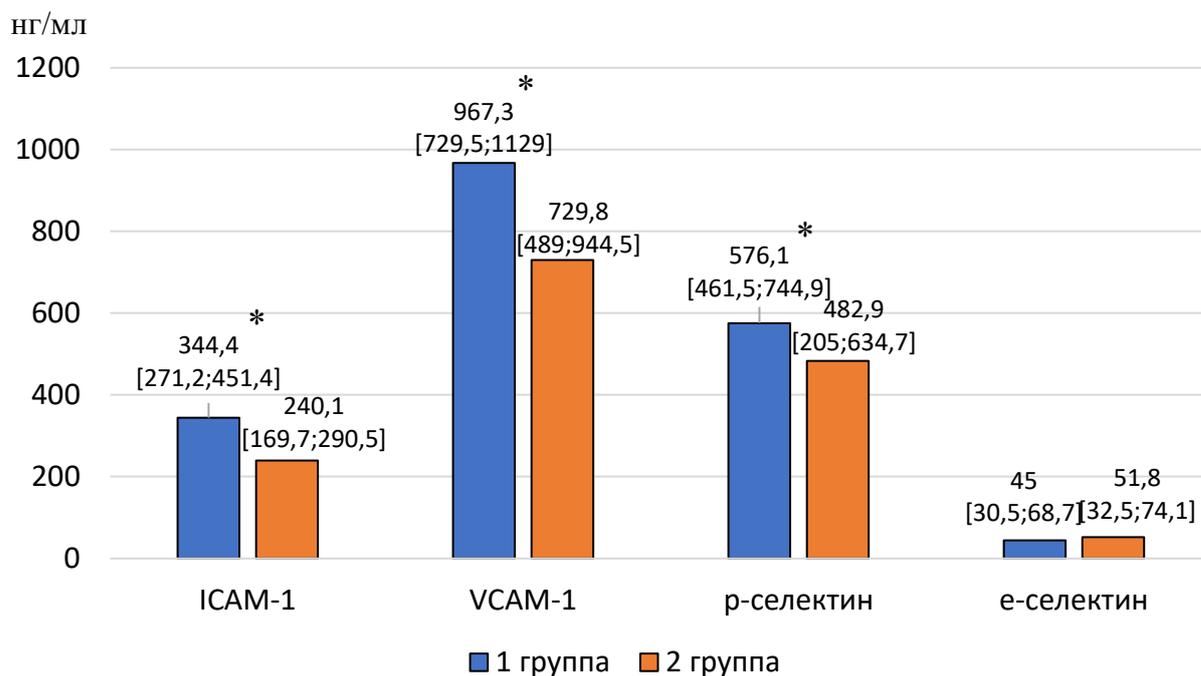
Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Рисунок 4.5. Сравнительный анализ содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы 3 типа у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма

Физиологическим антагонистом NO в регуляции тонуса сосудов является эндотелин. Повышение его концентрации отмечено при ряде состояний, сопровождающихся ЭД – инфаркте миокарда, легочной гипертензии, нарушениях ритма сердца. Однако, в нашем исследовании содержание эндотелина, в группах статистически значимо не различалось – его уровень в 1 группе составил 1,1 [0,7;1,9] фмоль/мл, во 2-ой - 1,0 [0,6; 1,8] фмоль/мл (p=0,446). Таким образом, можно утверждать, что дефицит Т приводит к значимому ослаблению вазодилататорных механизмов ЭД, существенно не влияя на вазоконстрикторные.

Одним из пусковых механизмов формирования ЭД является активация молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1, e- и p-селектинов, кадгерина.

Сравнительных анализ содержания молекул адгезии у пациентов 1 и 2 групп представлен на рисунке 4.6.



*- $p < 0,01$

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

Рисунок 4.6. Сравнительный анализ содержания молекул адгезии у мужчин с СД2Т в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма

Как видно, концентрация VCAM-1 была выше на 32,5% ($p < 0,001$), ICAM-1 – на 43,5% ($p < 0,001$), p-селектина – на 19,3% ($p = 0,004$) в 1 группе по сравнению со второй ($p < 0,001$). Аналогично, высокодостоверные данные были продемонстрированы в отношении еще одной молекулы адгезии, а именно, кадгерина, содержание которого было в 6 раз выше у мужчин, имевших дефицит Т по сравнению с эугонадными пациентами ($p < 0,001$). Так, содержание кадгерина в 1 группе составило 1,3 [0,1; 2,3] нг/мл, тогда как во 2-ой группе его уровень достигал лишь 0,2 [0,1; 0,4] нг/мл. Уровни e-селектина значимо между группами не отличались ($p = 0,259$).

Известно, что молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-1 и кадгерин в норме в эндотелии не синтезируются, а их продукция происходит только при его

активации. То есть, у мужчин с СД2Т гипергликемия создает условия для активации эндотелия, тогда как наличие дефицита Т значимо ее усиливает, способствуя прогрессии микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Еще одним эффектом NO является обеспечение атромбогенности сосудистой стенки, при этом его физиологическим антагонистом, оказывающим протромбогенное и антифибринолитическое действие, выступает PAI-1. Наше исследование не выявило статистически значимых различий в уровнях PAI-1 между группами (1 группа - 102,8 [43,3; 135,6] нг/мл против 2-группа - 88,6 [58,7; 125,2] нг/мл, $p = 0,883$). Поэтому, у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом можно считать превалирующим механизмом с точки зрения тромбообразования, ослабление защитного антитромбогенного действия NO.

Заслуживают внимания данные, полученные в отношении содержания эндотелиального фактора роста сосудов – VEGF-A, которое было выше в 2,8 раза у мужчин с гипогонадизмом по сравнению с гипогонадными пациентами. Так, в 1 группе концентрация VEGF-A составила 175,9 [42,4; 409,2] пг/мл, а во 2-ой группе - 63,2 [23,7; 316,3] пг/мл ($p=0,009$). Повышение его содержания клетками эндотелия направлено на восстановление популяции эндотелиоцитов и является отражением альтерации интимы сосуда. Таким образом, становится очевидным, что наряду с хронической гипергликемией, присутствовавшей у пациентов обеих групп, дефицит Т вносит мощный вклад в повреждение эндотелия и способствует неоангиогенезу, приобретающему угрожающее значение для прогрессии диабетической ретинопатии.

Наконец, было проанализировано содержание молекул, которое по данным многочисленных исследований, ассоциированы с ЭД, что также позволяет их отнести к дополнительным маркерам оценки тяжести дисфункции эндотелия. Содержание гомоцистеина В, остепротегерина и СРБ в зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма представлено в таблице 4.7. Концентрации гомоцистеина В и остепротегерина в обеих группах были сопоставимы. Но обращает на себя внимание статистически

значимое повышение уровня СРБ у мужчин с гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами. При этом важно отметить, что пациенты с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями на данном этапе в исследование не включались. Концентрация СРБ в 1 группе была в 1,9 раз выше по сравнению со второй ($p < 0,001$). Как известно, многочисленными исследователями СРБ относится к независимым факторам сердечно-сосудистого риска. Более того, установлено, что он вызывает апоптоз эндотелиоцитов и блокирует дифференцировку эндотелиальных прогениторных клеток, создавая условия для развития и усугубления ЭД. Поэтому, можно утверждать, что дефицит Т увеличивает сердечно-сосудистый риск у мужчин с СД2Т, усугубляя тяжесть дисфункции эндотелия.

Таблица 4.7. Содержание молекул, ассоциированных с развитием дисфункции эндотелия

Показатель	1 группа	2 группа	p
Гомоцистеин В, мкмоль/л	7,4 [4,6; 9,4]	7,5 [5,9; 10,9]	0,361
Остеопротегерин, пмоль/л	5,1 [2,9; 6,9]	4,8 [2,0; 6,5]	0,193
С – реактивный белок, мг/л	9,0 [4,4; 14,0]	4,7 [2,2; 8,2]	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни

На основании сопоставимости антропометрических данных и компенсации углеводного обмена, дефицит Т у мужчин можно считать самостоятельным и центральным звеном в патогенезе ЭД, аккумулирующим сочетанное нарушение сосудодвигательной, секреторной и адгезивной функции эндотелия.

4.3. Влияние различных уровней тестостерона крови на эндотелиальную функцию при сахарном диабете 2 типа

Для определения наличия взаимосвязей между уровнями Т и инструментальными, лабораторными показателями дисфункции эндотелия был проведен корреляционный анализ. Графическое изображение взаимосвязей уровней общего Т и ключевых ультразвуковых характеристик функции эндотелия представлено на рисунке 4.7.

Выявлены отрицательная связь между уровнем общего Т и толщиной КИМ сонных артерий ($r=-0,25$; $p=0,03$), временем развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии ($r=-0,38$; $p<0,001$), а также положительная связь с ЭЗВД ($r=0,27$; $p=0,003$) и исходной линейной скоростью кровотока в ПА ($r=0,21$; $p=0,04$).

Рисунок 4.8 демонстрирует взаимосвязи уровней свободного Т и основных ультразвуковых параметров функции эндотелия. Уровень свободного Т имел связь не только с толщиной КИМ сонных артерий ($r=-0,26$; $p=0,009$), временем развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии ($r=-0,41$; $p<0,001$), ЭЗВД ($r=0,28$; $p=0,004$) и исходной линейной скоростью кровотока в ПА ($r=0,2$; $p=0,045$), но и с наличием бляшек в сонных артериях ($r=-0,22$; $p=0,003$), исходного диаметра ПА ($r=-0,28$; $p=0,003$).

В целом, сила связей ультразвуковых показателей ЭД была больше у свободного, чем у общего Т.

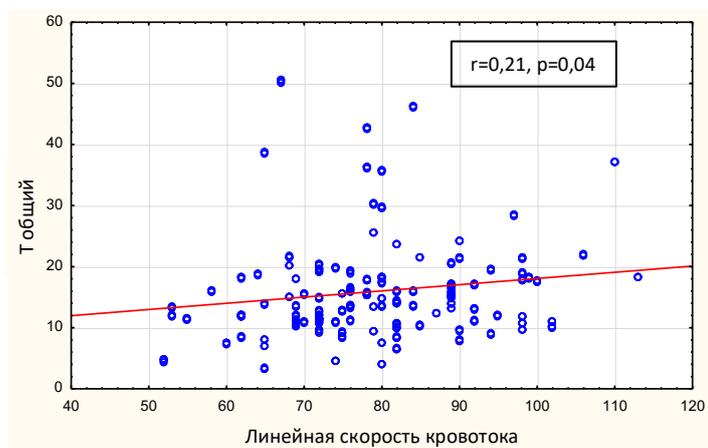
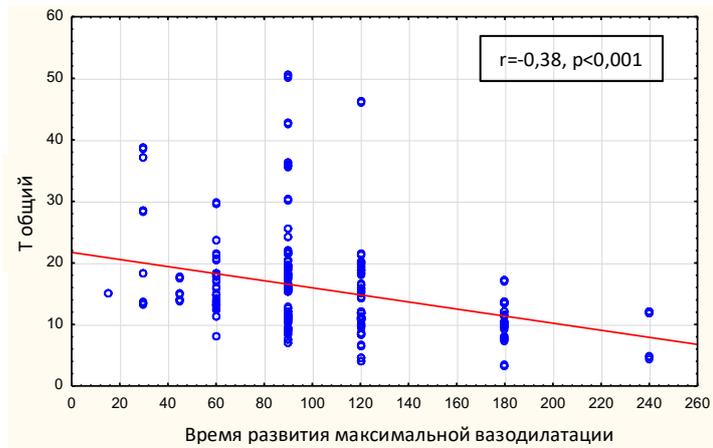
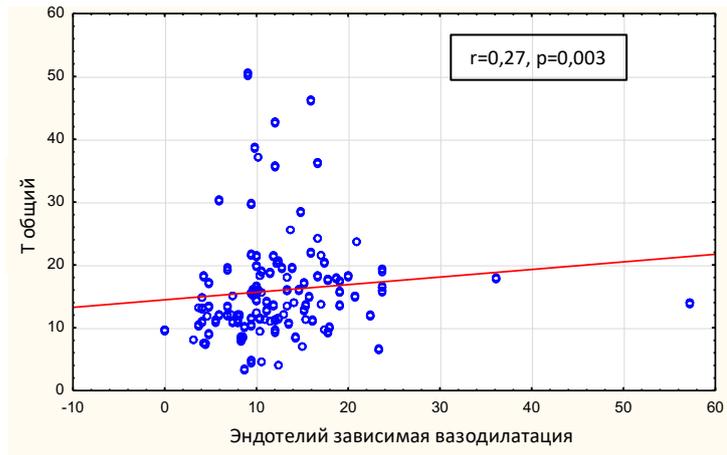
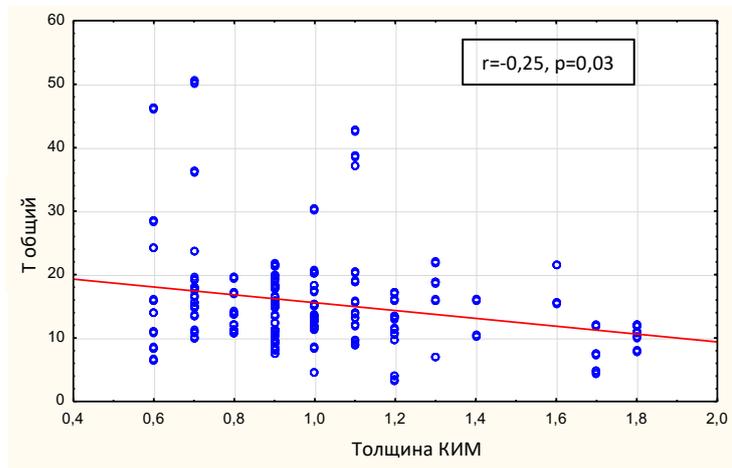


Рисунок 4.7. Взаимосвязи уровней общего Т и ключевых ультразвуковых характеристик функции эндотелия

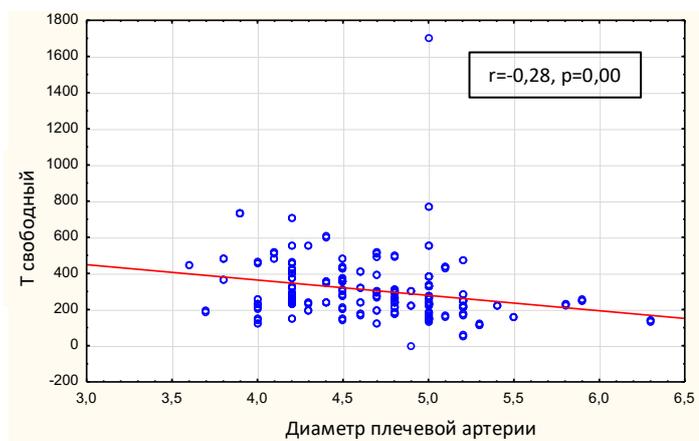
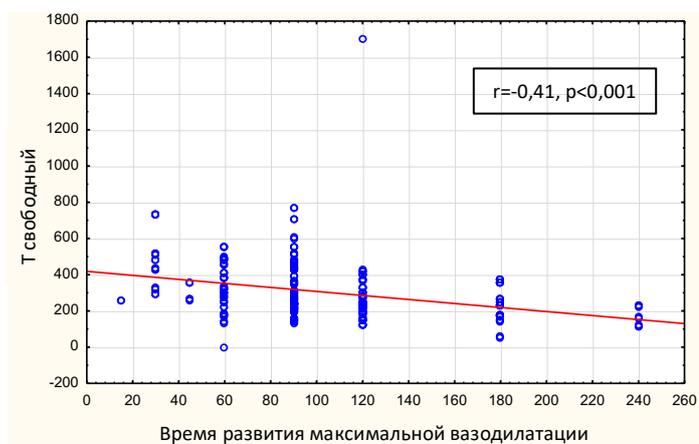
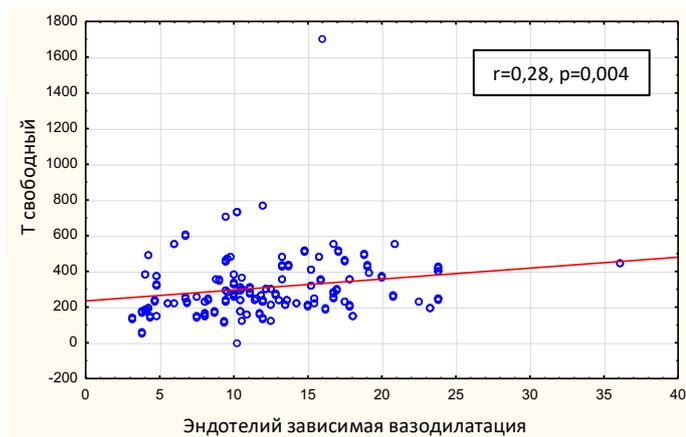
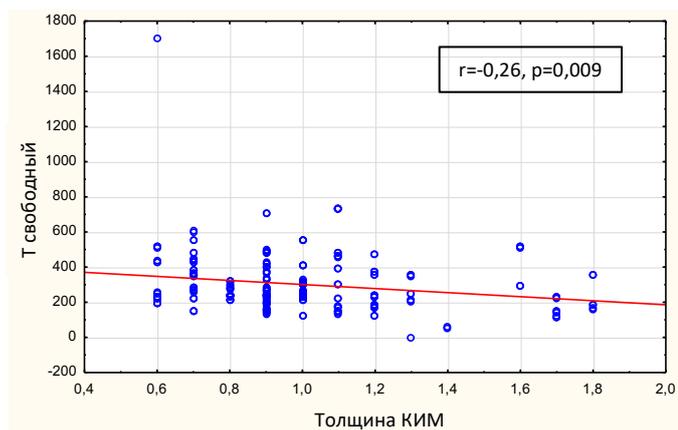


Рисунок 4.8. Взаимосвязи уровней свободного Т и ключевых ультразвуковых характеристик функции эндотелия

В отношении зависимости секреторной активности жировой ткани от содержания эндогенного Т, были выявлены следующие закономерности. Уровни общего Т имели отрицательную корреляционную связь с концентрацией лептина ($r=-0,26$; $p=0,01$), резистина ($r=-0,22$; $p<0,001$) и положительную – с содержанием адипонектина ($r=0,28$; $p=0,007$).

Взаимосвязи уровней общего Т и лабораторных маркеров ЭД представлены на рисунке 4.9. Наиболее сильными были связи содержания общего Т и ICAM-1 ($r=-0,37$; $p<0,001$), NO ($r=0,32$; $p=0,002$) и СРБ ($r=-0,29$; $p<0,001$). При этом нужно отметить, что именно эти молекулы имеют наибольшее диагностическое значение среди лабораторных маркеров ЭД. Кроме того, статистически значимыми были отрицательные связи уровня эндогенного Т с молекулами адгезии VCAM-1 ($r=-0,28$; $p<0,001$) и кадгеринном ($r=-0,26$; $p<0,001$), а также фактором роста эндотелия VEGF-A - ($r=-0,21$; $p=0,003$).

Несколько отличались данные, полученные в отношении свободного Т, который коррелировал с концентрацией меньшего числа лабораторных маркеров ЭД, а именно: молекул адгезии VCAM-1 ($r=-0,29$; $p<0,001$), ICAM-1 ($r=-0,45$; $p<0,001$), кадгерина ($r=-0,36$; $p<0,001$), а также СРБ ($r=-0,29$; $p=0,007$), VEGF ($r=-0,23$; $p=0,001$), тогда как его связи с адипогормонами были представлены резистином ($r=-0,24$; $p<0,001$) и адипонектином ($r=0,28$; $p=0,004$).

Таким образом, несмотря на более тесную связь инструментальных параметров ЭД с уровнем свободного Т, учитывая широкий спектр корреляций биохимических маркеров дисфункции жировой ткани и эндотелия с уровнем общего Т, в лабораторной диагностике гипогонадизма сопоставима клиническая значимость определения как свободного, так и общего Т.

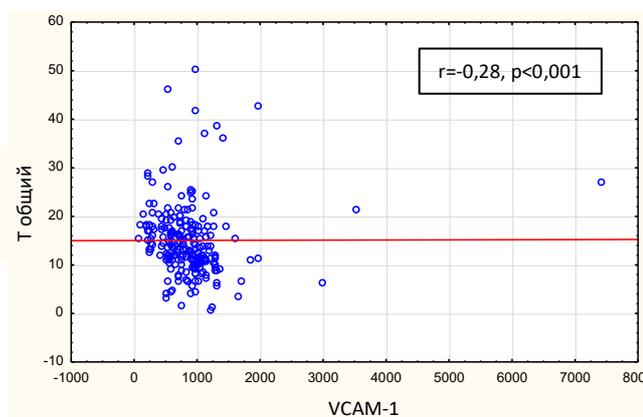
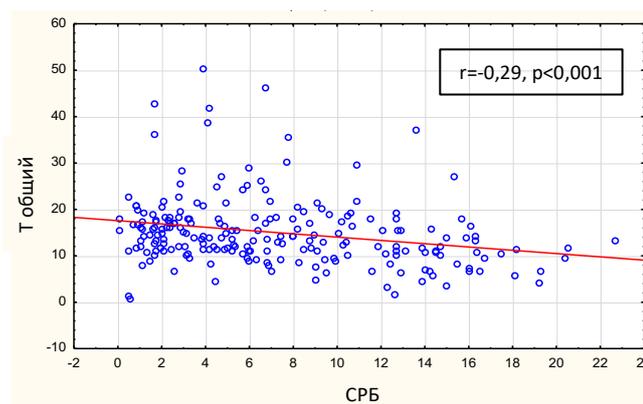
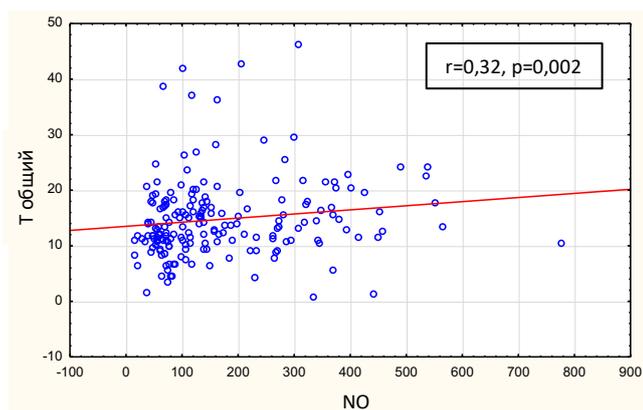
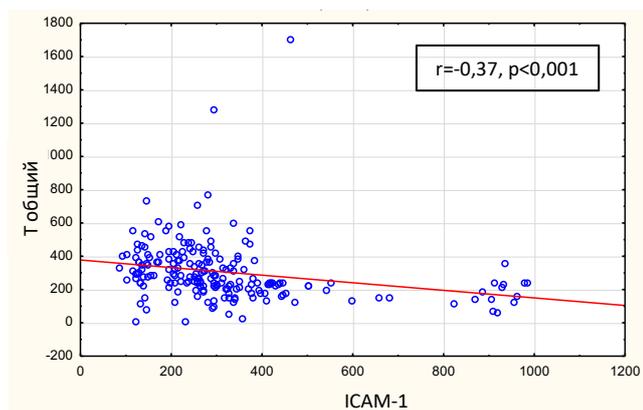


Рисунок 4.9. Взаимосвязи уровней общего Т и лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции

Субанализ влияния концентрации эндогенного Т на содержание биохимических маркеров ЭД представлен в таблице 4.8.

Результаты дисперсионного анализа установили статистически значимые различия показателей между группами 1а, 1б, 2а, 2б в отношении ряда биохимических маркеров ЭД. Среди факторов, регулирующих тонус сосудов, наиболее ярко на концентрацию эндогенного Т реагировал NO, который продемонстрировал линейный характер зависимости – его уровень был минимальным в группе 1а и максимальным – в группе 2б ($H=11,3$; $p=0,01$). Кроме того, схожими были данные в отношении содержания eNOS3, но они носили характер статистической тенденции ($p=0,094$). Тесную связь с уровнем эндогенного Т показали факторы адгезивности сосудистой стенки, содержание которых с высокой степенью достоверности уменьшалось по мере увеличения концентрации общего Т в группах: VCAM-1 ($H=23,6$; $p<0,001$), ICAM-1 ($H=49,9$; $p<0,001$), кадгерин ($H=37,1$; $p<0,001$) и p-селектин ($H=9,2$; $p=0,02$). Фактор тромбогенности сосудистой стенки PAI-1 статистически значимо между группами не отличался, тогда как фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A в группе 1а был в 3,4 раза выше, чем в группе 2б ($H=8,5$; $p=0,03$), демонстрируя тесную связь с уровнем эндогенного Т. Наконец, заслуживает отдельного внимания содержание СРБ, прогрессивно нарастающее по мере снижения концентрации общего Т в группах, что иллюстрирует тесную связь между показателями ($H=20,4$; $p=0,0001$).

Итак, концентрация маркеров ЭД, отражающих секреторную активность эндотелия, зависит не только от факта наличия или отсутствия гипогонадизма, но и тесно связана с содержанием эндогенного Т. Продемонстрирована линейная зависимость по нарастанию уровней факторов адгезивности сосудистой стенки и роста эндотелия сосудов синхронно с падением уровня NO по мере снижения содержания общего Т у мужчин. Параллельное повышение концентрации СРБ наглядно иллюстрирует увеличение кардиоваскулярных рисков у мужчин при падении уровня Т.

Таблица 4.8. Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от уровней общего тестостерона

Показатель	Подгруппа 1а (Т < 8 нмоль/л)	Подгруппа 1б (Т 8-12 нмоль/л)	Подгруппа 2а (Т 12,1-15 нмоль/л)	Подгруппа 2б (Т > 15 нмоль/л)	р
<i>Факторы, регулирующие тонус сосудов</i>					
Оксид азота, мкмоль/л	80 [56,9; 191]	89 [75,7; 229]	137 [87,8; 285]	157 [77; 274]	0,011
Синтаза оксида азота 3 типа, пг/мл	192 [107; 394]	213 [123; 534]	259 [108; 677]	397 [142; 728]	0,094
Эндотелин, фмоль/мл	1,1 [0,6; 1,6]	1,1 [0,7; 1,9]	1,0 [0,6; 1,7]	0,9 [0,6; 1,8]	0,873
<i>Факторы адгезивности сосудистой стенки</i>					
VCAM-1, нг/мл	974 [755; 1108]	913 [700; 1229]	752 [545; 958]	725 [471; 935]	<0,001
ICAM-1, нг/мл	345 [272; 502]	339 [254; 417]	250 [176; 291]	218 [153; 311]	<0,001
Р-селектин, нг/мл	585 [467; 740]	559 [102; 754]	496 [220; 650]	468 [192; 645]	0,022
Е-селектин, нг/мл	44,5 [33,5; 60,9]	45,4 [29,8; 69,5]	55,3 [40,4; 74,4]	48,7 [31,0; 70,9]	0,443
Кадгерин, нг/мл	1,3 [0,1; 2,6]	1,3 [0,2; 2,2]	0,2 [0,1; 0,3]	0,2 [0,1; 0,4]	<0,001

<i>Факторы тромбогенности сосудистой стенки</i>					
РАI – 1, нг/мл	105 [44; 136]	99 [60,1; 134]	85 [39,3; 117]	86 [52,6; 124]	0,744
<i>Факторы роста эндотелия сосудов</i>					
VEGF-A, пг/мл	208 [43,6; 433]	90 [34,1; 391]	63 [21,6; 252]	62 [24,3; 333]	0,031
<i>Факторы, повреждающие эндотелий</i>					
Гомоцистеин В, мкмоль/л	7,3 [4,8; 8,0]	7,6 [5,4; 9,9]	7,7 [6,1; 9,9]	7,4 [5,5; 11,0]	0,865
Остеопротегерин, пмоль/л	5,8 [3,0; 7,0]	5,1 [2,1; 6,4]	4,5 [1,9; 6,7]	4,4 [1,7; 6,1]	0,382
С – реактивный белок, мг/л	12,6 [7,0; 15,0]	6,8 [3,9; 12,7]	5,3 [2,6; 9,2]	4,6 [2,3; 8,2]	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

4.4. Диагностическая значимость лабораторных маркеров в раннем выявлении эндотелиальной дисфункции

На сегодняшний день общепринятой методикой определения ЭД является проведение теста реактивной гиперемии с оценкой ЭЗВД ПА. Однако выполнение данного теста связано с необходимостью наличия аппарата для ультразвуковой диагностики, а кроме этого – продолжительность выполнения данного исследования составляет от 45 минут до часа, что существенно ограничивает его использование в клинической практике.

Учитывая высокую достоверность межгрупповых отличий лабораторных маркеров ЭД, для определения диагностической значимости данных показателей в верификации дисфункции эндотелия, был проведен ROC-анализ (таблица 4.9).

Высокую достоверность диагностической значимости в плане верификации ЭД показали не только общепринятые маркеры дисфункции эндотелия NO и ICAM-1, но и СРБ, что демонстрирует их самостоятельное диагностическое значение. Кроме того, показана статистическая тенденция в диагностической значимости остеопротегерина ($p=0,07$) и кадгерина ($p=0,06$), а полученные данные в отношении таких показателей как eNOS3, эндотелин, VCAM-1, p-селектин и e-селектин, PAI-1, VEGF-A, гомоцистеин В не были достоверны.

Поскольку данные молекулы самостоятельно ранее не использовались для диагностики ЭД, нами были определены дифференциальные разделительные значения их концентраций, соответствовавшие нарушению ЭЗВД ПА в ходе теста реактивной гиперемии.

Таблица 4.9. Диагностическая значимость биохимических показателей для верификации и определения отношения шансов риска эндотелиальной дисфункции

	Cut-off	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ	AUC	p
Факторы, регулирующие тонус сосудов									
NO	<=97,28 *	73,21	59,7 - 84,2	80,30	68,7 - 89,1	3,72	3,0 - 4,5	0,735±0,048	<0,001
eNOS3	>306,8 *	40,00	24,9 - 56,7	75,44	62,2 - 85,9	1,63	1,1 - 2,4	0,547±0,06	0,437
Эндотелин	>1,13 *	40,91	26,3 - 56,8	50,00	36,8 - 63,2	0,82	0,5 - 1,3	0,505±0,057	0,937
Факторы адгезивности сосудистой стенки									
VCAM-1	>508 *	93,88	83,1 - 98,7	19,12	10,6 - 30,5	1,16	0,7 - 1,9	0,518±0,054	0,734
ICAM-1	>309,4 *	72,58	59,8 - 83,1	80,68	70,9 - 88,3	3,76	3,1 - 4,5	0,762±0,041	<0,001
P-селектин	>416,5 *	83,67	70,3 - 92,7	30,88	20,2 - 43,3	1,21	0,8 - 1,8	0,55±0,054	0,352
e-селектин	<=44,29 *	57,14	42,2 - 71,2	58,82	46,2 - 70,6	1,39	1,0 - 1,9	0,524±0,055	0,667
Кадгерин	>0,91 *	38,78	25,2 - 53,8	82,09	70,8 - 90,4	2,16	1,5 - 3,1	0,600±0,054	0,062
Факторы тромбогенности сосудистой стенки									
РАI 1	<=26,67 *	13,89	4,7 - 29,5	100,00	91,0 - 100	1,12	0,6-1,7	0,510±0,068	0,885
Факторы роста эндотелия сосудов									
VEGF-A	>43,57 *	69,39	54,6 - 81,7	50,00	37,4 - 62,6	1,39	1,0 - 1,9	0,577±0,054	0,151
Факторы, повреждающие эндотелий									
Гомоцистеин В	>3,57 *	92,31	79,1 - 98,4	23,08	12,5 - 36,8	1,20	0,7 - 2,0	0,579±0,060	0,189
Остеопро- герин	>4,69 *	61,22	46,2 - 74,8	60,32	47,2 - 72,4	1,54	1,1 - 2,1	0,598±0,055	0,070
СРБ	>6,25 *	69,39	54,6 - 81,7	62,90	49,7 - 74,8	1,87	1,4 - 2,4	0,647±0,053	0,006

Примечание. Cut-off – разделительная точка. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов, AUC – площадь под ROC-кривой, p – уровень значимости. Для статистической обработки данных использован ROC-анализ

Важное значение в функционировании эндотелия имеет NO. На рисунке 4.10 показана ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности диагностики дисфункции эндотелия по концентрации сывороточного NO. Площадь под кривой была $0,735 \pm 0,0048$ при значимости $p < 0,0001$. Точкой разделения уровня NO стала $97,3$ мкмоль/л, при диагностической чувствительности $73,2\%$ и специфичности $80,3\%$. При этом отношение шансов риска ЭД составило $3,72$ (доверительный интервал $3,0-4,5$).

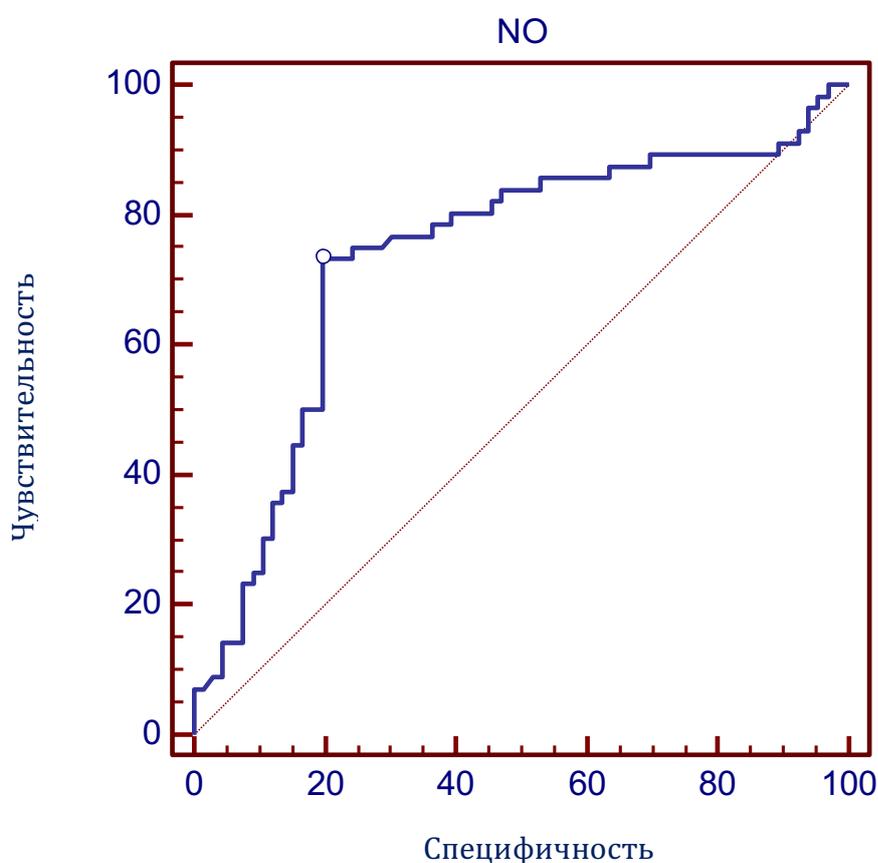


Рисунок 4.10. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности верификации эндотелиальной дисфункции по уровню оксида азота в сыворотке крови

Высокую диагностическую значимость в плане верификации ЭД продемонстрировала молекула межклеточной адгезии 1 типа (рисунок 4.11). Площадь под ROC-кривой соотношения чувствительности и специфичности

по уровню ICAM-1 составила $0,762 \pm 0,041$ ($p < 0,0001$). При этом отношение шансов риска ЭД было 3,76, а точка разделения определена как 309,4 нг/мл с диагностической чувствительностью 72,6%, диагностической специфичностью – 80,7%.

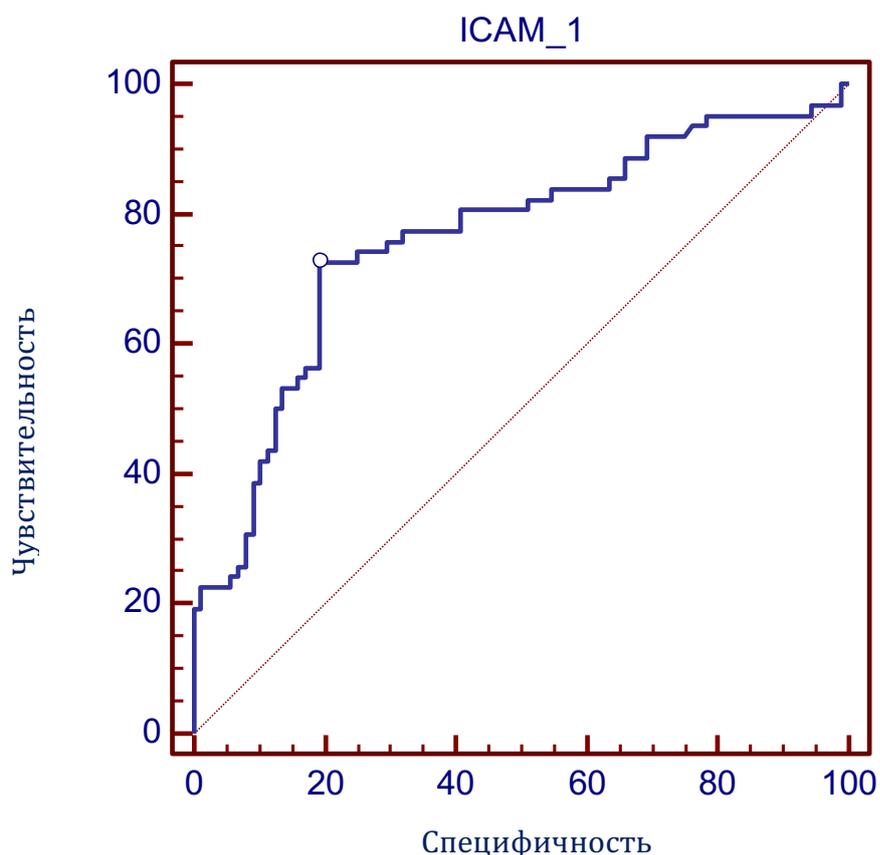


Рисунок 4.11. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности верификации эндотелиальной дисфункции по уровню ICAM-1 в сыворотке крови

ROC-кривая, характеризующая соотношения чувствительности и специфичности верификации ЭД по уровню СРБ в сыворотке крови представлена на рисунке 4.12. При диагностической чувствительности 69,4% и специфичности 62,9% была определена диагностическая точка разделения уровня СРБ – 6,25 мг/л. При этом, показатель площади под кривой (AUC) составил $0,65 \pm 0,05$ ($p = 0,006$), что свидетельствует о приемлемой

информативности теста. Нужно отметить, что отношение шансов риска ЭД составило 1,87 при доверительном интервале 1,4 - 2,4 ($p=0,006$).

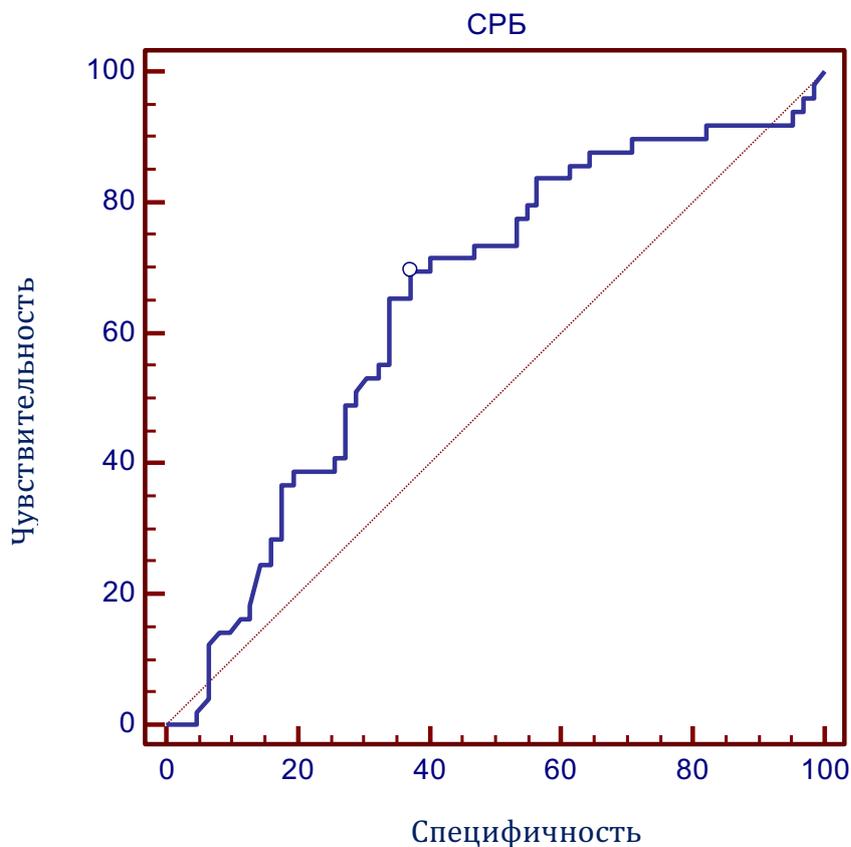


Рисунок 4.12. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности верификации эндотелиальной дисфункции по уровню СРБ в сыворотке крови

Итак, отношение шансов риска ЭД было наибольшим при определении по уровню ICAM-1 3,76 (доверительный интервал 3,1-4,5; $p<0,0001$) и NO 3,72 (доверительный интервал 3,0-4,5; $p<0,0001$) по сравнению с диагностикой по концентрации СРБ. Исследование выявило тесную связь между содержанием гормонов жировой ткани и развитием ЭД у мужчин с СД2Т. В связи с этим, для определения самостоятельной диагностической значимости данных показателей в верификации дисфункции эндотелия, был проведен ROC-анализ (таблица 4.10). Таблица демонстрирует высокую достоверность диагностической значимости резистина для верификации дисфункции эндотелия, тогда как данные, полученные в отношении лептина и адипонектина не были статистически значимы.

Таблица 4.10. Диагностическая значимость гормонов жировой ткани для верификации и определения отношения шансов риска эндотелиальной дисфункции

	Cut-off	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ	AUC	p
Адипонектин	>8,43 *	22,45	11,8 - 36,6	91,04	81,5 - 96,6	2,51	1,5 - 4,2	0,544±0,054	0,431
Лептин	>23,5 *	18,37	8,8 - 32,0	91,18	81,8 - 96,7	2,08	1,1 - 3,8	0,521±0,055	0,708
Резистин	>6,32 *	72,90	63,4 - 81,0	89,53	81,1 - 95,1	6,97	6,1 - 8,0	0,808±0,032	<0,001

Примечание. Cut-off – разделительная точка. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов, AUC – площадь под ROC-кривой, p – уровень значимости. Для статистической обработки данных использован ROC-анализ

Являясь гормоном жировой ткани, резистин продемонстрировал самостоятельную значимость в диагностике ЭД у мужчин с СД2Т. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 4.13. Диагностическая точка разделения по уровню резистина составила 6,32 нг/мл (чувствительность - 72,9%, специфичность – 89,5%), а площадь под ROC-кривой была $0,808 \pm 0,032$ ($p < 0,0001$). Обращает на себя внимание, что отношение шансов риска ЭД для резистина было 6,97 (доверительный интервал 6,1-8,0), что в 1,9 раза выше, чем у NO и ICAM-1, и в 3,7 раза выше, чем у СРБ. Это позволяет рассматривать резистин как самостоятельный и высоко точный маркер ЭД, по-видимому, являющийся связующим патогенетическим звеном между дисфункцией эндотелия и дисметаболизмом жировой ткани.

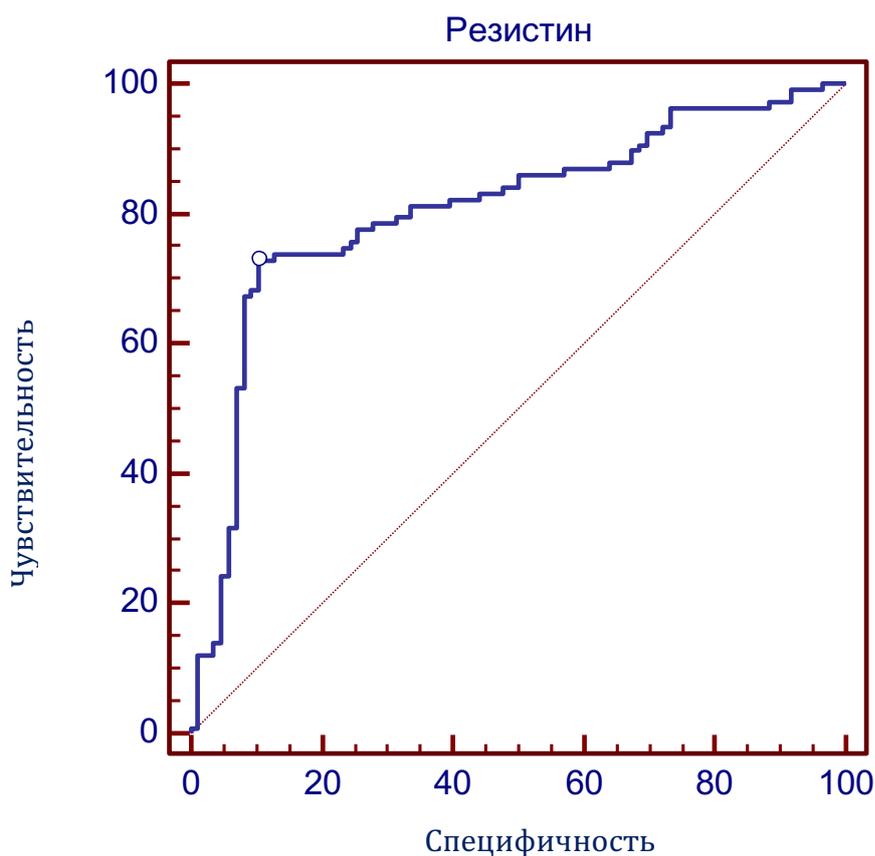


Рисунок 4.13. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности верификации эндотелиальной дисфункции по уровню резистина в сыворотке крови

В свете рассматриваемой проблемы ЭД при андрогенном дефиците, представляет интерес определение точки разделения по уровню Т, которая показывает, начиная с какой концентрации эндогенного Т, у мужчины с СД2Т увеличивается риск дисфункции эндотелия. ROC-анализ не выявил значимости уровня свободного Т в диагностике ЭД ($p=0,143$), однако продемонстрировал ценность определения общего Т. Обращает на себя внимание, что диагностическая точка разделения по уровню общего Т определена как 15,6 нмоль/л (рисунок 4.14). Отношение шансов риска ЭД было 1,62 при доверительном интервале 1,2-2,2 ($p=0,01$). Это означает, что у мужчин с СД2Т при уровне общего Т ниже 15,6 нмоль/л риск ЭД увеличивается в 1,62 раза с чувствительностью 74,4% и специфичностью 54,1%.

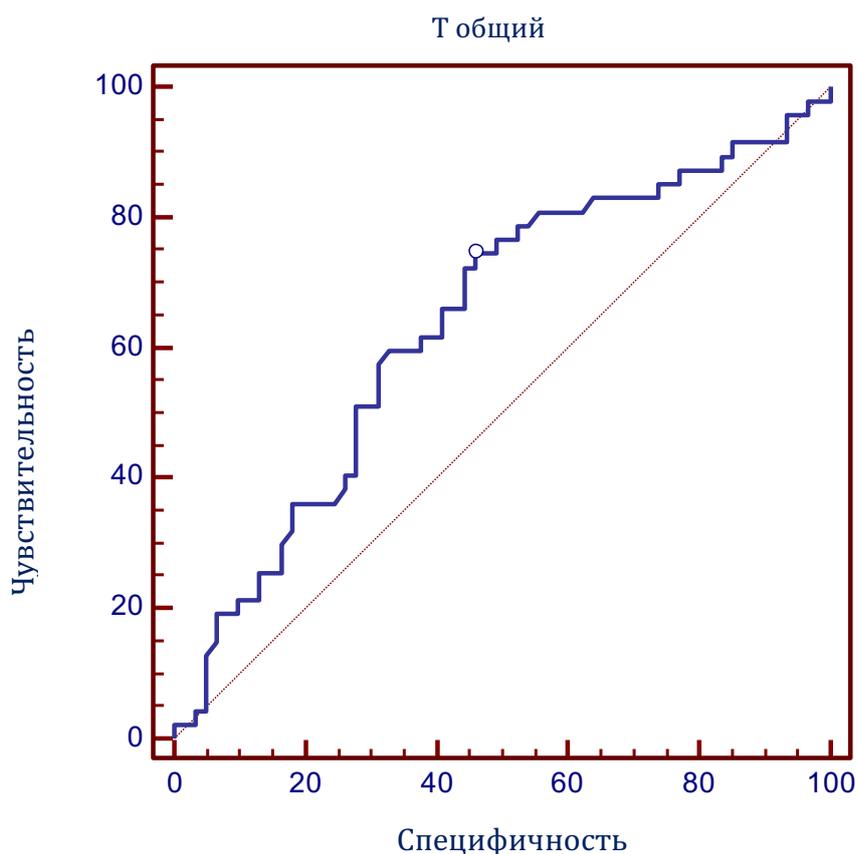


Рисунок 4.14. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности риска развития эндотелиальной дисфункции по уровню общего тестостерона в сыворотке крови

Важно отметить, что полученная точка разделения, существенно выше нормальных значений общего Т, используемых в диагностике гипогонадизма – 12,1 нмоль/л. Это дает основание полагать, что дисфункция эндотелия у мужчин с СД2Т начинает развиваться и прогрессировать уже при низконормальном уровне общего Т, что диктует целесообразность и необходимость проведения соответствующих инструментальных и лабораторных тестов, определенных нами в настоящем исследовании.

РЕЗЮМЕ

Мужчины с СД2Т и сниженным уровнем Т имеют нормогонадотропный тип гипогонадизма.

Дефицит Т приводит к повышению уровней как систолического, так и диастолического АД у мужчин с СД2Т, то есть к развитию и поддержанию более выраженной артериальной гипертензии, что сопровождается ухудшением метаболического контроля - увеличением выраженности гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и дислипидемии (повышением уровней ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП и индекса атерогенности), на фоне нарушений функции жировой ткани: увеличения концентраций лептина и резистина при снижении уровней адипонектина.

Распространенность ЭД у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом в 1,7 раза выше, чем среди эугонадных пациентов. У мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом выявлено повышение КИМ сонных артерий по сравнению с эугонадными пациентами. Сочетание СД2Т и гипогонадизма у мужчин ассоциировано с ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия: снижением ЭЗВД, наряду с увеличением времени развития максимальной вазодилатации ПА и линейной скорости кровотока. Гипогонадизм приводит к нарушению секреторной функции эндотелия: увеличению концентраций VCAM-1, ICAM-1, р-селектина, кадгерина, VEGF-A, СРБ и, напротив, уменьшению уровней NO, eNOS3.

Самостоятельную значимость в диагностике дисфункции эндотелия у мужчин с СД2Т продемонстрировали NO, ICAM-1, резистин и СРБ. Диагностическими точками разделения для установления ЭД являются: NO - 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 - 309,4 нг/мл, резистин - 6,32 нг/мл, СРБ – 6,25 мг/л.

Нами впервые установлено, что дисфункция эндотелия у мужчин с СД2Т начинает развиваться и прогрессировать уже при низконормальном уровне общего Т - 15,6 нмоль/л, что диктует необходимость старта лабораторной и инструментальной диагностики ЭД при достижении данного критического значения.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В главе представлены результаты проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования, в которое вошли 95 мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом. Сравнение клинической эффективности и безопасности ТЗТ проведено в группе терапии А (n=45) и группе контроля В (n= 50).

Нужно отметить, что исходно группы были сопоставимы ($p \geq 0,05$) по всем клиническим и антропометрическим показателям, параметрам углеводного и липидного обменов, содержанию маркеров ЭД. Кроме того, важным является и то, что группы не отличались по чувствительности рецепторов к андрогенам – число *CAG*-повторов гена *AR* составило 22 [19; 24] в группе терапии Т и 22 [21; 24] в группе контроля.

5.1. Клиническая эффективность и безопасность тестостерон-заместительной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа

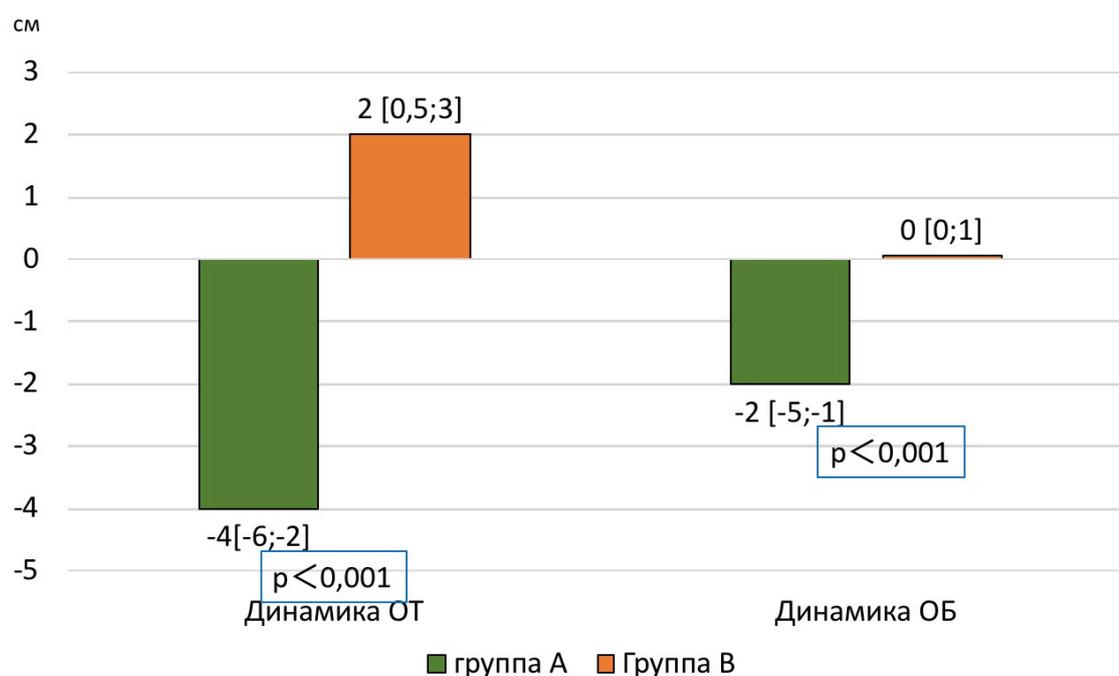
Анализ результатов влияния ТЗТ на антропометрические показатели и уровни АД представлен в таблице 5.1. Пациенты, получавшие ТЗТ, имели статистически значимую потерю массы тела и ИМТ, тогда как в группе контроля имелась тенденция к увеличению данных показателей.

Таблица 5.1. Результаты влияния тестостерон-заместительной терапии на антропометрические показатели и уровни артериального давления у мужчин

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
Масса тела, кг	103 [97; 117]	98,2 [91,2; 105]	0,001	105 [94,8; 112]	106 [96; 114,5]	0,780	0,040
ИМТ, кг/м ²	32,8 [30,6; 36,9];	30,0 [27,8; 34,2]	0,001	33,9 [31,5; 36,4]	34,1 [31,6; 37,7]	0,659	0,002
ОТ, см	112 [106; 125]	107 [103; 116]	0,046	115 [106; 121,5]	117 [109; 123]	0,365	0,007
ОБ, см	110 [104; 117]	107 [101; 113]	0,087	110 [105; 117]	111 [106; 117]	0,890	0,028
САД, мм рт.ст.	140 [130; 151]	138,5 [129; 143]	0,314	145,5 [136; 166]	147 [142; 165]	0,782	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	87 [80; 94]	82 [79; 86]	0,020	89,5 [80; 97,5]	91 [83; 96]	0,920	<0,001
ЧСС, удары в минуту	75 [70; 82]	74 [70; 79]	0,635	78 [73; 87]	75 [70; 80]	0,127	0,724

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p \geq 0,05$)

Так, масса тела в группе А за 9 месяцев терапии снизилась на -4 [-5; -2] кг, тогда как в группе В – увеличилась на 1 [0; 1] кг. Таким образом, к концу наблюдения были достигнуты значимые межгрупповые различия дельт массы тела ($p<0,001$) и ИМТ ($p=0,02$). Динамика показателей ОТ и ОБ в группах представлена на рисунке 5.1.



Примечание. ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер. Динамика ОТ и ОБ рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Межгрупповое сравнение проводили при помощи U-теста Манна-Уитни

Рисунок 5.1. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику окружности талии и бедер

Аналогичным было снижение ОТ – в группе А оно составило -4 [-6; -2] см при некотором увеличении показателя в группе В на 2 [0,5; 3] см, что в конечном итоге привело к высоко достоверному межгрупповому различию ($p<0,001$). ОБ в группе терапии снижалась в меньшей степени, но наряду с незначительным увеличением данного параметра в группе контроля, получено статистически значимое межгрупповое различие к концу периода наблюдения ($p<0,001$). Более выраженная динамика со стороны ОТ, нежели ОБ,

свидетельствует о большем влиянии терапии Т именно на висцеральный жир, являющийся наиболее метаболически опасным. Интерес представляет позитивная динамика важнейших антропометрических показателей (таблица 5.2).

На третьем месяце ТЗТ уже отмечалось некоторое снижение массы тела, ИМТ и ОТ в группе А, но оно не было статистически значимым относительно исходных значений. В дальнейшем, висцеральное ожирение в группе А продолжало прогрессивно уменьшаться и уже к шестому месяцу терапии по всем описанным показателям значимость различий достигла уровня $p < 0,05$, сохраняясь таковой и через 9 месяцев лечения. В группе контроля происходило слабое нарастание массы тела, ИМТ и ОТ, но статистически значимыми по отношению к исходному была лишь динамика ОТ на 9-ом месяце наблюдения. В конечном итоге, противоположно направленная динамика антропометрических показателей в группах привела к тому, что межгрупповые различия были значимыми для массы тела и ИМТ через 9 месяцев терапии, а для ОТ – начиная с 6-ого месяца лечения.

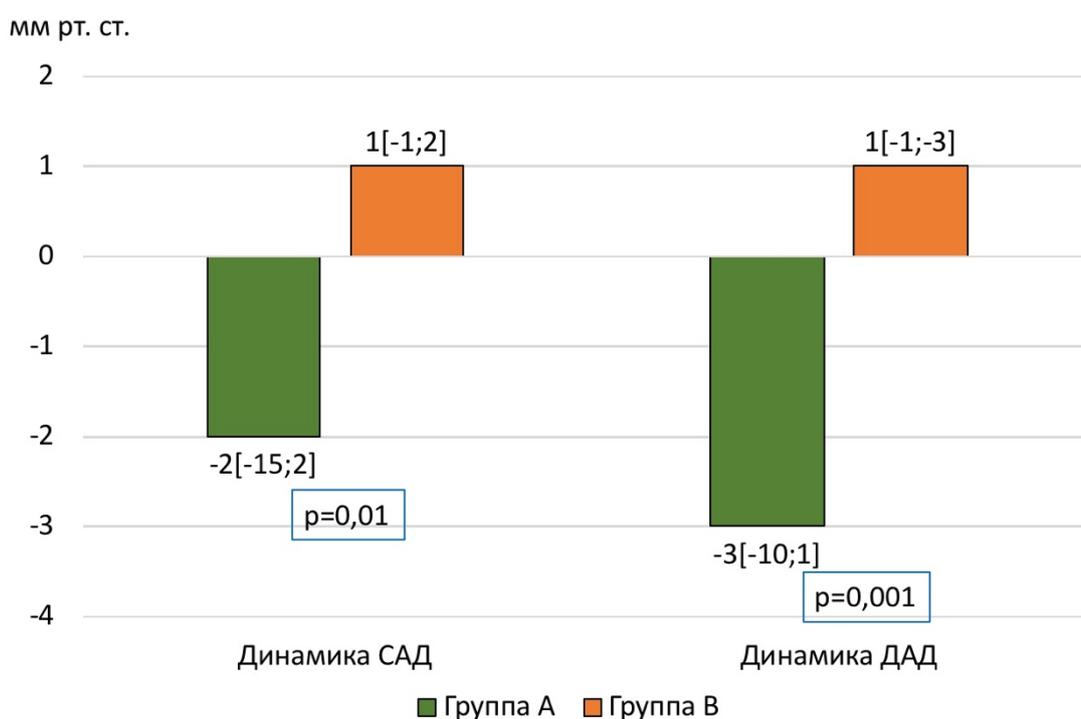
Таблица 5.2. Динамическая оценка важнейших антропометрических показателей в ходе тестостерон-заместительной терапии

Показатель	Группа А	Группа В	р
Масса тела, кг до лечения	103[97;117]	105 [94,8 ;112]	0,780
Масса тела, кг через 3 месяца терапии	102 [93; 114]	105,3 [96; 112,5]	0,657
Масса тела, кг через 6 месяцев терапии	100 [93; 114] *	105,7 [95,7; 115,2]	0,366
Масса тела, кг через 9 месяцев терапии	98,2 [91,2; 105] *	106 [96; 114,5]	0,040
ИМТ, кг/м ² до лечения	32,8 [30,6; 36,9]	33,9 [31,5; 36,4]	0,902
ИМТ, кг/м ² через 3 месяца терапии	32,1 [30,1; 36,6]	33,9 [31,5; 36,7]	0,484
ИМТ, кг/м ² через 6 месяцев терапии	31,9 [30; 36,1] *	34,2 [31,8; 37]	0,162
ИМТ, кг/м ² через 9 месяцев терапии	30,0 [27,8; 34,2] *	34,1 [31,6; 37,7]	0,002
ОТ, см до лечения	112 [106; 125]	115 [106;121,5]	0,949
ОТ, см через 3 месяца терапии	110 [105; 119]	115 [106; 121,5]	0,243
ОТ, см через 6 месяцев терапии	109 [103; 119] *	116,5 [110; 123]	0,027
ОТ, см через 9 месяцев терапии	107 [103;116] *	117 [109; 123] *	0,007

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

Это подтверждает тот факт, что после терапии тестостероном как САД, так и ДАД в группе А были значимо ниже ($p=0,028$ и $p=0,013$ соответственно),

по сравнению с группой В (таблица 5.1). Несмотря на то, что медианы значений САД изменились в равной степени в обеих группах, не достигнув статистической значимости по сравнению с исходным уровнем, была отмечена существенная динамика в интерквартильном размахе, что и дало достоверные межгрупповые различия в конце наблюдения. Динамику уровней АД наглядно демонстрирует рисунок 5.2. Дельта САД в группе терапии Т составила -2 [-15; 2] мм рт.ст., а ДАД - 3 [-10; 1] мм рт.ст., тогда как медиана дельт САД и ДАД в группе контроля составила +1 см ($p=0,01$ и $p=0,001$ соответственно). Изменения ЧСС не были выявлены ни в одной группе.



Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. Динамика САД и ДАД рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Межгрупповое сравнение проводили при помощи U-теста Манна-Уитни

Рисунок 5.2. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику уровней систолического и диастолического давления

Интересны временные характеристики изменений гемодинамических показателей на фоне терапии Т. Таблица 5.3 иллюстрирует, что ТЗТ приводила

к постепенному снижению САД в группе А, но изменения не были статистически значимыми по сравнению с исходными. В то же время, повышение САД, начиная с 6-ого месяца наблюдения в группе В, приводило к достоверным межгрупповым различиям. Более яркой была динамика ДАД в группе А, которая была статистически значимой по сравнению с исходными значениями, что отражалось в достоверных межгрупповых различиях через 6 и 9 месяцев терапии.

Таблица 5.3. Динамическая оценка артериального давления в ходе тестостерон-заместительной терапии

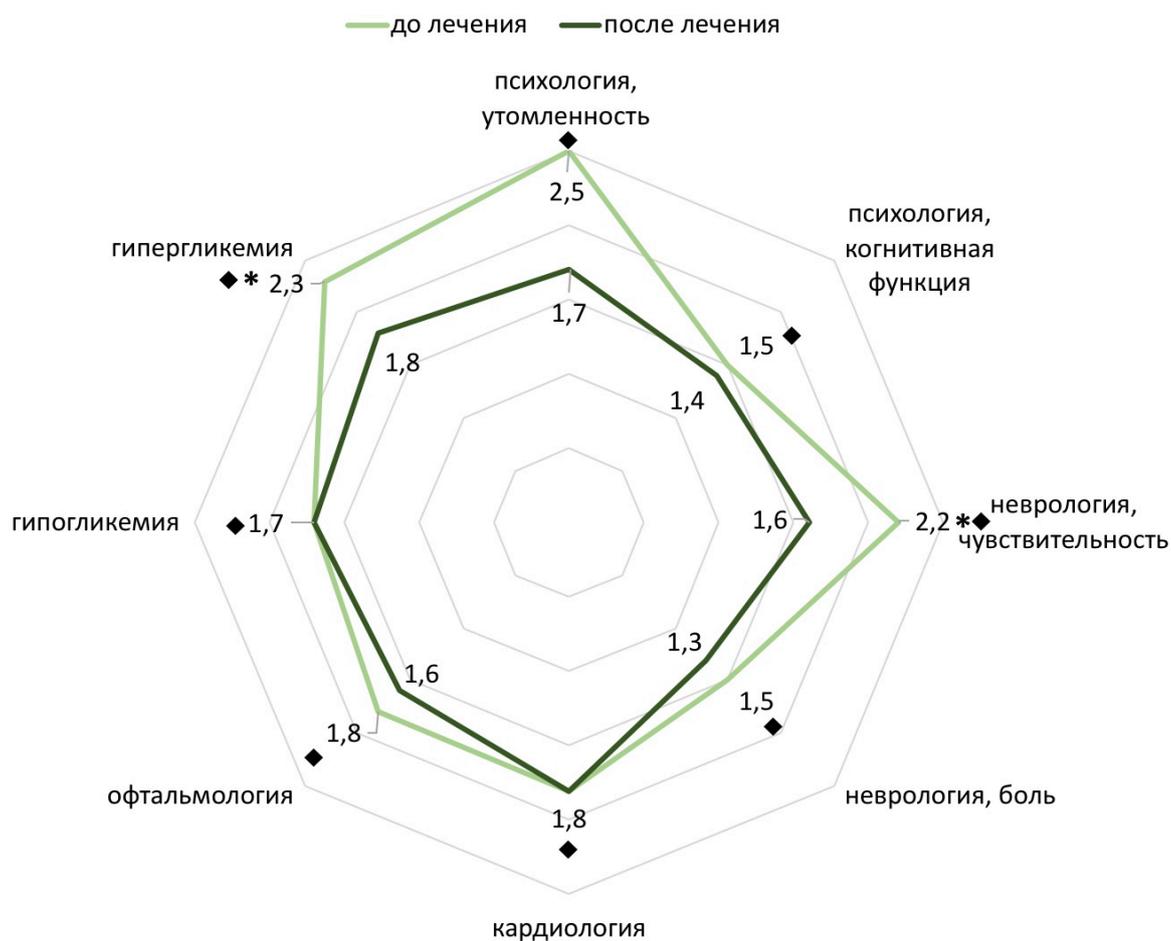
Показатель	Группа А	Группа В	р
САД, мм рт. ст. до лечения	140 [130; 151]	145,5 [136; 166]	0,084
САД, мм рт. ст. через 3 месяца терапии	140 [130; 147,5]	146 [138; 161]	0,059
САД, мм рт. ст. через 6 месяцев терапии	139 [131; 150]	147 [139; 163]	0,028
САД, мм рт. ст. через 9 месяцев терапии	138,5 [129; 143]	147 [142; 165]	<0,001
ДАД, мм рт. ст. до лечения	87 [80; 94]	89,5 [80; 97,5]	0,643
ДАД, мм рт. ст. через 3 месяца терапии	85 [80,5; 89,5]	90 [81; 97]	0,105
ДАД, мм рт. ст. через 6 месяцев терапии	83 [80; 87] *	90 [83; 100]	<0,001
ДАД, мм рт. ст. через 9 месяцев терапии	82 [79; 86] *	91 [89; 96]	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

Нужно отметить, что помимо снижения АД, зарегистрированного на визитах в клинику и использованных для статистической обработки, пациенты отмечали стабилизацию суточного профиля АД и значительного снижения числа гипертонических кризов, что в совокупности свидетельствует о стабилизации течения артериальной гипертензии.

Важнейшей составляющей эффективности терапии является ее влияние на клинические симптомы сахарного диабета, психо - эмоциональное состояние и качество жизни. В первую очередь обращает на себя внимание уменьшение жалоб пациентов на жажду, сухость во рту и полиурию, характерных для гипергликемических состояний, что сопровождалось значительным снижением числа гипергликемий по данным дневников самоконтроля.

Анализ данных опросника DSC в группе терапии Т (рисунок 5.3), показал статистически значимое уменьшение выраженности симптомов СД по следующим шкалам: «неврология чувствительность» ($p=0,027$) и «гипергликемия» ($p=0,047$), тогда как изменения по шкале «психология, утомленность» носили характер статистической тенденции ($p=0,053$). Изменения по шкалам «психология, когнитивные симптомы», «неврология, боль», «кардиологические и офтальмологические симптомы», «гипогликемии» в группе А были статистически не значимы.

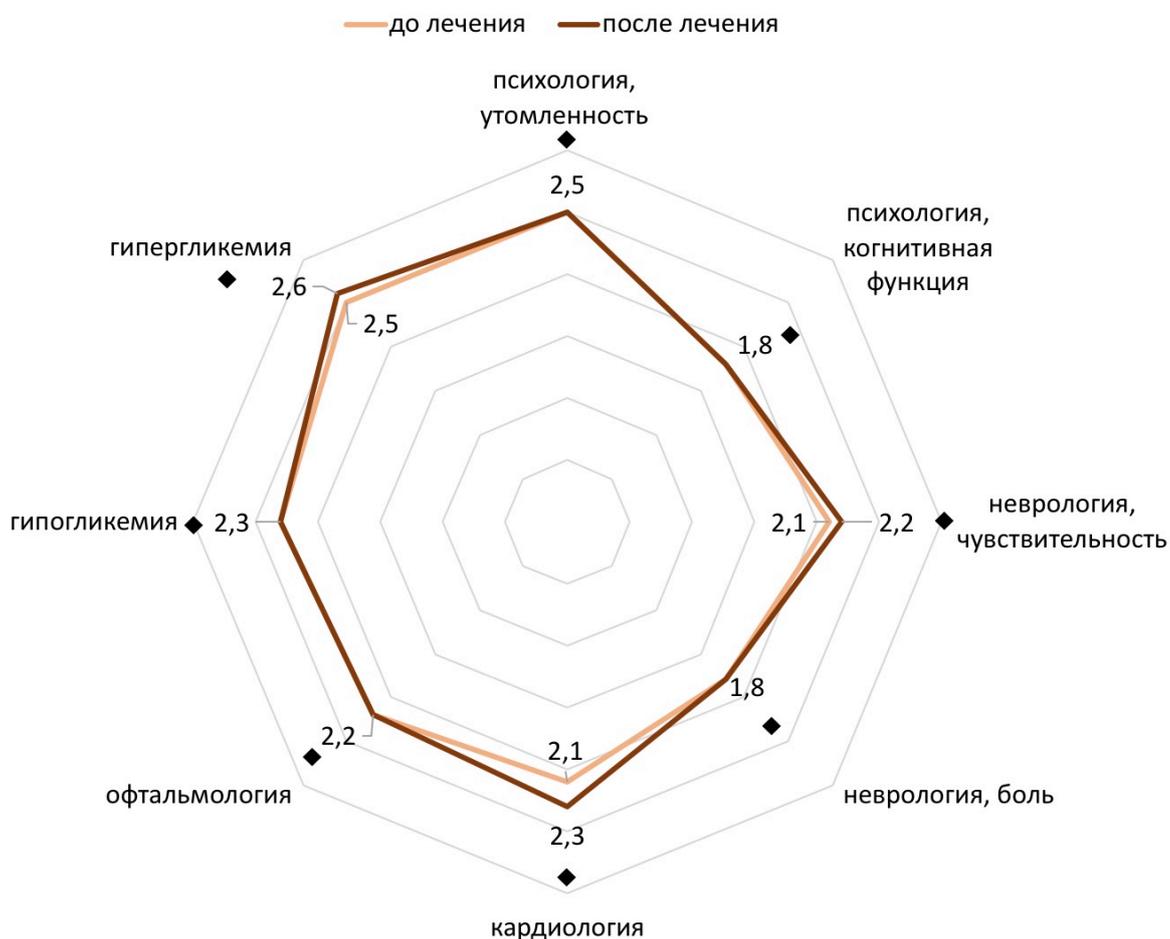


Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; \blacklozenge $p < 0,05$ между группами после лечения. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$). Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона

Рисунок 5.3. Выраженность симптомов сахарного диабета по данным опросника DSC на фоне тестостерон-заместительной терапии (группа А)

Как видно из рисунка 5.4, в группе контроля за 9 месяцев наблюдения статистически значимых изменений не было. Вместе тем, при межгрупповом анализе показателей в конечной точке при помощи U-теста Манна-Уитни, были получены статистически значимые отличия по всем шкалам: «психологические, когнитивные симптомы», «неврология, чувствительность» - ($p=0,03$); «неврология, боль», «кардиологические и офтальмологические симптомы» - ($p=0,02$), «гипогликемия» ($p=0,04$), и «гипергликемия» ($p < 0,001$).

Таким образом, очевидно уменьшение выраженности клинических симптомов СД у мужчин с гипогонадизмом, получавших ТЗТ.



Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; ♦ $p < 0,05$ между группами после лечения. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$). Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона

Рисунок 5.4. Выраженность симптомов сахарного диабета по данным опросника DSC в группе контроля (группа В)

Таким образом, в группе терапии происходило не только уменьшение выраженности симптоматики сахарного диабета, но и улучшение периферической чувствительности, что дает основание предполагать

ослабление диабетической полинейропатии. Электромиография не входила в протокол исследования, поэтому для проверки данной гипотезы необходимо проведение специально спланированных программ.

Оценку функции почек проводили с целью контроля безопасности терапии. Нужно отметить, что в группе терапии Т произошло достоверное ($p=0,02$) снижение концентрации креатинина с 94 [81; 105] до 86 [73; 96] мкмоль/л, тогда как в группе контроля статистически значимых изменений не было. Интегральной характеристикой функции почек является СКФ, что делает необходимым детальное рассмотрение динамических изменений данного показателя на фоне ТЗТ (таблица 5.4).

Таблица 5.4. Динамическая оценка скорости клубочковой фильтрации на фоне тестостерон-заместительной терапии

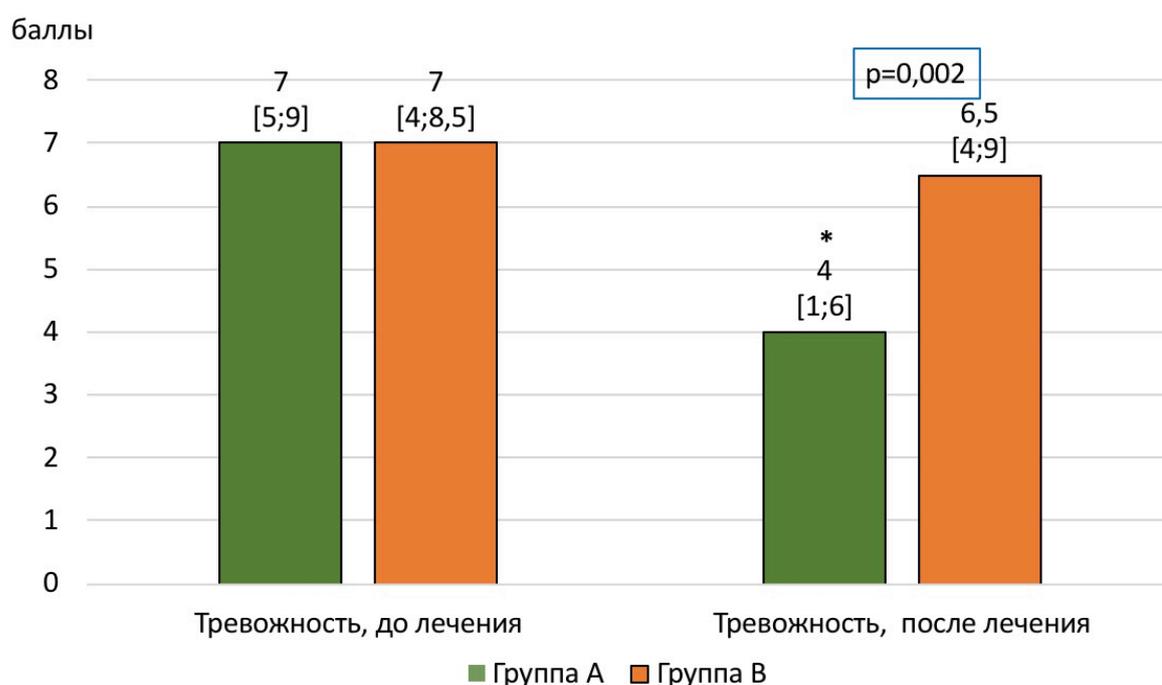
Показатель	Группа А	Группа В	р
СКФ, мл/мин до лечения	89,0 [76,1; 101,8]	86,4 [68; 100]	0,667
СКФ, мл/мин через 3 месяца терапии	92,0 [78,5; 102,6]	86,1 [67,7; 93,5]	0,121
СКФ, мл/мин через 6 месяцев терапии	95,0 [83,6; 107] *	85,7 [74,6; 92,4]	0,009
СКФ, мл/мин через 9 месяцев терапии	98,9 [84,0; 107,3]*	85,6 [72,2; 105] *	0,004

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. * - $p<0,05$ по сравнению с исходным показателем

Статистически значимое увеличение СКФ по сравнению с исходной в группе А происходило через полгода терапии Т. Отсутствие коррекции андрогенного дефицита в группе контроля ухудшало функцию почек через 9

месяцев наблюдения. Таким образом, шестимесячная ТЗТ мужчин с СД2Т приводила к достоверному увеличению СКФ по сравнению с таковой у пациентов, остававшихся гипогонадными. То есть, можно предположить, что терапия Т у мужчин с гипогонадизмом и СД2Т, улучшая клубочковую фильтрацию, потенциально может уменьшать степень выраженности диабетической нефропатии.

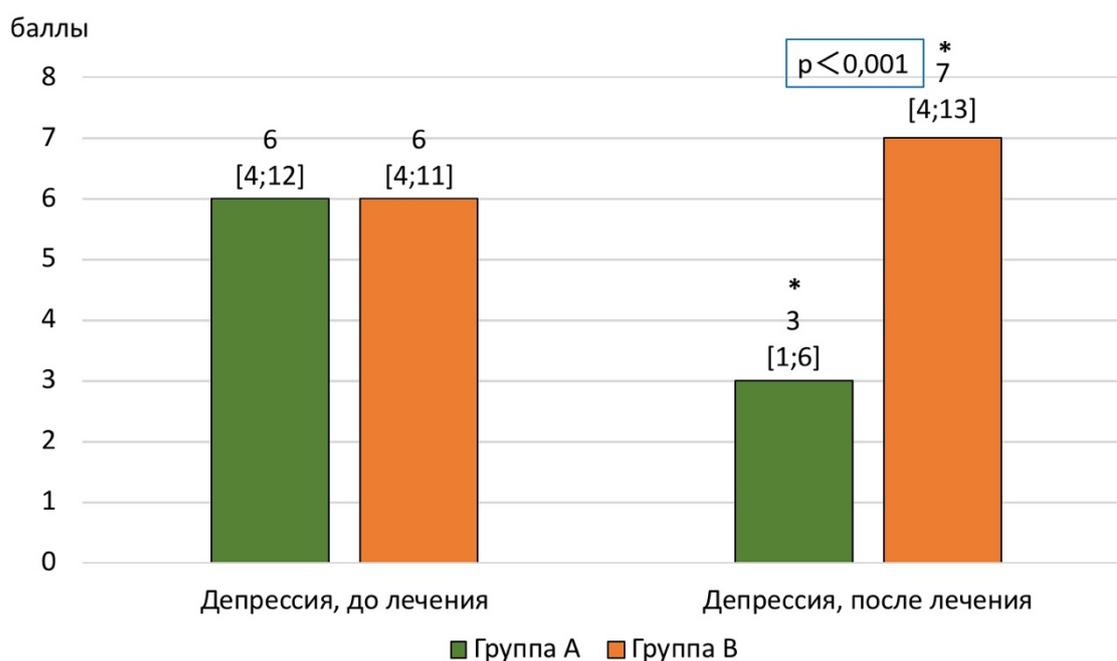
Обсуждая влияние ТЗТ на клинические параметры, важно рассмотреть эмоциональную составляющую психологического статуса пациентов. Сравнительный анализ показателей тревожности и депрессии по данным опросника HADS представлен на рисунках 5.5 и 5.6 соответственно.



Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

Рисунок 5.5. Влияние тестостерон-заместительной терапии на выраженность тревожности по данным опросника HADS

Выявлено достоверное снижение выраженности тревожности у больных группы А в 1,8 раза по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$), тогда как изменения в группе В не были статистически значимыми ($p = 0,657$). Это привело к достоверному межгрупповому различию показателя через 9 месяцев наблюдения ($p = 0,002$), что свидетельствует о значительном уменьшении тревожности у мужчин с гипогонадизмом на фоне терапии Т.



Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

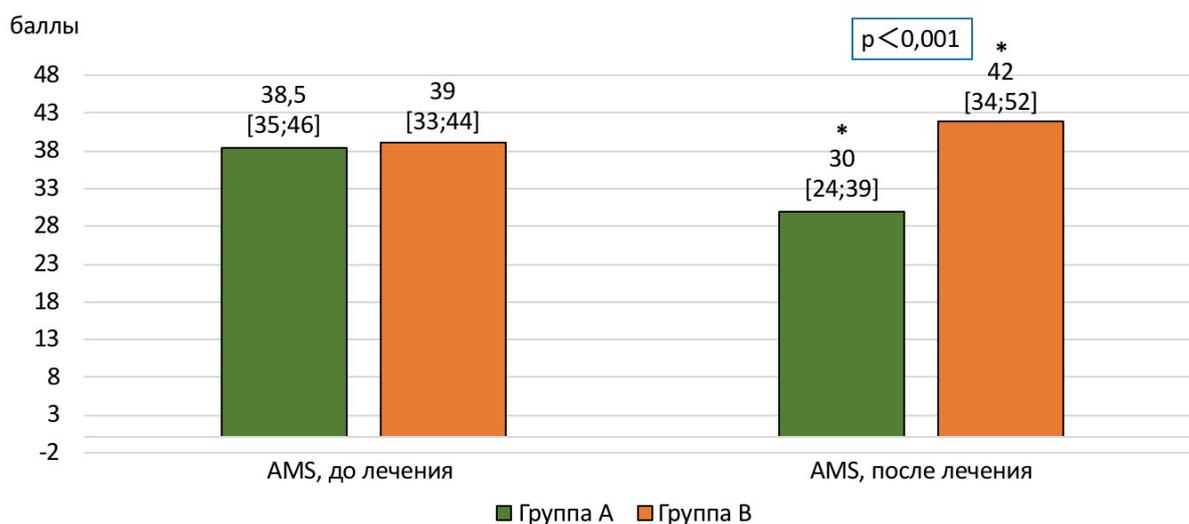
Рисунок 5.6. Влияние тестостерон-заместительной терапии на выраженность депрессии по данным опросника HADS

Аналогично, но даже более выражено отреагировал на ТЗТ показатель уровня депрессии, который вдвое снизился в группе А ($p = 0,001$), синхронно с некоторым увеличением в группе В ($p = 0,01$). В конечном итоге, были получены высоко достоверные ($p < 0,001$) межгрупповые различия в конце

периода наблюдения – уровень депрессии у пациентов, получавших терапию Т был многократно ниже, чем у мужчин из группы контроля. Итак, заместительная терапия Т у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом приводит к существенному улучшению психо – эмоционального состояния пациентов, а именно, уменьшению выраженности тревожности и депрессии без назначения дополнительного психотропного лечения.

Обсуждая здоровье мужчин, нельзя оставить без внимания влияние терапии Т на симптомы андрогенного дефицита и эректильную функцию как важные составляющие качества жизни.

Как видно из рисунка 5.7, выраженность симптомов андрогенного дефицита по данным опросника AMS до начала лечения между группами не отличалась.

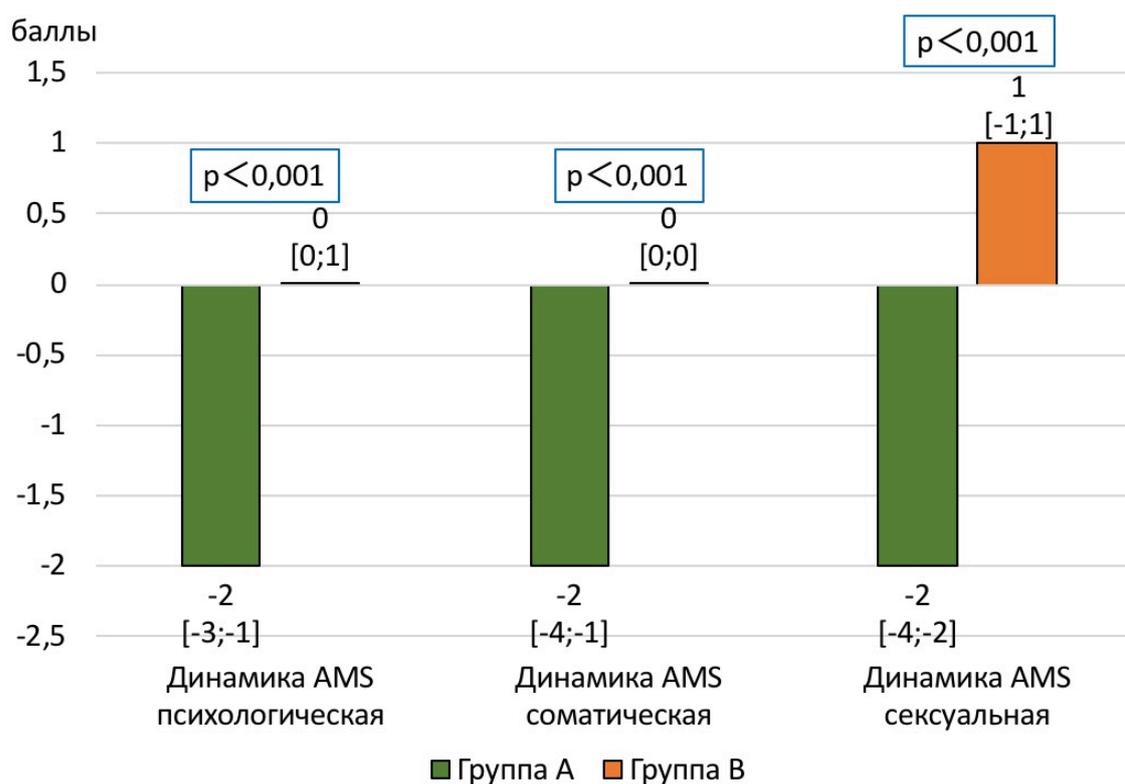


Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

Рисунок 5.7. Влияние терапии тестостероном на выраженность симптомов андрогенного дефицита по данным опросника AMS

Однако, терапия Т способствовала статистически значимому снижению общего оценочного балла опросника AMS на -8 [-10; -5] баллов по сравнению с исходным ($p=0,003$), тогда как отсутствие коррекции дефицита Т приводило к тенденции нарастания симптомов андрогенного дефицита ($p=0,059$). В итоге, в конце наблюдения общий балл по опроснику AMS в группе В был в 1,4 раза больше, чем в группе А ($p<0,001$).

Детализацию динамики симптомов андрогенного дефицита можно увидеть на рисунке 5.8, где изменения показателей представлены по психологической, соматической и сексуальным шкалам.

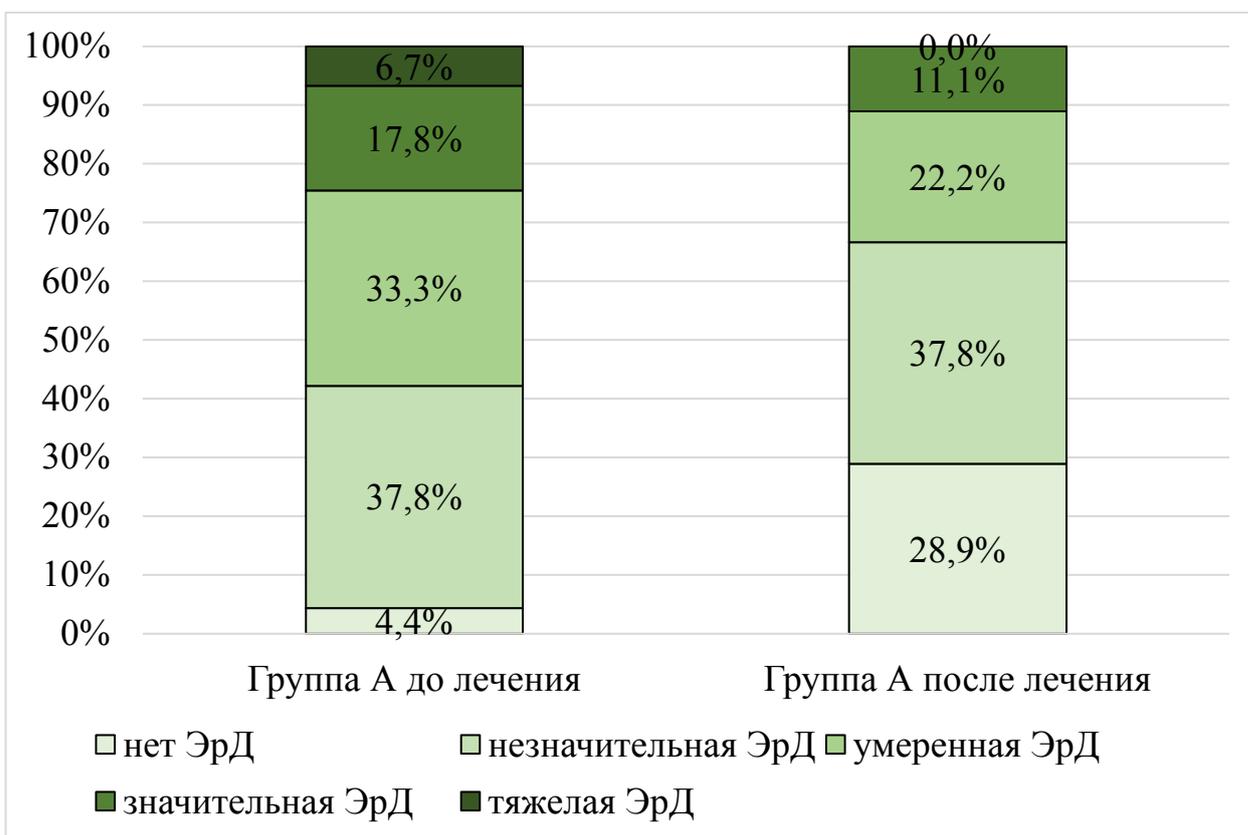


Примечание. Динамика баллов опросника AMS по психологической, соматической и сексуальной шкалам рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Межгрупповое сравнение проводили при помощи U-теста Манна-Уитни

Рисунок 5.8. Влияние терапии тестостероном на динамику выраженности симптомов андрогенного дефицита (опросник AMS) по шкалам

Медианы дельт в группе А по трем шкалам совпадают и составляют -2 балла, что отражает одновременное равнозначное уменьшение всех составляющих симптомов андрогенного дефицита. Наибольший интерквартильный размах был выявлен по соматической шкале, что подтверждает данные об уменьшении симптомов СД, представленные выше. В группе контроля статистически значимых изменений данных показателей не происходило. Таким образом, абсолютные величины баллов по психологической шкале в группе А были в 1,8 раз ниже, сексуальной шкале – 1,6 раз, а соматической шкале – 1,2 раза ниже по сравнению с группой В, что отражает меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита у пациентов, получавших ТЗТ.

Важным аспектом качества жизни, сексуальности и здоровья мужчины является эректильная функция. До начала терапии эректильная дисфункция выявлялась в сопоставимом ($\chi^2=0,001$; $p=0,972$) соотношении в группе А - 95,6% ($n=43$) и группе В - 96% ($n=48$). Причем у 11,1% ($n=5$) пациентов группы А и 14% ($n=7$) больных группы В имелась крайне тяжелая форма эректильной дисфункции, а эрекция отсутствовала вовсе. Анализ структуры выраженности эректильной дисфункции у пациентов, находившихся на ТЗТ, представлен на рисунке 5.9. Как видно, терапия Т приводила к полному исчезновению у больных тяжелой формы эректильной дисфункции, уменьшению доли пациентов со значительной и умеренной эректильной дисфункцией, наряду с увеличением числа мужчин, не имевших нарушений эрекции. Статистический анализ свидетельствует о достоверном характере выявленной динамики уменьшения степени тяжести эректильной дисфункции на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т ($\chi^2=14,18$; $p<0,001$).

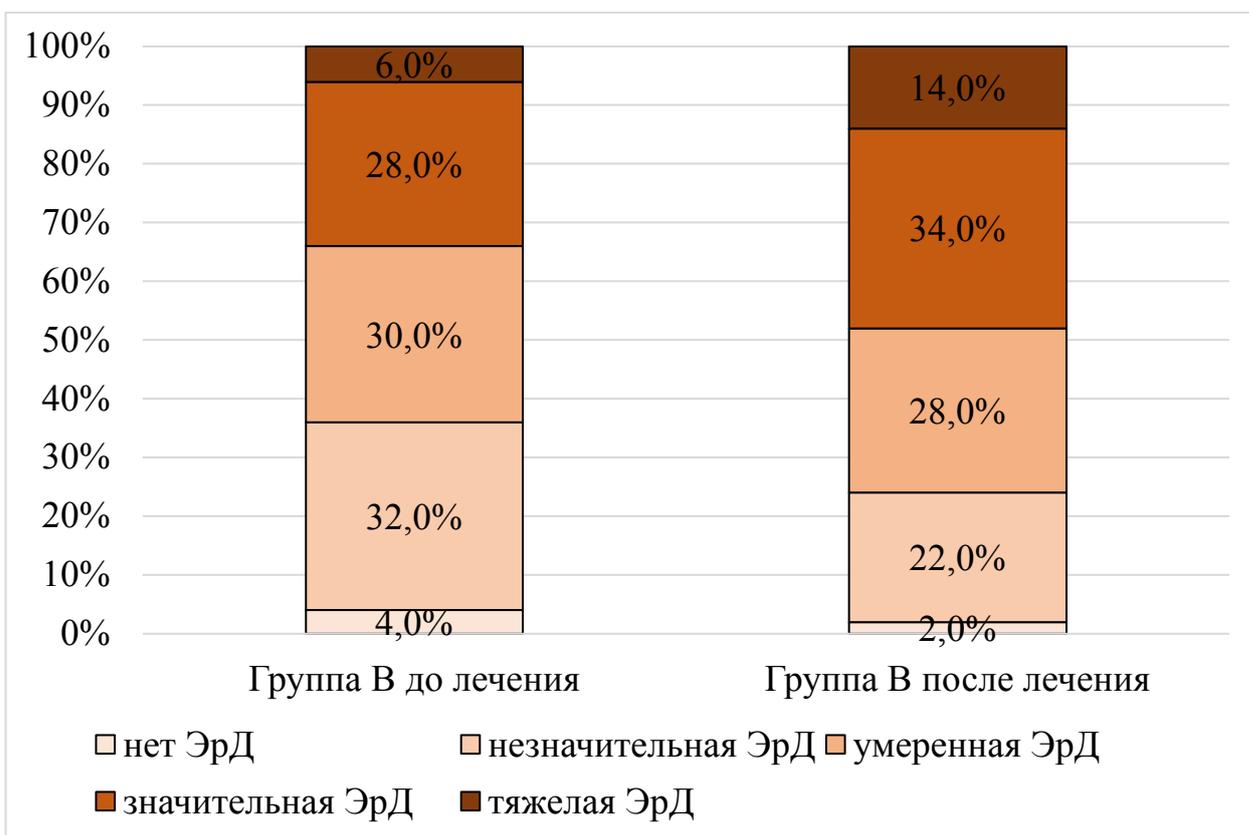


$p < 0,001$

Примечание. ЭрД – эректильная дисфункция. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 5.9. Структура тяжести эректильной дисфункции в группе пациентов, получавших тестостерон-заместительную терапию (группа А) до и после лечения

В то же время, в группе контроля за время наблюдения нарастало число больных с тяжелой и значительной формой эректильной дисфункции, наряду с сокращением доли пациентов с умеренной, незначительной и отсутствием эректильной дисфункции (рисунок 5.10). Анализ таблиц сопряженности свидетельствует о сопоставимости распределения больных групп А и В по степеням тяжести эректильной дисфункции до начала терапии ($\chi^2=5,06$; $p=0,282$) и статистически значимом различии после лечения ($\chi^2=28,33$; $p < 0,001$).

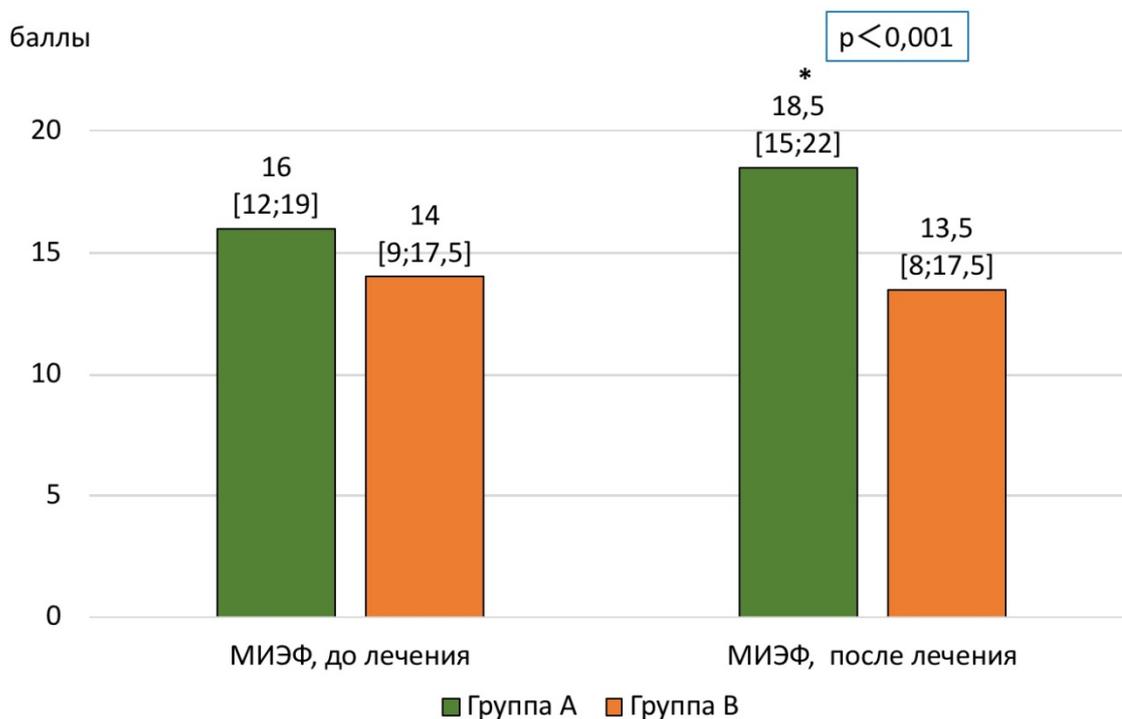


$p < 0,001$

Примечание. ЭрД – Эректильная дисфункция. Статистический анализ проведен методом составления таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2

Рисунок 5.10. Структура тяжести эректильной дисфункции в группе контроля (группа В)

Анализ динамики симптомов эректильной дисфункции по данным опросника МИЭФ-5 на фоне ТЗТ представлен на рисунке 5.11. Эректильная функция у пациентов группы А статистически значительно улучшалась, в отличие от группы В, где изменения не были достоверными. При этом межгрупповое различие в конце периода наблюдения имело высокую степень достоверности ($p < 0,001$), а симптомы эректильной дисфункции через 9 месяцев терапии были выражены в 1,4 раза выше в группе контроля по сравнению с группой терапии.



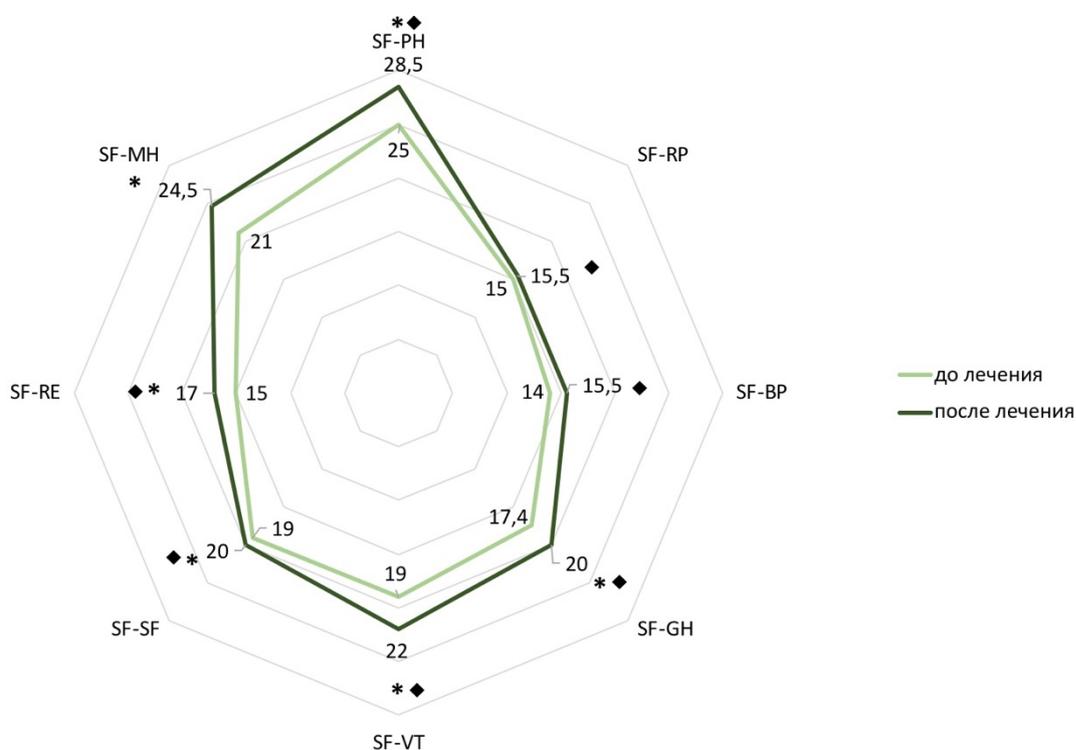
Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

Рисунок 5.11. Влияние терапии тестостероном на выраженность симптомов эректильной дисфункции по данным опросника МИЭФ-5

Таким образом, можно заключить, что терапия Т у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом приводит к значимому улучшению эректильной функции и уменьшению симптомов андрогенного дефицита.

При анализе опросников по качеству жизни SF-36 у пациентов, получавших ТЗТ (рисунок 5.12), было установлено статистически значимое улучшение показателей по следующим шкалам: физическое функционирование ($p = 0,003$); общее состояние здоровья, жизненная активность и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p < 0,001$), социальное функционирование ($p = 0,001$), психическое здоровье ($p = 0,01$), тогда как увеличение баллов по шкале интенсивность боли

носило характер статистической тенденции ($p=0,057$). Отсутствовали достоверные изменения в ходе проводимой ТЗТ лишь по одной шкале – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p=0,154$).



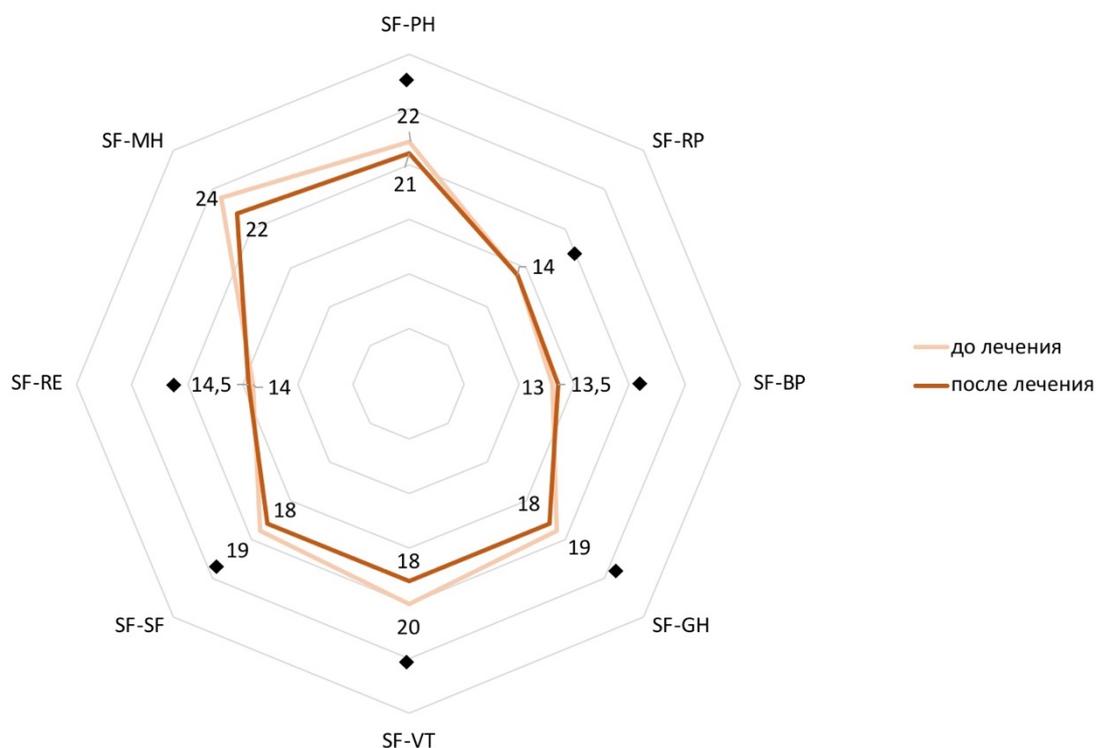
Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; ◆ $p < 0,05$ между группами после лечения. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$). Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона

PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье

Рисунок 5.12. Качество жизни по данным опросника SF-36 на фоне тестостерон-заместительной терапии (группа А)

Иная картина наблюдалась в группе контроля (рисунок 5.13). Ни по одной шкале достоверных изменений за 9 месяцев наблюдения не было, но

наблюдалась статистическая тенденция к ухудшению показателей по шкалам общее состояние здоровья ($p=0,067$) и жизненная активность ($p=0,056$).



Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; ♦ $p < 0,05$ между группами после лечения. Исходные значения значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$). Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона

PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье

Рисунок 5.13. Качество жизни по данным опросника SF-36 в группе контроля (группа В)

Однако, U-тест Манна-Уитни показателей через 9 месяцев терапии выявил статистически значимые межгрупповые различия по шести шкалам из восьми: физическое функционирование, общее состояние здоровья и

жизненная активность ($p < 0,001$), социальное функционирование ($p = 0,01$), интенсивность боли и ролевое функционирование ($p = 0,03$), и статистическую тенденцию по шкале ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p = 0,053$).

Исходя из этого, можно утверждать, что терапия Т у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом приводит к значительному улучшению всех аспектов качества жизни - как его физического, так и психологического компонентов.

Изменение уровней половых гормонов на фоне терапии Т у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом представлено в таблице 5.5. Прежде всего, отмечены значимые ($p < 0,001$) увеличения концентраций общего и свободного Т в группе А в динамике и между группами А и В. Уровни ГСПГ в обеих группах при этом значимо не изменились. В то же время, ТЗТ приводила к некоторому подавлению секреции гонадотропинов, что является закономерным отражением отрицательной обратной связи их секреции.

Серьезные нежелательные явления за период наблюдения не были зарегистрированы ни в одной группе.

Важным является то, что один из ключевых параметров безопасности терапии Т – уровень ПСА – значимо не изменился ни в одной группе ($p = 0,573$ между группами А и В после лечения). Так, значения ПСА в 1-ой группе с исходного уровня 0,9 [0,23; 1,27] нг/мл достигли такового 0,95 [0,32; 1,4] нг/мл после проведения ТЗТ ($p = 0,526$ по сравнению с исходным). Тогда как значения ПСА в группе контроля В были 0,82 [0,38; 1,68] и 0,86 [0,38; 1,74] нг/мл соответственно ($p = 0,935$ по сравнению с исходным).

Таблица 5.5. Изменение уровней половых гормонов на фоне тестостерон-заместительной терапии у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
Общий тестостерон, нмоль/л	9,9 [6,8; 11,2]	14,6 [13,5; 17,4]	<0,001	9,3 [6,6; 11,3]	8,8 [6,7; 11,2]	0,770	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	22,2 [11,8; 32,4]	23,1 [14,7; 31,2]	0,941	27,2 [17,9; 44,7]	23,4 [18,1; 29,7]	0,103	0,775
Свободный тестостерон, пмоль/мл	222 [150; 237]	319,5 [291; 444]	<0,001	182,5 [142; 228]	208,5 [162; 246]	0,092	<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	3,3 [1,9; 4,5]	2,3 [1,1; 3,3]	0,016	3,9 [2,6; 5,6]	4,22 [2,8; 6,2]	0,539	0,009
ФСГ, мМЕ/мл	5,7 [3,6; 8,4]	2,6 [2,2; 6,1]	0,008	4,6 [3,3; 6,9]	4,6 [3,3; 6,0]	0,608	0,005

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p \geq 0,05$)

Нужно отметить, что ни у одного пациента в группе лечения концентрация ПСА не достигла критических значений, требующих отмены терапии Т. Еще одним критерием безопасности терапии Т является уровень гематокрита. Несмотря на некоторое его повышение в группе А (с 43 [40; 46]% до 47 [44; 50]%; $p=0,218$), он оставался на безопасном уровне у всех пациентов группы А на всем протяжении лечения. В группе контроля изменение гематокрита также не было значимым (исходно – 43 [40; 48] %, через 9 месяцев наблюдения – 41 [40; 44] %). Таким образом, ТЗТ не изменяла профиль безопасности проводимого лечения.

Итак, терапия Т у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом является эффективной и безопасной не только с точки зрения достоверного снижения выраженности висцерального ожирения, но и с позиции уменьшения как систолического, так и диастолического артериального давления, что является важным шагом в снижении рисков сердечно-сосудистых заболеваний, а также сосудистых осложнений сахарного диабета. Вместе с тем, ТЗТ ассоциирована с ослаблением симптомов диабета, андрогенного дефицита и эректильной дисфункции, улучшением психо-эмоционального состояния и качества жизни, что в совокупности несомненно способствует улучшению мужского здоровья.

5.2. Влияние тестостерон-заместительной терапии на основные метаболические процессы, связанные с сахарным диабетом

Динамика параметров углеводного обмена на фоне терапии Т представлена в таблице 5.6. Уровень гликемии натощак в группе А на фоне терапии Т значимо снизился на $-0,9$ [-2; -0,2] ммоль/л ($p=0,003$), что несмотря на некоторое уменьшение показателя в группе контроля, продемонстрировало с высокой степенью достоверности ($p<0,001$), что ТЗТ уменьшает тощаковую гликемию. Еще более выраженная динамика была показана в отношении

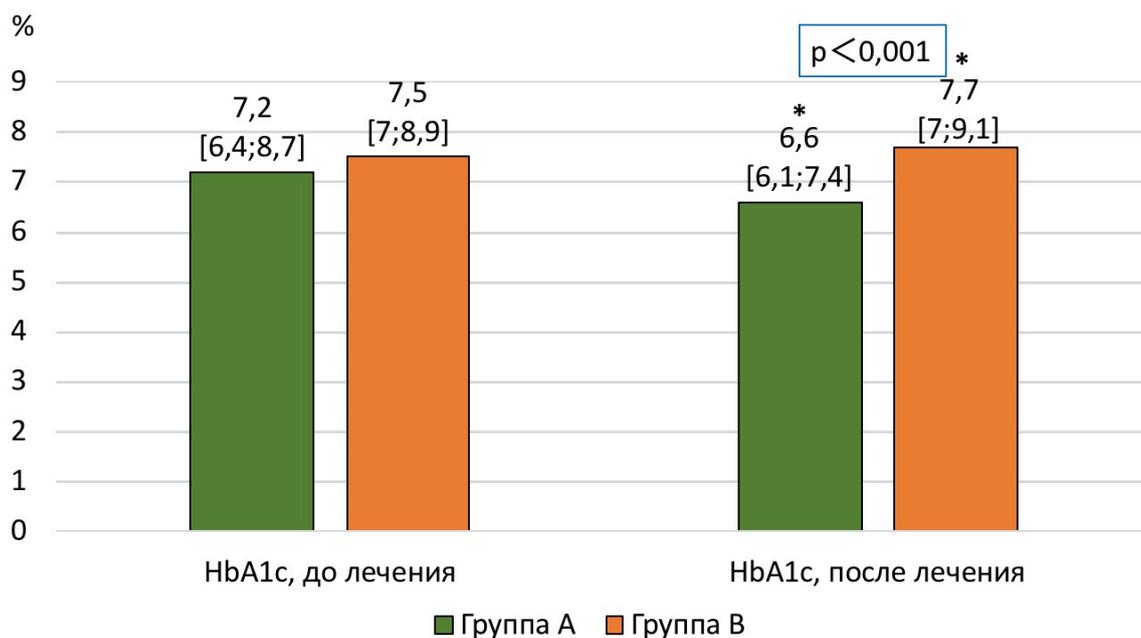
гиперинсулинемии, которая снизилась в группе терапии Т на 40% ($p=0,038$), что привело к двукратному уменьшению выраженности инсулинорезистентности, согласно индексу НОМА ($p=0,003$). Динамические изменения в группе контроля ни по одному из вышеперечисленных показателей не имели статистической значимости, тогда как различия между группами были достоверны ($p<0,01$).

Схожие данные были получены в отношении уровня HbA1c (рисунок 5.14) – он снизился на $-0,6$ $[-1,2; -0,1]$ % в группе А ($p=0,014$), что при некотором увеличении данного показателя в группе В ($p<0,001$), в итоге выразалось в статистически значимом различии между группами ($p<0,001$).

Таблица 5.6. Результаты влияния тестостерон-заместительной терапии на показатели углеводного обмена

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,2 [6,3; 9,1]	6,2 [5,8; 7,4]	0,003	7,4 [6,4; 8,1]	7,8 [7,1; 8,5]	<0,001	<0,001
ИРИ, мкМЕ/мл	20,0 [10,7; 32,4]	12,2 [7,3; 25,8]	0,038	18,8 [12,7; 29,3]	21,1 [15,1; 33,2]	<0,001	0,005
Индекс НОМА, ед	8,1 [4,2; 10,6]	4,1 [2,1; 7,8]	0,003	7,1 [4,1; 12,7]	7,6 [5,3; 11,9]	<0,001	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p \geq 0,05$)



Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения HbA1c значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

Рисунок 5.14. Влияние тестостерон-заместительной терапии на уровень HbA1c

Нужно отметить, что статистически значимое снижение HbA1c по сравнению с исходным у пациентов, получавших ТЗТ, происходило через 6 месяцев терапии, оставаясь таковым и в дальнейшем (таблица 5.7). Отсутствие замещения дефицита Т у мужчин с СД2Т приводило к постепенному усугублению нарушений углеводного обмена, которое отражалось в достоверном увеличении уровня HbA1c к 9-му месяцу наблюдения. Вместе с тем, достоверные межгрупповые различия в уровнях HbA1c наблюдались уже начиная с 3-его месяца терапии, становясь со временем все более статистически значимыми.

Таблица 5.7. Динамическая оценка уровня HbA1c на фоне тестостерон-заместительной терапии

Показатель	Группа А	Группа В	р
HbA1c, % до лечения	7,2 [6,4; 8,7]	7,5 [7,0; 8,9]	0,607
HbA1c, % через 3 месяца терапии	7,0 [6,1; 8,0]	7,5 [7,1; 8,9]	0,016
HbA1c, % через 6 месяцев терапии	6,8 [6,3; 8,3] *	7,6 [7,1; 8,9]	0,008
HbA1c, % через 9 месяцев терапии	6,6 [6,1; 7,4] *	7,7 [7,0; 9,1] *	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

Это свидетельствует об улучшении контроля углеводного обмена и компенсации СД2Т на фоне терапии Т у мужчин с гипогонадизмом. Более того, очевидно, что отсутствие коррекции дефицита Т у мужчин с СД2Т приводит к ухудшению параметров углеводного обмена. При этом важным является тот факт, что в группе А без изменения сахароснижающей терапии 82,2% (n = 37) пациентов достигли индивидуальных целевых уровней HbA1c тогда как в группе В – лишь 48% (n = 24).

Анализ влияния ТЗТ на показатели липидограммы представлен в таблице 5.8. У пациентов группы А были выявлены значимые снижения уровней ОХС ($p=0,006$), ЛПОНП ($p=0,017$), ЛПНП ($p=0,0016$) и индекса атерогенности ($p=0,03$). В группе В за период наблюдения статистически значимо ($p=0,026$) изменился лишь индекс атерогенности, который увеличился на 14,3%. В конечном итоге, совокупность изменений привела к тому, что межгрупповые различия были значимыми по всем параметрам липидограммы, даже по ЛПВП, которые были выше ($p=0,02$) у пациентов группы А, по сравнению с таковыми в группе В.

Таблица 5.8. Анализ влияния тестостерон-заместительной терапии на показатели липидограммы

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, Р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, Р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
ОХС, ммоль/л	5,69 [5,15; 6,30]	5,05 [4,51; 5,68]	0,006	5,70 [4,77; 7,10]	5,75 [5,0; 7,30]	0,578	0,009
ТГ, ммоль/л	1,96 [1,51; 2,68]	1,70 [1,24; 2,66]	0,093	2,33 [1,57; 3,05]	2,50 [1,70; 3,20]	0,659	0,004
ЛПВП, ммоль/л	1,45 [1,24; 1,59]	1,42 [1,29; 1,53]	0,877	1,40 [1,10; 1,52]	1,32 [1,10; 1,50]	0,193	0,001
ЛПОНП, ммоль/л	1,06 [0,83; 1,89]	0,83 [0,56; 1,28]	0,017	1,06 [0,73; 1,39]	1,14 [0,77; 1,40]	0,712	0,020
ЛПНП, ммоль/л	3,33 [2,83; 4,30]	2,73 [2,06; 3,35]	0,002	3,13 [2,29; 4,53]	3,29 [2,23; 4,59]	0,712	0,015
ИА, ед.	2,93 [2,58; 3,33]	2,61 [2,26; 2,97]	0,030	2,80 [2,54; 3,40]	3,19 [2,73; 3,83]	0,026	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p \geq 0,05$)

Интерес представляет подробная оценка динамики важнейших показателей липидограммы на фоне ТЗТ (таблица 5.9).

Таблица 5.9. Динамическая оценка важнейших показателей липидного спектра на фоне терапии тестостероном

Показатель	Группа А	Группа В	р
ОХС, ммоль/л до лечения	5,69 [5,15; 6,30]	5,70 [4,77; 7,10]	0,900
ОХС, ммоль/л через 3 месяца терапии	5,40 [4,92; 4,51]	5,82 [4,99; 6,94]	0,038
ОХС, ммоль/л через 6 месяцев терапии	5,23 [6,51; 4,53] *	5,82 [5,54; 7,21]	<0,001
ОХС, ммоль/л через 9 месяцев терапии	5,05 [4,51; 5,68] *	5,75 [5,0; 7,30]	0,009
ТГ, ммоль/л до лечения	1,96 [1,51; 2,68]	2,33 [1,57; 3,05]	0,335
ТГ, ммоль/л через 3 месяца терапии	1,96 [1,50; 2,52]	2,30 [1,51; 3,14]	0,254
ТГ, ммоль/л через 6 месяцев терапии	1,83 [1,34; 2,82]	2,35 [1,65; 3,17]	0,264
ТГ, ммоль/л через 9 месяцев терапии	1,70 [1,24; 2,66]	2,50 [1,70; 3,20]	0,004
ЛПНП, ммоль/л до лечения	3,33 [2,83; 4,30]	3,13 [2,29; 4,53]	0,471
ЛПНП, ммоль/л через 3 месяца терапии	2,95 [2,43; 3,51]	3,24 [2,39; 4,28]	0,130
ЛПНП, ммоль/л через 6 месяцев терапии	2,81 [2,34; 3,22] *	3,30 [2,91; 3,99]	0,002
ЛПНП, ммоль/л через 9 месяцев терапии	2,73 [2,06; 3,35] *	3,29 [2,23; 4,59]	0,015

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

Нужно отметить, что статистически значимые изменения в липидном спектре крови проявлялись, начиная с 6-го месяца ТЗТ в отношении ОХС и ЛПНП, но в группе контроля были незначительными. Несмотря на это, синхронное снижение уровней ОХС, ТГ и ЛПНП в группе А и, напротив, их повышение в группе В, привело к статистически значимым межгрупповым различиям: для ОХС – с 3-го месяца, для ЛПНП – с 6-го, а для ТГ – с 9-го месяца ТЗТ. Таким образом, проведение терапии Т мужчинам с СД2Т и гипогонадизмом приводило к существенному улучшению липидного обмена.

Снижение массы тела и висцеральной жировой ткани у пациентов в группе терапии Т сопровождалось изменением концентраций адипогормонов, оказывающих важное влияние на функцию эндотелия. Содержание гормонов жировой ткани на фоне терапии Т представлено в таблице 5.10.

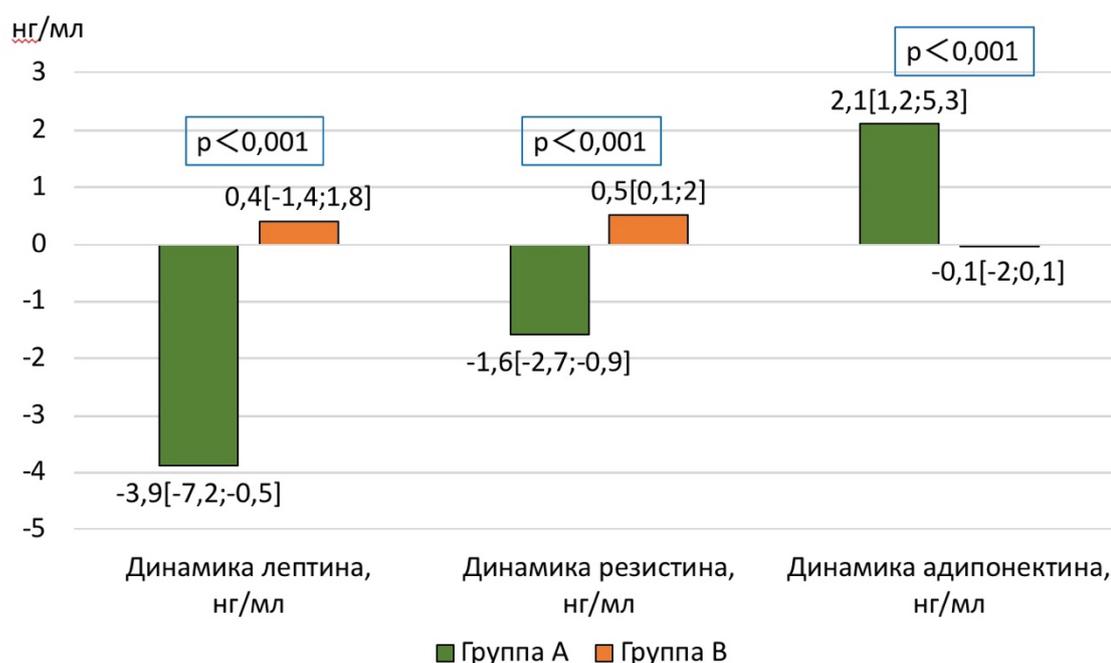
Так, уровень лептина в группе А уменьшился на 37,2% ($p=0,001$), что при его практически неизменившейся концентрации в группе В, дало межгрупповое различие в конце периода наблюдения ($p=0,022$). Еще более значительными были изменения концентрации резистина, который в динамике в группе А снизился в 1,4 раза ($p=0,009$), тогда как в группе В даже несколько увеличился ($p=0,017$), что нашло отражение в высоко достоверных различиях его уровней между группами через 9 месяцев терапии ($p<0,001$). Наконец, противоположным образом были направлены изменения со стороны адипонектина. В группе терапии Т его концентрация увеличилась в 1,5 раза, что наряду с некоторым его снижением в группе контроля, привело к тому, что в конце периода наблюдения уровень адипонектина был в 2,2 раза выше в группе А по сравнению с группой В ($p<0,001$).

Таблица 5.10. Влияние тестостерон-заместительной терапии на секреторную активность жировой ткани

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
Лептин, нг/мл	12,4 [10,3; 20,8]	7,8 [6,4;12,7]	0,001	11,8 [9,6; 23,5]	11,5 [7,4; 16,0]	0,261	0,022
Резистин, нг/мл	7,1 [4,6; 9,0]	5,0 [2,2; 8,4]	0,001	7,3 [5,8; 9,0]	8,7 [7,8; 11,2]	0,017	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	4,5 [2,7; 5,6]	7,0 [4,6; 10,3]	<0,001	4,7 [0,8; 6,4]	3,2 [0,8; 4,4]	0,082	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p \geq 0,05$)

Более наглядно динамику концентраций адипогормонов отражают дельты данных показателей, представленные на рисунке 5.15. Очевидным становится ослабление дисфункции жировой ткани у пациентов, получавших лечение Т, что демонстрирует синхронное снижение уровней лептина и резистина наряду с повышением концентрации адипонектина.



Примечание. Динамика лептина, резистина, адипонектина рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Межгрупповое сравнение проводили при помощи U-теста Манна-Уитни

Рисунок 5.15. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику секреции гормонов жировой ткани

Наиболее динамичными были изменения резистина (таблица 5.11), который уже на 3-ем месяце терапии достоверно снизился на 24% от исходного в группе А, даже когда уменьшение массы тела и ОТ еще не были статистически значимыми. В группе контроля также достоверное увеличение уровня резистина, произошедшее на 6-ом месяце наблюдения, опередило статистически значимую прибавку массы тела и ОТ.

Таблица 5.11. Динамическая оценка резистина на фоне терапии тестостероном

Показатель	Группа А	Группа В	р
Резистин, нг/мл до лечения	7,1 [4,6; 9,0]	7,3 [5,8; 9,0]	0,528
Резистин, нг/мл через 3 месяца терапии	5,4 [4,4; 6,8] *	8,4 [6,6; 9,9]	0,001
Резистин, нг/мл через 6 месяцев терапии	5,5 [4,5; 6,8] *	8,6 [7,8; 9,3] *	<0,001
Резистин, нг/мл через 9 месяцев терапии	5,0 [2,2; 8,4] *	8,7 [7,8; 11,2] *	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

То есть, уменьшение нарушений биохимизма жировой ткани на фоне ТЗТ происходит ранее, чем динамика показателей, которые возможно оценить клинически – снижения массы тела, ИМТ и ОТ.

Итак, установлено ослабление дисфункции жировой ткани, но, как было показано ранее, ТЗТ уменьшает выраженность висцерального ожирения, что также может являться причиной изменения содержания лептина, резистина и адипонектина. Для оценки вклада ТЗТ наряду с изменением ИМТ и ОТ в динамику адипогормонов, был проведен многомерный дисперсионный анализ MANOVA. Анализ влияния изменения ИМТ, ОТ и проведения ТЗТ на совокупность динамики переменных, отражающих функцию жировой ткани представлен в таблице 5.12.

Влияние изменения ИМТ на совокупность изучаемых переменных не было достоверным, тогда как снижение ОТ и применение ТЗТ оказывало статистически значимый эффект ($p=0,007$ и $p<0,001$ соответственно).

Таблица 5.12. Оценка влияния изменения индекса массы тела, окружности талии и применения тестостерон-заместительной терапии на совокупность переменных, характеризующих функцию жировой ткани

Фактор	F	p
Изменение ИМТ	0,888	0,453
Изменение ОТ	4,452	0,007
Тестостерон-заместительная терапия	22,577	<0,001

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пиллая

При оценке эффектов межгрупповых факторов на каждую переменную в отдельности (таблица 5.13), было установлено самостоятельное влияние изменения ОТ на динамику уровня лептина ($p=0,001$), тогда как ТЗТ оказывала статистически значимый эффект на все зависимые переменные: динамику лептина ($p=0,020$), резистина ($p=0,028$) и адипонектина ($p<0,001$).

Таким образом, можно утверждать, что терапия Т самостоятельно ослабляет дисфункцию жировой ткани независимо от уменьшения степени выраженности висцерального ожирения.

Таблица 5.13. Оценка эффектов межгрупповых факторов на зависимые переменные: динамику уровней адипогормонов

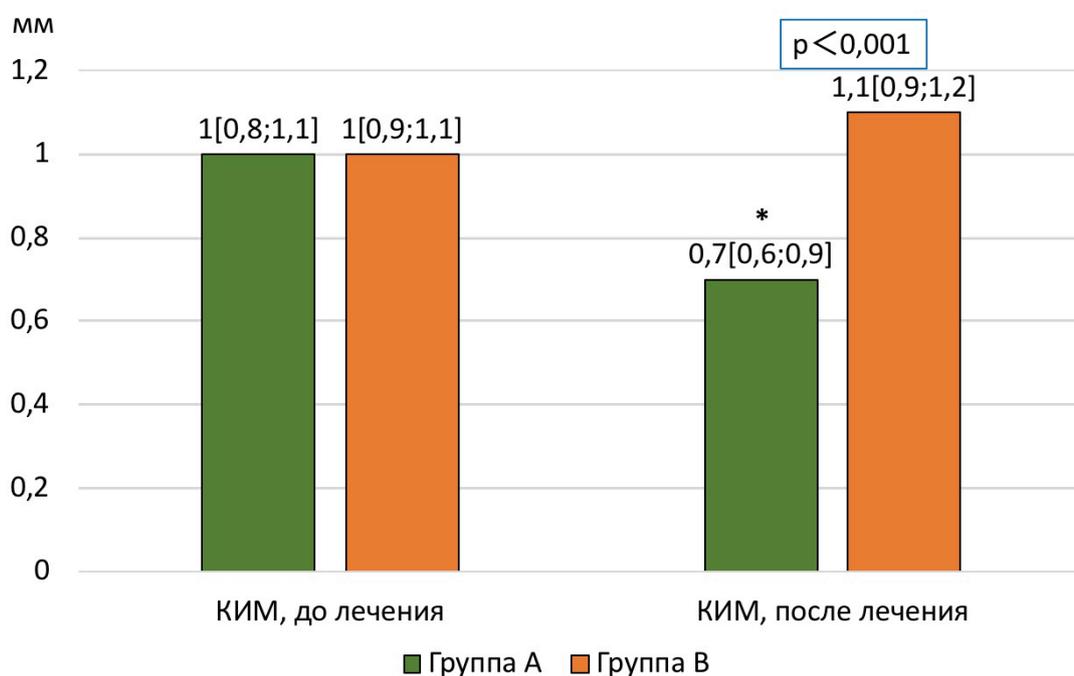
Фактор	Зависимые переменные	F	p
Изменение ИМТ	Динамика лептина	0,053	0,818
	Динамика адипонектина	0,991	0,324
	Динамика резистина	1,187	0,281
Изменение ОТ	Динамика лептина	12,473	0,001
	Динамика адипонектина	2,063	0,157
	Динамика резистина	1,300	0,259
Тестостерон-заместительная терапия	Динамика лептина	5,782	0,020
	Динамика адипонектина	35,684	<0,001
	Динамика резистина	5,100	0,028

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Динамика лептина, адипонектина, резистина рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пиллая

5.3. Изменения в эндотелиальной дисфункции на фоне тестостерон-заместительной терапии

Косвенно о состоянии эндотелия свидетельствует толщина КИМ сонных артерий, изменение которой на фоне терапии Т, представлено на рисунке 5.16. Исходные показатели в группах были сопоставимы ($p \geq 0,05$). Снижение толщины КИМ в группе А составило $-0,2$ [$-0,3$; $-0,1$] мм ($p = 0,002$), тогда как в группе В ее величина не изменилась, давая достоверные межгрупповые

различия ($p < 0,001$). Итак, толщина КИМ сонных артерий в группе А через 9 месяцев терапии была в 1,6 раза ниже, чем в группе В.



Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения толщины КИМ значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

Рисунок 5.16. Влияние тестостерон-заместительной терапии на толщину комплекса интима медиа сонных артерий

Анализ изменений сосудодвигательной функции эндотелия у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом на фоне терапии Т представлен в таблице 5.14.

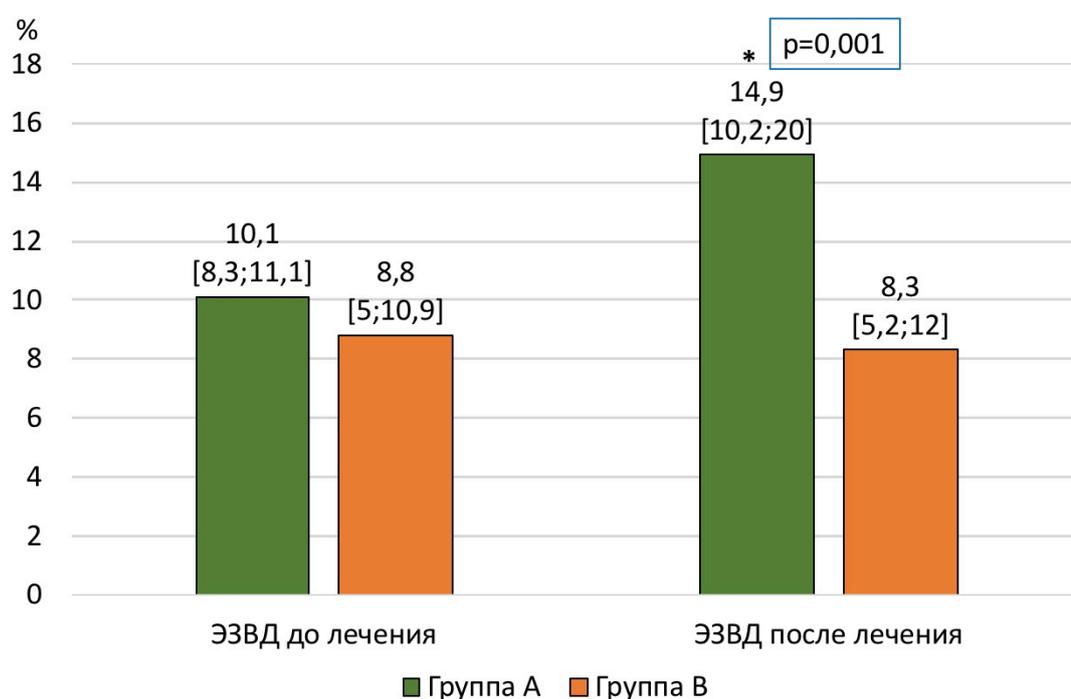
Исходный диаметр ПА значимо не отличался между группами ни до терапии, ни в динамике, тогда как было выявлено достоверное увеличение максимального диаметра ПА в ходе теста реактивной гиперемии в группе А ($p = 0,02$), так и не достигшее статистически значимых межгрупповых различий в конце наблюдения.

Таблица 5.14. Анализ изменений параметров эндотелий зависимой вазодилатации в ходе теста реактивной гиперемии на фоне тестостерон-заместительной терапии

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
Исходный диаметр плечевой артерии при ЭЗВД, мм	4,6 [4,3; 4,9]	4,6 [4,4; 4,9]	0,638	4,8 [4,3; 5,2]	4,8 [4,3; 5,0]	0,848	0,483
Максимальный диаметр плечевой артерии при ЭЗВД, мм	5,0 [4,6; 5,4]	5,4 [5,0; 5,8]	0,020	5,2 [4,6; 5,6]	5,2 [4,8; 5,6]	0,971	0,630
Исходная линейная скорость кровотока, см/сек	74 [69; 82]	75 [72; 85]	0,355	72 [67; 84]	72,5 [65; 84]	0,811	0,246
Максимальная линейная скорость кровотока, см/сек	166,5 [144,5; 195,5]	172 [142; 198]	0,553	180 [120; 200]	152 [116; 181]	0,112	0,025
Изменение ЛСК, %	198,8 [146,6; 198,8]	130 [94,1; 168]	<0,001	173,2 [125; 200]	92,3 [71,4; 135]	0,001	0,034

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p \geq 0,05$)

Обращает на себя внимание, что прирост диаметра ПА в ходе теста реактивной гиперемии, характеризующий артериальную вазореактивность, достоверно увеличился у пациентов, получавших ТЗТ ($p < 0,001$), что привело к значимому различию между группами после лечения, когда данный показатель в группе А был в 1,8 раза больше, чем в группе В ($p = 0,0015$) (рисунок 5.17). То есть, ключевой показатель сосудодвигательной функции эндотелия, ЭЗВД, значимо улучшался на фоне терапии Т лиц с гипогонадизмом.



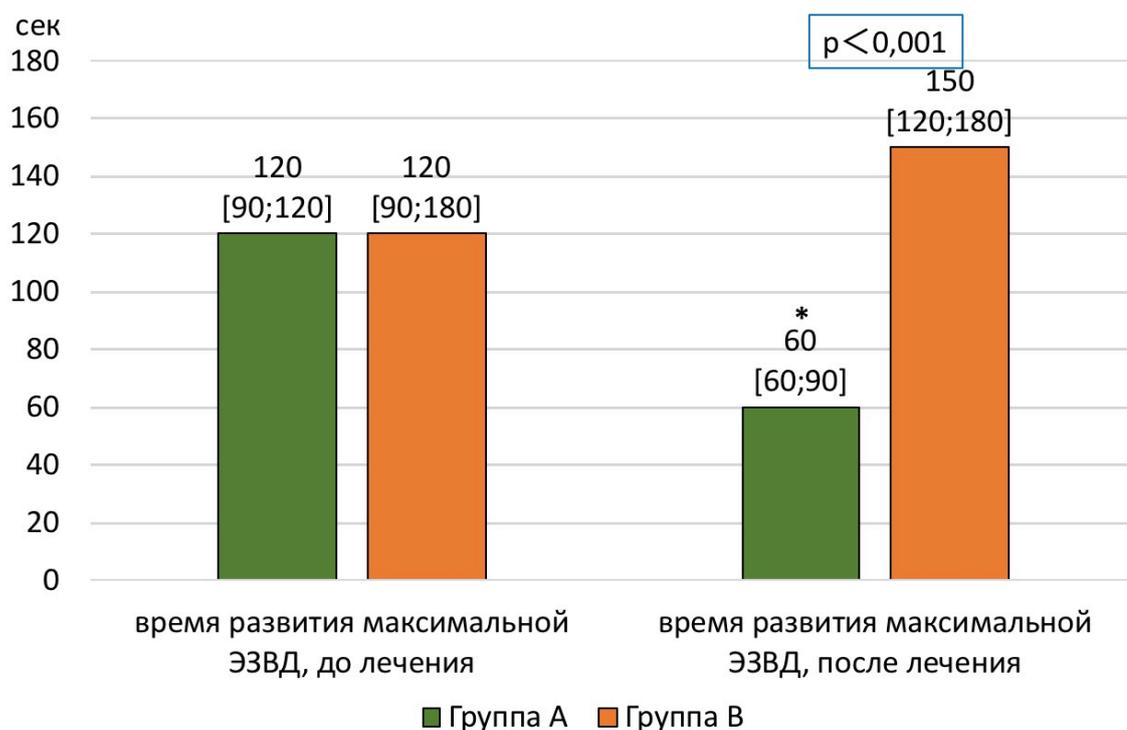
Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения ЭЗВД значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

Рисунок 5.17. Влияние тестостерон-заместительной терапии на эндотелий зависимую вазодилатацию в ходе теста реактивной гиперемии

Исходная линейная скорость кровотока практически не изменялась (таблица 5.14), тогда как максимальная линейная скорость кровотока имела значимые межгрупповые отличия после лечения – в группе терапии она была выше, чем в группе контроля ($p = 0,025$). Изменение ЛСК в ходе теста

реактивной гиперемии уменьшилось в динамике в обеих группах ($p < 0,001$), оставаясь более выраженным в группе А.

Обращает на себя внимание динамика временного показателя ЭЗВД, а именно времени развития максимальной вазодилатации, которое сократилось на фоне терапии Т вдвое, продемонстрировав статистически значимое ($p < 0,001$) межгрупповое различие в динамике (рисунок 5.18). Таким образом, терапия Т у мужчин с гипогонадизмом и СД2Т улучшает не только пространственные, но и временные характеристики ЭЗВД, делая вазодилатацию более выраженной и наступающей в кратчайшие сроки.



Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения времени наступления максимальной ЭЗВД значимо между группами не отличались ($p \geq 0,05$)

Рисунок 5.18. Влияние тестостерон-заместительной терапии на время развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии

Изменение концентраций биохимических маркеров ЭД на фоне ТЗТ представлены в таблице 5.15. В первую очередь, рассмотрим динамику факторов, обеспечивающих управление тонусом сосудов.

Интерес вызывают данные, полученные в отношении факторов защиты эндотелия, а именно NO и eNOS3, содержание которых на фоне терапии увеличилось в 2,3 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,001$). Более того, у пациентов, не получавших ТЗТ, отмечалось значимое снижение уровня NO. Таким образом, концентрации NO и eNOS3 после терапии Т были в 3,2 раза и в 1,9 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), что свидетельствует об эндотелиопротективном действии Т.

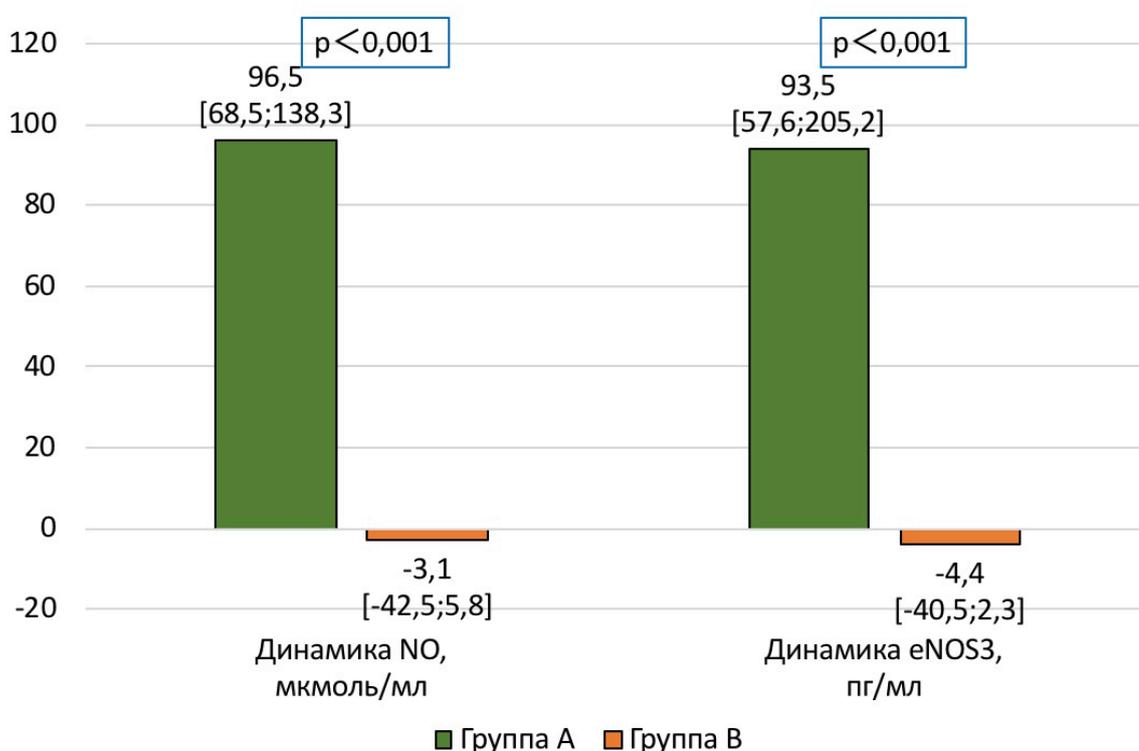
Таблица 5.15. Анализ влияния тестостерон-заместительной терапии на уровни биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, Р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, Р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
<i>Факторы, регулирующие тонус сосудов</i>							
Оксид азота, мкмоль/л	79,8 [70,4; 91,2]	183,4 [132,1; 237,8]	<0,001	76,5 [62,0; 89,1]	57,9 [24,9; 85,3]	0,041	<0,001
Синтаза оксида азота 3 типа, пг/мл	143,3 [110,6; 234,6]	274,8 [195,18; 421,3]	<0,001	143,7 [115,5; 214,8]	143,5 [105,7; 151]	0,301	<0,001
Эндотелин, фмоль/мл	1,5 [1,1; 1,9]	0,6 [0,4; 1,1]	0,001	1,1 [0,7;1,9]	1,2 [0,9; 1,9]	0,271	0,001
<i>Факторы адгезивности сосудистой стенки</i>							
VCAM-1, нг/мл	937 [826; 1035]	805,3 [523;1093]	0,167	978,7 [755; 1126]	985,5 [959; 1005,2]	0,715	0,028
ICAM-1, нг/мл	338,7 [269,5; 419]	209,6 [170; 260,4]	<0,001	343,5 [295,9; 503]	555,2[416,4; 795,6]	<0,001	<0,001
Р-селектин, нг/мл	603,2 [537,2; 652,5]	129,9 [89,7; 163]	<0,001	578,8 [482,6; 753,6]	521,2[423,7; 672,4]	0,173	<0,001
Е-селектин, нг/мл	43,0 [32,0;69,6]	33,0 [22; 61,5]	0,091	44,8 [33,4;69,3]	46,4 [43,5; 57]	0,439	0,039
Кадгерин, нг/мл	1,3 [1,1; 2,5]	0,5 [0,4; 4,0]	0,01	1,4 [0,3; 2,4]	1,6 [1,0; 2,3]	0,341	0,044

Параметр	Группа А (ТЗТ) До лечения	Группа А (ТЗТ) После лечения	Группа А, Р До/после лечения	Группа В (Контроль) До лечения	Группа В (Контроль) После лечения	Группа В, Р До/после лечения	Группа А/ группа В, р После лечения
Факторы тромбогенности сосудистой стенки							
РАI – 1, нг/мл	101,4 [54,1; 133,7]	100,4 [89,4; 103,6]	0,658	104 [44,6; 137]	131,1 [107,6;151,4]	0,03	<0,001
Факторы роста эндотелия сосудов							
VEGF-А, пг/мл	166,5 [24,4; 418]	164,6 [60,7; 199,0]	0,779	178,1 [47,7; 409,2]	185,4 [171,2;190,1]	0,922	0,420
Факторы, повреждающие эндотелий							
Остеопротегерин, пмоль/л	4,8 [4,3; 6,3]	4,0 [3,0; 4,3]	0,002	5,5 [3,3; 6,3]	5,6 [3,7; 5,8]	0,988	0,044
С – реактивный белок, мг/л	10,1 [5,9; 13,9]	2,8 [1,0; 10,5]	0,001	10,1 [8,4; 12,4]	11,7 [10,1; 14,0]	0,027	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. Исходные значения всех показателей значимо не отличались ($p \geq 0,05$)

Как видно из рисунка 5.19, дельты концентраций и NO, и eNOS3 в группе А многократно превышают таковые в группе В. Тем самым, межгрупповое различие между дельтами концентраций и NO, и eNOS3 было высоко достоверным ($p < 0,001$). Существенной была динамика концентрации эндотелина - терапия Т способствовала ее снижению в 2,6 раза ($p = 0,001$), в отличие от неизменного уровня эндотелина в группе контроля. В связи с этим, через 9 месяцев терапии в группе А содержание эндотелина было статистически значимо меньше, чем в группе В ($p = 0,001$).



Примечание. NO – оксид азота, eNOS3 – эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа. Динамика NO и eNOS3 рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Межгрупповое сравнение проводили при помощи U-теста Манна-Уитни

Рисунок 5.19. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа

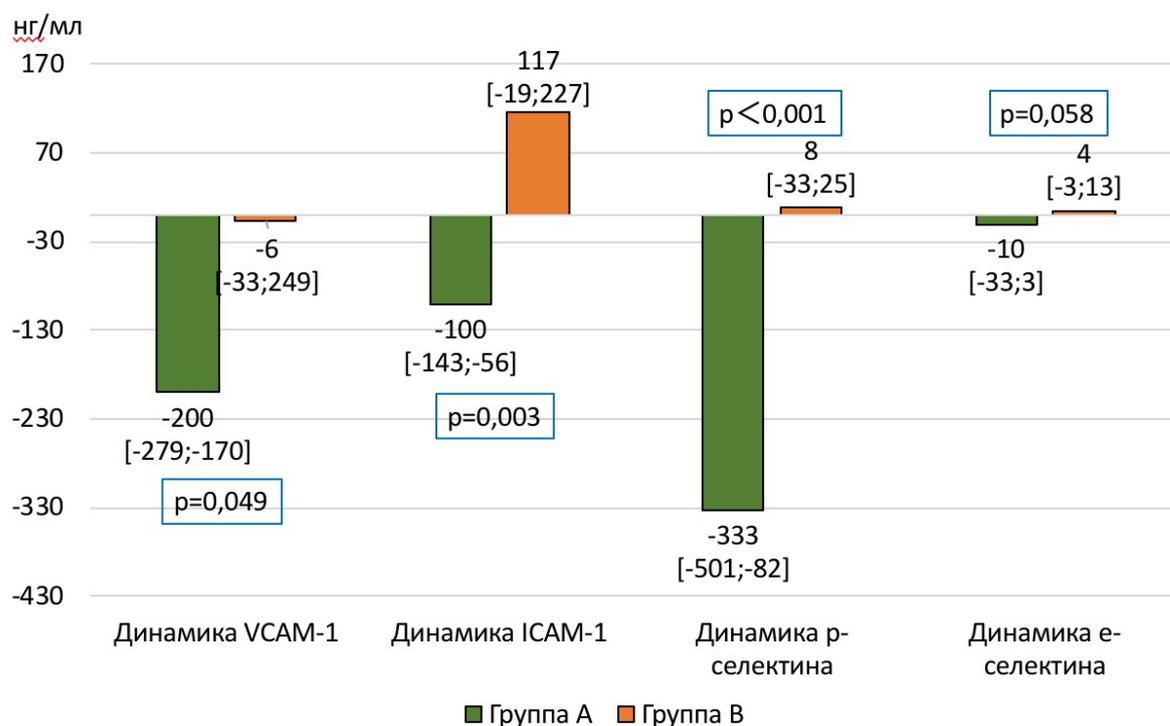
Изменение уровня молекулы адгезии VCAM-1 в динамике в группах не имело статистической значимости, однако тенденция к его снижению в группе

А и, напротив, к некоторому повышению в группе В, привели к тому, что к концу периода наблюдения концентрация VCAM-1 у пациентов, получавших ТЗТ была на 22,4% ниже, чем в контроле ($p=0,028$). Однонаправленными, но более выраженными были изменения уровней молекулы межклеточной адгезии ICAM-1. Так, в группе А на фоне терапии Т ее содержание уменьшилось на треть, что при значимом его нарастании в группе В привело к тому, что концентрация ICAM-1 через 9 месяцев ТЗТ была в 2,7 раза меньше, чем в группе контроля ($p<0,001$). Аналогичной была динамика кадгерина и р-селектина, концентрация которых в группе А уменьшилась в 2,4 ($p=0,01$) и 4,7 раза ($p<0,001$) соответственно, что сопровождалось статистически значимыми межгрупповыми различиями в конце периода наблюдения. Динамика уровня е-селектина в обеих группах не была достоверной, однако через 9 месяцев терапии он был ниже в группе А по сравнению с группой В ($p=0,039$). Суммарная оценка динамики эндотелиальных молекул адгезии представлена на рисунке 5.20, где наглядно видно многократное снижение концентраций VCAM-1, ICAM-1 и р-селектина в группе А наряду с повышением уровня ICAM-1 в группе В, причем межгрупповое различие дельт обсуждаемых показателей было достоверным, а для е-селектина носило характер статистической тенденции ($p=0,058$). Это свидетельствует об ослаблении адгезивности эндотелия сосудистой стенки на фоне терапии Т, и напротив, ее нарастании у пациентов с гипогонадизмом без коррекции дефицита Т.

Менее наглядными были изменения со стороны PAI-1, содержание которого не изменилось в группе А, однако отсутствие терапии Т приводило к статистически значимому росту данного показателя в группе В ($p=0,03$), а в конце периода наблюдения его уровень между группами отличался уже на треть ($p<0,001$).

Наименьшие изменения были отмечены со стороны VEGF-А, концентрация которого осталась практически неизменной в обеих группах.

Таким образом, факторы тромбогенности и роста эндотелия в меньшей степени реагируют на терапию Т у мужчин с гипогонадизмом.



Примечание. Динамика VCAM-1, ICAM-1, р- и е-селектина рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Межгрупповое сравнение проводили при помощи U-теста Манна-Уитни

Рисунок 5.20. Влияние тестостерон-заместительной терапии на динамику секреции эндотелиальных молекул адгезии

Концентрация остеопротегерина в группе А достоверно снизилась на 17,4% (p=0,002), что несмотря на отсутствие изменений в группе В, привело к статистически значимым межгрупповым различиям (p=0,04). Очень ярко отреагировал на терапию Т СРБ, концентрация которого упала в 3,6 раза в группе А (p=0,001), тогда как в группе контроля несколько увеличилась. В конце периода наблюдения уровень СРБ в группе пациентов, получавших ТЗТ, был в 4,2 раза меньше, чем в группе контроля (p<0,001). Учитывая то, что СРБ назван интегральным показателем сердечно-сосудистого риска,

представляется важным столь значимое его снижение на фоне терапии Т у мужчин с гипогонадизмом.

Как было показано в главе 4, наиболее диагностически значимыми лабораторными маркерами ЭД являются NO, ICAM-1, СРБ и резистин. Это диктует необходимость детализации их динамических изменений на фоне ТЗТ (таблица 5.16).

Вызывает несомненный интерес их бурная динамика в самые ранние сроки от начала терапии Т – уже на третьем месяце лечения уровень СРБ снизился вдвое, ICAM-1 – в 1,3 раза, а содержание NO возросло в 1,5 раза ($p < 0,05$ относительно исходных значений для всех показателей). В дальнейшем динамические изменения маркеров ЭД в группе А продолжали стремительно нарастать, достигнув своих максимальных значений через 9 месяцев терапии. Важно отметить, что секреторная активность эндотелия положительно отреагировала на терапию Т гораздо раньше, чем динамика клинических и метаболических показателей. Это подчеркивает основополагающую роль улучшения функции эндотелия в изменении гемодинамических характеристик и сосудистых рисков у больных СД2Т. Отсутствие коррекции дефицита Т у мужчин с гипогонадизмом приводило к статистически значимому повышению уровня СРБ и снижению содержания NO через 9 месяцев наблюдения, тогда как концентрация ICAM-1 достоверно увеличивалась уже через полгода. Подчеркивает разнонаправленность изменений показателей в группах раннее появление статистической значимости межгрупповых различий – уже через 3 месяца терапии Т для всех трех маркеров ЭД.

Таблица 5.16 Динамическая оценка важнейших показателей эндотелиальной дисфункции на фоне терапии тестостероном

Показатель	Группа А	Группа В	р
СРБ, мг/л до лечения	10,1 [5,9; 13,9]	10,1 [8,4;12,4]	0,862
СРБ, мг/л через 3 месяца терапии	5,0 [2,7;8,4] *	10,4 [9,0; 12,7]	<0,001
СРБ, мг/л через 6 месяцев терапии	3,0 [1,0; 6,1] *	10,6 [9,1; 13,1]	<0,001
СРБ, мг/л через 9 месяцев терапии	2,8 [1,0; 10,5] *	11,7 [10,1; 14,0] *	<0,001
НО, мкмоль/л до лечения	79,8 [70,4; 91,2]	76,5 [62,0; 89,1]	0,458
НО, мкмоль/л через 3 месяца терапии	118,3 [85,9;227,5] *	76,4 [66,1; 94,2]	0,001
НО, мкмоль/л через 6 месяцев терапии	147,9[102,9;193,2]*	67,0 [51,9; 102,3]	<0,001
НО, мкмоль/л через 9 месяцев терапии	183,4[132,1;237,8]*	57,9 [24,9; 85,3] *	<0,001
ICAM-1, нг/мл до лечения	338,7 [269,5; 419]	343,5 [295,9; 503]	0,404
ICAM-1, нг/мл через 3 месяца терапии	251,2 [199; 301,1] *	354,9 [307,3; 566,2]	<0,001
ICAM-1, нг/мл через 6 месяцев терапии	223,8 [173,7; 297] *	414,7[351,3;610,3]*	<0,001
ICAM-1, нг/мл через 9 месяцев терапии	209,6 [170; 260,4] *	555,2[416,4;795,6]*	<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью U-теста Манна-Уитни, для оценки статистической значимости показателей в динамике использовали критерий Вилкоксона. * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

Наблюдая на фоне терапии Т не только улучшение функции эндотелия, но и снижение ИМТ и ОТ, возникает закономерный вопрос: «Не связана ли положительная динамика показателей именно с уменьшением выраженности висцерального ожирения, а не с ликвидацией дефицита Т?». Для ответа на этот вопрос был проведен многомерный дисперсионный анализ MANOVA, позволяющий оценить эффекты влияния нескольких факторов на совокупность переменных.

Оценка влияния изменения ИМТ, ОТ и ТЗТ на совокупность переменных, характеризующих сосудодвигательную функцию эндотелия представлена в таблице 5.17.

Таблица 5.17. Оценка влияния изменения индекса массы тела, динамики окружности талии и применения тестостерон-заместительной терапии на совокупность переменных, характеризующих сосудодвигательную функцию эндотелия

Фактор	F	p
Изменение ИМТ	1,891	0,118
Изменение ОТ	2,286	0,065
Тестостерон-заместительная терапия	24,408	<0,001

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пилля

Как видно, влияние изменения ИМТ на совокупность переменных не было значимым, а эффект изменения ОТ имел характер статистической тенденции ($p=0,065$). При этом, очевидно высокодостоверное влияние ТЗТ на совокупность зависимых переменных, определяющих работу эндотелия

($p < 0,001$). Рассмотрим эффекты межгрупповых факторов на каждую переменную в отдельности (таблица 5.18).

Таблица 5.18. Оценка эффектов межгрупповых факторов на зависимые переменные: динамику толщины комплекса интима-медиа, времени развития максимальной вазодилатации и эндотелий зависимой вазодилатации

Фактор	Зависимые переменные	F	p
Изменение ИМТ	Динамика толщины КИМ	4,659	0,037
	Динамика времени развития максимальной вазодилатации ПА	1,893	0,176
	Динамика ЭЗВД	0,521	0,474
Изменение ОТ	Динамика толщины КИМ	4,663	0,036
	Динамика времени развития максимальной вазодилатации ПА	3,516	0,068
	Динамика ЭЗВД	0,314	0,578
Тестостерон-заместительная терапия	Динамика толщины КИМ	64,924	<0,001
	Динамика времени развития максимальной вазодилатации ПА	87,172	<0,001
	Динамика ЭЗВД	4,832	0,043

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Динамика толщины КИМ, времени развития максимальной вазодилатации ПА, ЭЗВД рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пиллая

Изменение толщины КИМ происходило под воздействием всех трех изучаемых факторов, однако уровень значимости данного влияния динамики ИМТ ($p=0,037$) и ОТ ($p=0,036$) был меньше, чем у эффекта ТЗТ ($p<0,001$). Важно отметить, что терапия Т оказывала самостоятельное статистически значимое влияние на динамику времени развития максимальной вазодилатации ПА ($p<0,001$) и ЭЗВД ($p=0,043$).

Таблица 5.19 демонстрирует анализ влияния группы факторов на совокупность переменных, характеризующих регуляцию тонуса сосудов. Не вызывает сомнения тот факт, что ни изменение ИМТ, ни динамика ОТ не влияли на совокупность зависимых переменных NO, eNOS3 и эндотелин, тогда как ТЗТ оказывала самостоятельный статистически значимый эффект ($p=0,001$).

Таблица 5.19. Оценка влияния изменения индекса массы тела, окружности талии и применения заместительной терапии тестостероном на совокупность переменных, отражающих контроль тонуса сосудов

Фактор	F	p
Изменение ИМТ	0,865	0,506
Изменение ОТ	0,943	0,465
Тестостерон-заместительная терапия	8,850	0,001

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пиллая

При оценке эффектов межгрупповых факторов в отдельности (таблица 5.20) снова видно отсутствие влияния изменения ИМТ и ОТ на каждую зависимую переменную. Обращает на себя внимание, что ТЗТ самостоятельно

и значимо влияла не только на совокупность переменных, но и на каждую переменную – NO ($p=0,001$), eNOS3 ($p<0,001$) и эндотелин ($p=0,039$) в отдельности. То есть, повышение концентрации NO и eNOS3, происходившее параллельно со снижением уровня эндотелина в группе А, было связано именно с назначением терапии Т.

Таблица 5.20. Оценка эффектов межгрупповых факторов на зависимые переменные: динамику уровней оксида азота, эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа и эндотелина

Фактор	Зависимые переменные	F	p
Изменение ИМТ	Динамика NO	0,047	0,831
	Динамика eNOS3	0,955	0,341
	Динамика эндотелина	2,144	0,159
Изменение ОТ	Динамика NO	0,006	0,937
	Динамика eNOS3	0,313	0,582
	Динамика эндотелина	1,642	0,215
Тестостерон-заместительная терапия	Динамика NO	14,164	0,001
	Динамика eNOS3	21,424	<0,001
	Динамика эндотелина	4,905	0,039

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Динамика NO, eNOS3, эндотелина рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пилляя

Наконец, рассмотрим результаты оценки влияния изменений ИМТ, ОТ и ТЗТ на совокупность переменных, характеризующих адгезивность

эндотелия (таблицы 5.21 и 5.22). Как видно, уменьшение висцерального ожирения значимо не влияло на совокупность зависимых переменных, хотя эффект изменения ИМТ на уровень кадгерина носил характер статистической тенденции ($p=0,058$), а изменение ОТ значимо влияло на его концентрацию ($p=0,041$). ТЗТ статистически значимо влияла на всю совокупность переменных, характеризующих адгезивность эндотелия, но наиболее сильным был ее эффект на динамику показателей VCAM-1 ($p=0,046$) и p-селектина ($p=0,01$), что делает эти показатели наиболее информативными в контроле эффективности терапии Т.

Таблица 5.21. Оценка влияния изменения индекса массы тела, окружности талии и применения заместительной терапии тестостероном на совокупность переменных, характеризующих адгезивность эндотелия

Фактор	F	p
Изменение ИМТ	1,133	0,377
Изменение ОТ	1,120	0,383
Тестостерон-заместительная терапия	4,216	0,045

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пиллая

Таким образом, многофакторный дисперсионный анализ доказал самостоятельное влияние ТЗТ на сосудодвигательную и секреторную функции эндотелия.

Таблица 5.22. Оценка эффектов межгрупповых факторов на зависимые переменные: динамику уровней молекул адгезии

Фактор	Зависимые переменные	F	p
Изменение ИМТ	Динамика VCAM-1	0,043	0,837
	Динамика ICAM-1	0,322	0,576
	Динамика кадгерина	3,980	0,058
	Динамика p-селектина	1,286	0,269
	Динамика e-селектина	0,377	0,545
Изменение ОТ	Динамика VCAM-1	0,136	0,716
	Динамика ICAM-1	0,092	0,764
	Динамика кадгерина	4,707	0,041
	Динамика p-селектина	0,782	0,386
	Динамика e-селектина	0,792	0,383
Тестостерон-заместительная терапия	Динамика VCAM-1	4,207	0,046
	Динамика ICAM-1	0,447	0,511
	Динамика кадгерина	2,179	0,154
	Динамика p-селектина	7,770	0,010
	Динамика e-селектина	0,221	0,643

Примечание. Изменение ИМТ и ОТ представлены как разность показателей после и до терапии. Динамика VCAM-1, ICAM-1, кадгерина, p- и e-селектинов рассчитана как дельта показателей после и до лечения. Статистический анализ проведен с использованием MANOVA, данные представлены в виде многомерного критерия след Пиллая

РЕЗЮМЕ

ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом является клинически эффективной, приводя к значительному уменьшению выраженности симптомов сахарного диабета, андрогенного дефицита, эректильной дисфункции, тревожности и депрессии, а также улучшению качества жизни пациентов.

ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом приводит к статистически значимому уменьшению выраженности висцерального ожирения, а именно: снижению массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ. При этом, терапия Т способствует уменьшению дисфункции жировой ткани: снижению концентраций лептина и резистина, а также статистически значимому увеличению содержания адипонектина. Кроме того, терапия Т у мужчин сопровождается значимым уменьшением уровней как систолического, так и диастолического АД.

Важным эффектом ТЗТ у мужчин с СД2Т является улучшение метаболического контроля: показателей углеводного обмена - уменьшение гликемии натощак, уровня HbA1c, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и параметров липидного обмена - снижение уровней ОХС, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, индекса атерогенности.

У мужчин с СД2Т и гипогонадизмом терапия Т приводит к уменьшению КИМ сонных артерий и улучшению сосудодвигательной функции эндотелия - эндотелий зависимой вазодилатации ПА, времени развития максимальной вазодилатации и линейной скорости кровотока ПА в ходе теста реактивной гиперемии.

ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом оказывает положительное влияние на секреторную функцию эндотелия: происходит снижение концентраций биохимических маркеров ЭД С-реактивного белка, остеопротегерина, эндотелина, ICAM-1, р-селектина, кадгерина наряду с улучшением защитной функции эндотелия: увеличения уровней NO и эндотелиальной синтазы NO 3 типа.

Статистически значимое уменьшение выраженности висцерального ожирения на фоне ТЗТ происходит через 6 месяцев терапии, вместе с положительными изменениями в метаболическом статусе – улучшением контроля углеводного и липидных обменов. Тогда как изменения секреторной активности жировой ткани и эндотелия реагируют на терапию Т гораздо раньше – уже с третьего месяца терапии, являясь патогенетической основой для клинических и гемодинамических изменений.

ТЗТ у мужчин, значительно уменьшая дисфункцию эндотелия и жировой ткани, приводит к стабилизации течения артериальной гипертензии и улучшению метаболического контроля, что способствует уменьшению кардиоваскулярных рисков у мужчин с СД2Т.

ТЗТ при СД2Т является безопасной, не вызывая острых сердечно-сосудистых событий, и не изменяя уровень ПСА и гематокрита.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН

В главе представлен анализ пациентов, принимавших участие во втором и третьем этапах исследования через призму влияния генетических факторов на метаболический контроль, функцию эндотелия и эффективность ТЗТ.

6.1. Влияние чувствительности андрогеновых рецепторов на показатели углеводного и липидного обменов, функцию жировой ткани и эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом

Одним из важнейших и наименее изученных аспектов реализации эффектов Т является понимание роли чувствительности андрогенового рецептора к Т, определяемой числом тринуклеотидных повторов *CAG* гена *AR*. Исследование длины *CAG*-повторов гена *AR* было проведено нами 204 пациентам. Наименьшим числом *CAG*-повторов гена *AR* было 8, наибольшим – 31, тогда как медиана определялась на уровне 22 тринуклеотидных повторов.

Корреляционный анализ выявил положительные связи числа *CAG*-повторов гена *AR* с толщиной КИМ сонных артерий ($r=0,37$; $p<0,001$) и отрицательную связь с артериальной вазореактивностью ПА в ходе теста реактивной гиперемии ($r=-0,31$; $p<0,001$). То есть, удлинение цепи *CAG*-повторов гена *AR*, ассоциированное со снижением чувствительности андрогеновых рецепторов к действию Т, коррелировало с утолщением КИМ и уменьшением ЭЗВД ПА. Определена отрицательная коррелятивная связь длины *CAG*-повторов гена *AR* и концентрации NO ($r=-0,29$; $p<0,001$), а также положительная связь с уровнями ICAM-1 ($r=0,36$; $p<0,001$), p-селектина ($r=0,28$; $p=0,01$) и резистина ($r=0,28$; $p<0,001$) (рисунок 6.1).

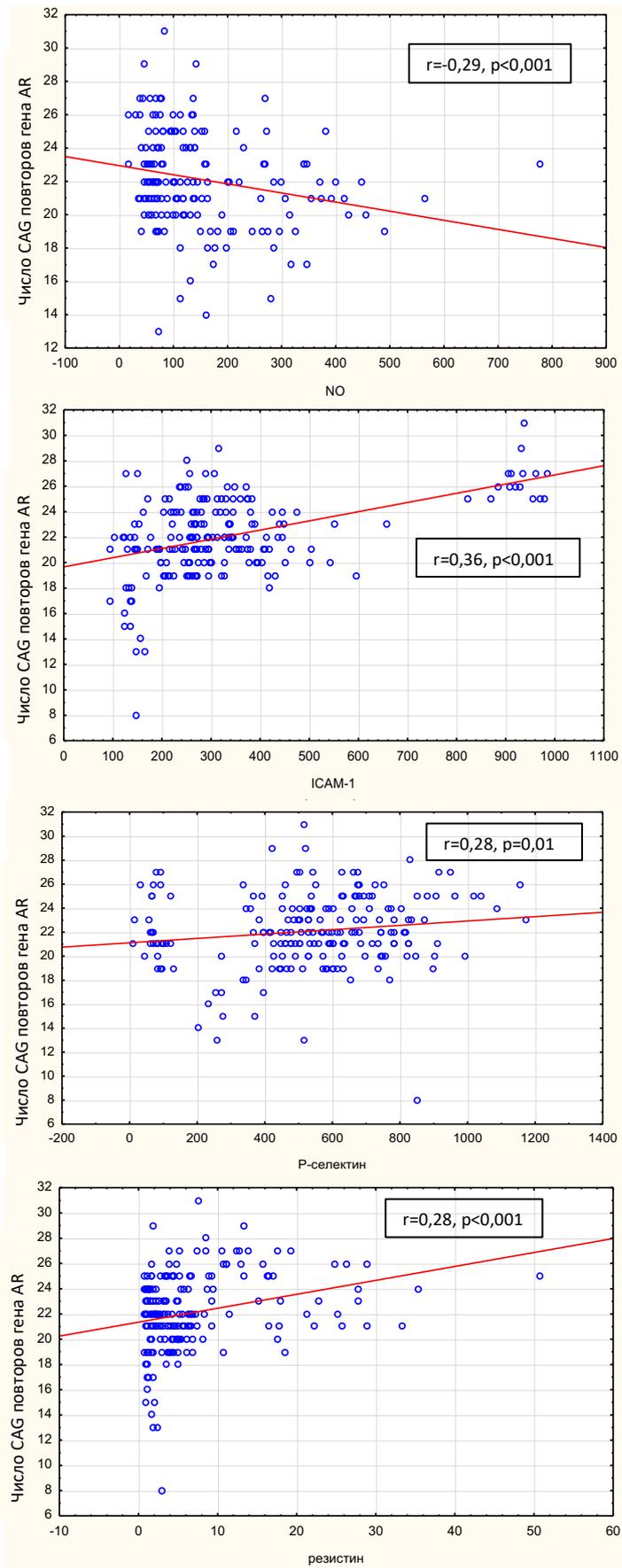


Рисунок 6.1. Взаимосвязи уровней числа *CAG*-повторов гена *AR* и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции: NO, ICAM-1, р-селектина, резистина

Таким образом, сниженная чувствительность андрогеновых рецепторов связана с ослаблением синтеза NO, и параллельно - с нарастанием продукции эндотелием молекул адгезии ICAM-1 и p-селектина, а жировой тканью – резистина.

Методом описательной статистики при анализе числа *CAG*-повторов гена *AR* были определены медиана и интерквартильный размах данного показателя, а именно – нижний квартиль - 19, верхний квартиль - 24 тринуклеотидных повтора. Эти уровни были взяты для выделения 3 рангов: 1 - пациенты с короткой цепью (*CAG* менее 19, n=15), 2 - с цепью средней длины (*CAG* в диапазоне 19-24, n=142), и 3 - с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* (*CAG* более 24, n=47), с последующим проведением однофакторного дисперсионного анализа. Важно подчеркнуть, что и уровни половых гормонов, включая общий и свободный Т, и доля пациентов с гипогонадизмом в каждой подгруппе были сопоставимы (таблица 6.1). Кроме того, группы не отличались по уровням ГСПГ, ЛГ, эстрадиола, ТТГ, пролактина, ДГЭА, ПСА. Единственным статистически значимым отличием групп было содержание ФСГ, который был наибольшим в группе с числом *CAG*-повторов менее 19, однако в свете отсутствия его влияния на продукцию и действие Т, данный момент не ограничивал дальнейшего сравнения групп по выбранному признаку.

Таблица 6.1. Содержание гормонов и ПСА в сыворотке крови у мужчин в зависимости от числа *CAG*-повторов гена *AR*

Показатель	<i>CAG</i> менее 19 повторов	<i>CAG</i> 19-24 повторов	<i>CAG</i> более 24 повторов	р
Общий тестостерон, нмоль/л	14,1 [11,7; 15,5]	14,1 [10,5; 19,2]	14,1 [11,5; 17,1]	0,961
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	24,7 [16,1; 35,6]	34,9 [20,3; 51,5]	26,9 [20,5; 43,7]	0,236
Свободный тестостерон, пмоль/мл	352,0 [240; 436]	258,5 [207; 361]	293,0 [217; 383]	0,381
ЛГ, мМЕ/мл	3,3 [2,6; 5,9]	3,5 [2,2; 5,5]	3,9 [2,2; 5,5]	0,743
ФСГ, мМЕ/мл	8,8 [5,1; 13,4]	5,5 [3,4; 7,5]	5,9 [3,8; 7,2]	0,023
Эстрадиол, пг/мл	52,9 [19,4; 70,3]	40,0 [26,1; 54,8]	41,1 [25,6; 57,2]	0,384
ДГЭА, мкг/мл	2,1 [1,2; 3,7]	2,0 [1,2; 3,4]	1,9 [1,4; 3,6]	0,927
Пролактин, мМЕ/мл	94,4 [91,7; 223]	175,6 [123,4; 230,7]	164,6 [142,9; 245,4]	0,505
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3 [1,7; 2,4]	1,8 [1,4; 2,5]	1,8 [1,4; 2,43]	0,640
ПСА, нг/мл	0,9 [0,5; 1,3]	1,0 [0,5; 1,6]	0,8 [0,5; 1,4]	0,777

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

При проведении рангового корреляционного анализа были получены более иллюстративные результаты, чем при использовании количественных значений числа *CAG*-повторов гена *AR*, а именно: с толщиной КИМ сонных

артерий ($r=0,39$; $p<0,001$), со временем развития максимальной вазодилатации ПА ($r=0,22$; $p=0,01$), артериальной вазореактивностью ПА ($r=-0,34$; $p<0,001$), и линейной скоростью кровотока ($r=-0,21$; $p=0,02$). Также выявлены корреляции рангов длины *CAG*-повторов гена *AR* с биохимическими маркерами дисфункции эндотелия и жировой ткани – концентрациями NO ($r=-0,25$; $p=0,001$), VCAM-1 и p-селектина ($r=0,27$; $p=0,01$), ICAM-1 ($r=0,42$; $p<0,001$), гомоцистеина В ($r=0,29$; $p=0,02$), остеопротегерина ($r=0,25$; $p=0,03$), резистина ($r=0,39$; $p<0,001$). Таким образом, снижение чувствительности андрогенового рецептора к действию Т сопровождается увеличением секреции биохимических маркеров ЭД и ослаблением сосудодвигательной функции эндотелия.

Корреляционный анализ длины *CAG*-повторов гена *AR* с показателями липидного обмена выявил статистически значимые положительные связи с концентрацией ОХС ($r=0,15$; $p=0,04$), ЛПОНП ($r=0,16$; $p=0,03$) и ИА ($r=0,15$; $p=0,04$), а связи с уровнями ТГ ($r=0,12$), ЛПВП ($r=-0,14$), ЛПНП ($r=0,14$) имели уровень значимости $0,05 \leq p \leq 0,09$. Корреляционные взаимосвязи длины *CAG*-повторов гена *AR* с показателями углеводного обмена не были статистически значимыми.

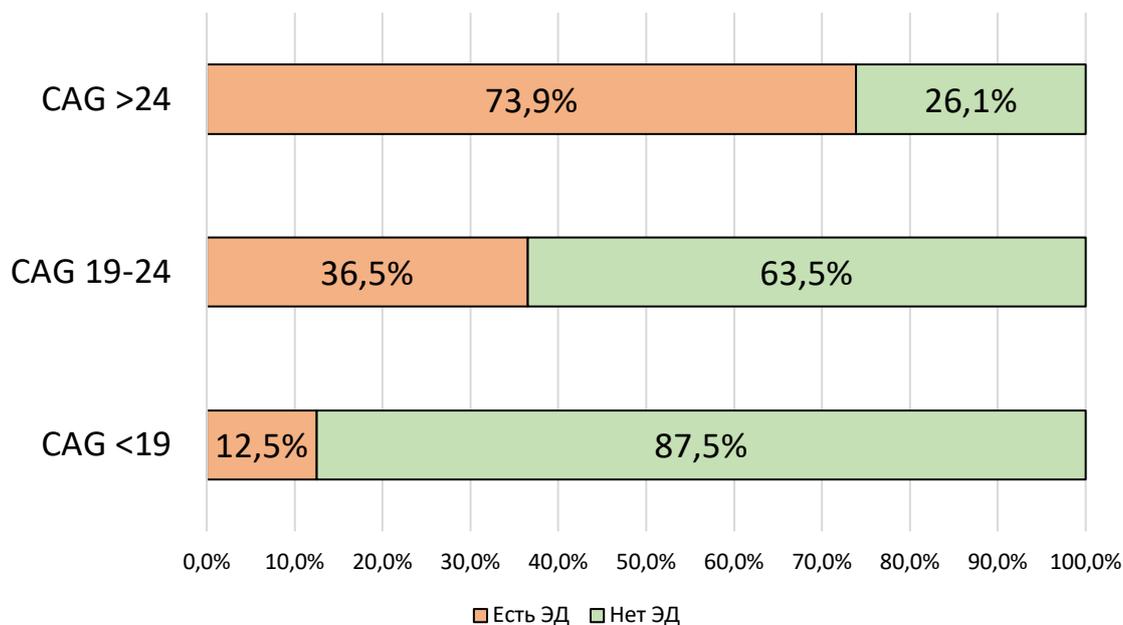
Сравнительный анализ показателей углеводного обмена у мужчин с СД2Т в зависимости от числа *CAG*-повторов гена *AR* представлен в таблице 6.2. Уровни гликемии натощак, HbA1c, ИРИ, индекса инсулинорезистентности в группах значимо не отличались.

Таблица 6.2. Показатели углеводного обмена у мужчин с СД2Т в зависимости от числа *CAG*-повторов гена *AR*

Показатель	<i>CAG</i> менее 19 повторов	<i>CAG</i> 19-24 повторов	<i>CAG</i> более 24 повторов	р
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,6 [6,8; 9,4]	8,1 [6,4; 10,8]	8,4 [6,4; 11,1]	0,689
НbА1с, %	8,3 [6,9; 9,9]	7,8 [6,6; 10,0]	8,0 [6,4; 10,3]	0,619
ИРИ, мкМЕ/мл	11,0 [8,7; 28,7]	13,1 [8,5; 20,0]	10,7 [7,1; 20,8]	0,714
Индекс НОМА, ед	4,3 [2,9; 8,1]	4,8 [3,0; 7,5]	4,4 [3,2; 7,5]	0,995

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

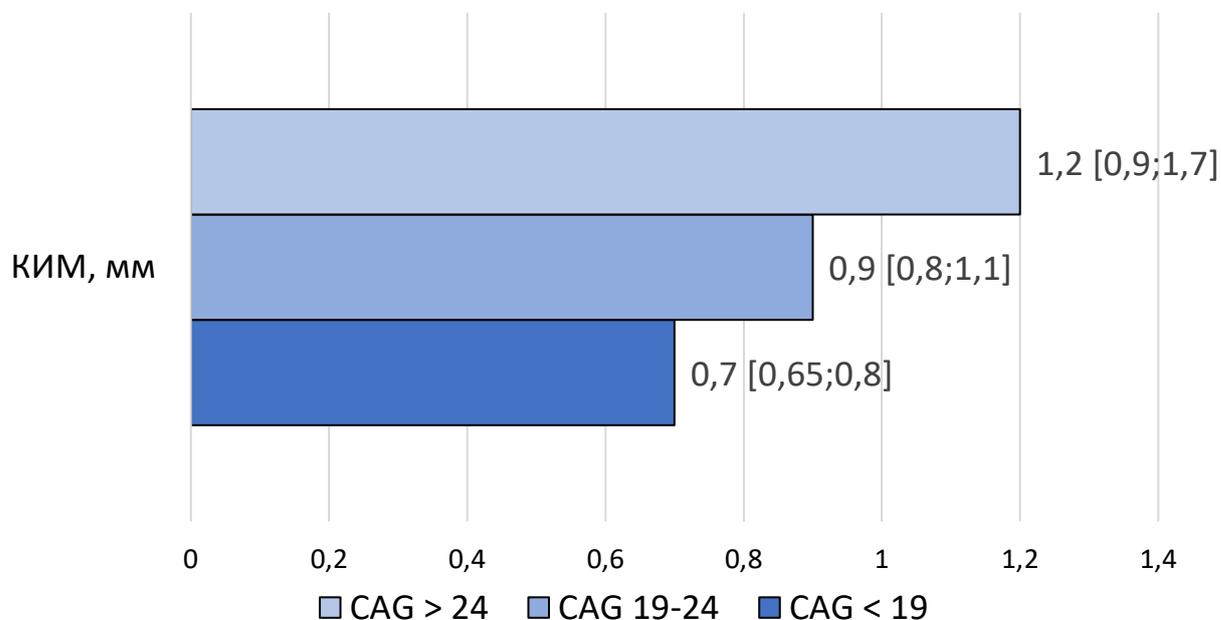
Анализ сопряжения длины *CAG*-повторов гена *AR* с наличием ЭД представлен на рисунке 6.1. Среди пациентов с короткой длиной цепи *CAG*-повторов гена *AR* дисфункция эндотелия встречалась лишь у каждого седьмого пациента, со средней длиной - у 36,5%, а с длинной цепью – у трех четвертей больных ($\chi^2=13,5$; $p=0,001$). То есть, увеличение числа *CAG*-повторов гена *AR* и связанное с этим ослабление чувствительности андрогеновых рецепторов, сопровождается нарастанием частоты ЭД у мужчин.



Примечания. Сравнение признаков между группами осуществляли при помощи критерия χ^2 ; $p=0,001$

Рисунок 6.1. Взаимосвязь длины CAG-повторов гена AR и частоты эндотелиальной дисфункции

Важным инструментальным показателем риска сердечно-сосудистых заболеваний является толщина КИМ сонных артерий. Сравнительный анализ данного показателя в зависимости от длины CAG-повторов гена AR представлен на рисунке 6.2. Как видно из рисунка, толщина КИМ сонных артерий монотонно увеличивалась с нарастанием числа CAG-повторов гена AR. Так, толщина КИМ сонных артерий у мужчин с числом CAG-повторов гена AR более 24, была в 1,7 раза выше, чем у лиц с малым числом тринуклеотидных повторов. Следовательно, снижение чувствительности андрогеновых рецепторов сопровождается нарастанием риска кардио - васкулярных заболеваний.

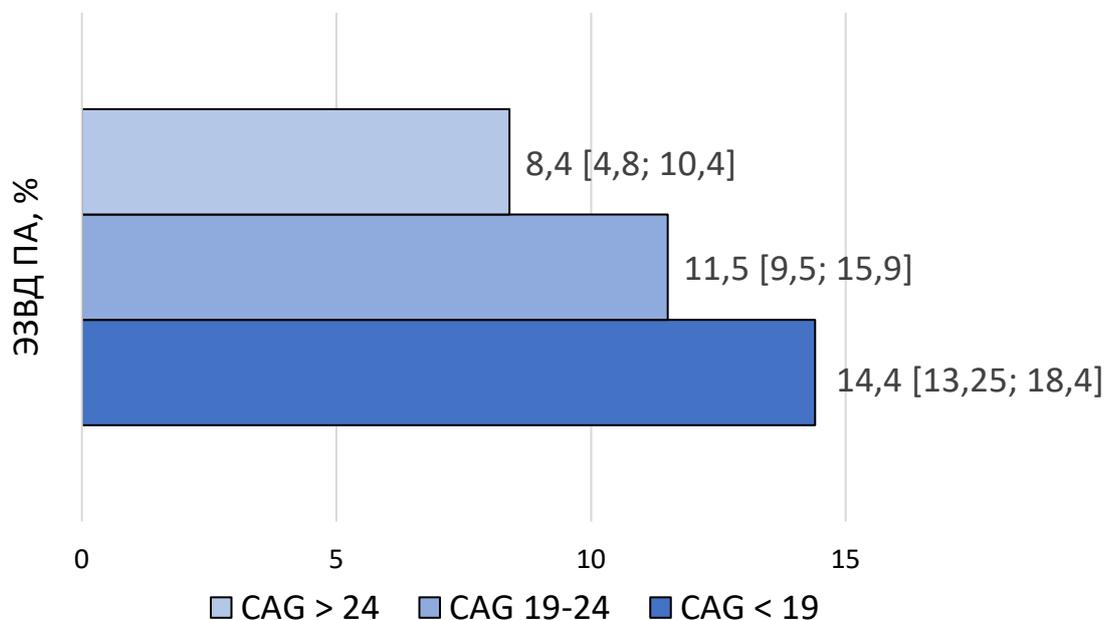


$p < 0,001$

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.2. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и толщины комплекса интима медиа сонных артерий

Общепринятым показателем функции эндотелия является ЭЗВД, именуемая также, как артериальная вазореактивность. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и ЭЗВД ПА представлены на рисунке 6.3. Данный показатель, рассчитываемый как процент прироста диаметра ПА при проведении пробы с реактивной гиперемией, у лиц со средней длиной *CAG*-повторов гена *AR* был на треть больше, а у лиц с короткой длиной – на две трети больше, чем у пациентов с числом *CAG*-повторов гена *AR* более 24. Следовательно, артериальная вазореактивность также является показателем, зависимым от чувствительности к андрогенам. Как было показано выше, ЭЗВД ПА у лиц с дефицитом Т значительно меньше, чем у эугонадных пациентов. Но при условии равнозначности уровней Т, артериальная вазореактивность адекватнее у мужчин с высокой чувствительностью к андрогенам.

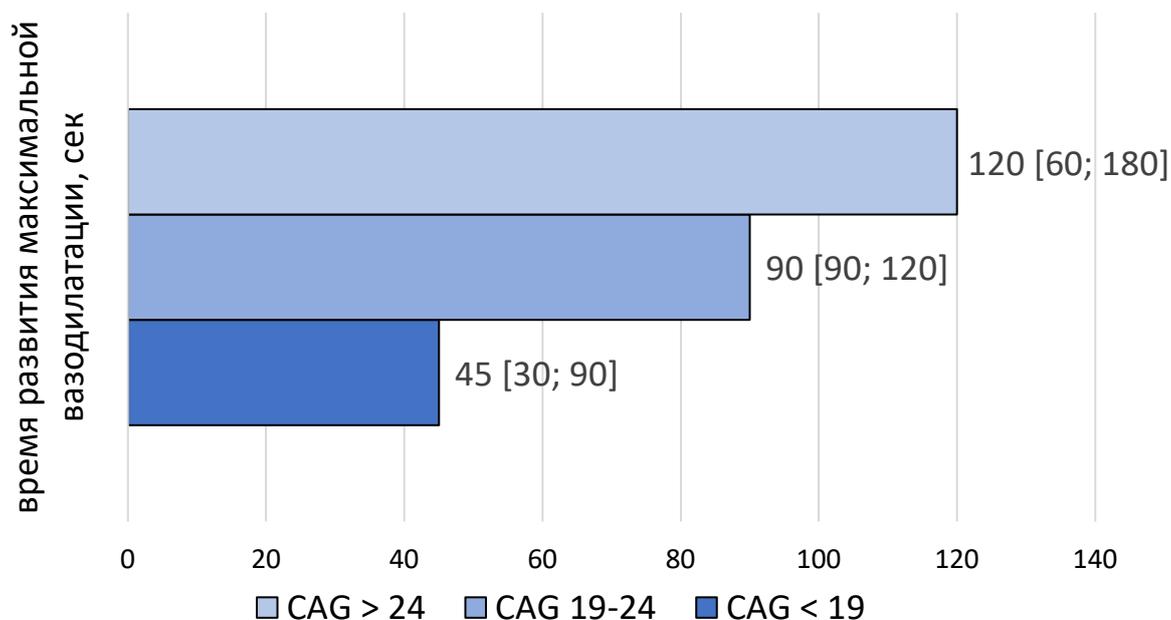


p=0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.3. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии

Интересные данные получены при анализе показателя времени развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии (рисунок 6.4). У пациентов с короткой длиной цепи *CAG* гена *AR* ЭЗВД наступала вдвое быстрее, чем у мужчин со средней длиной и почти втрое быстрее по сравнению с лицами, имеющими длинную цепь *CAG*-повторов гена *AR*. Таким образом, помимо пространственных характеристик, а именно артериальной вазореактивности, чувствительность андрогенового рецептора обуславливает и временные характеристики – время достижения ЭЗВД.

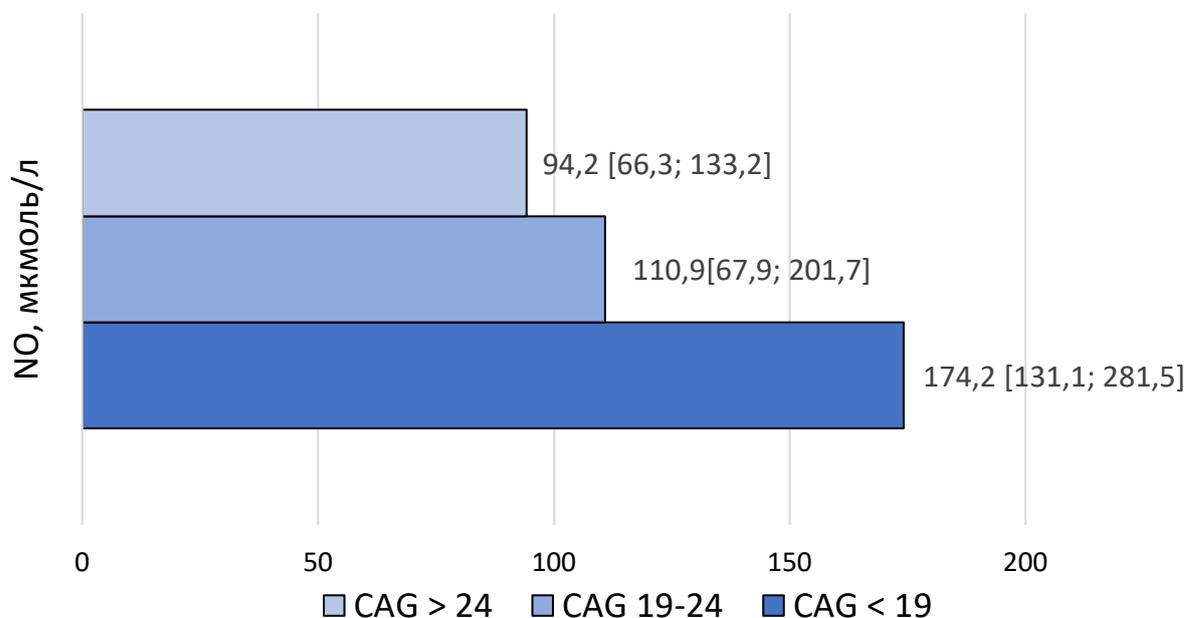


p=0,015

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.4. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и времени развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии

Интерес представляют результаты анализа влияния чувствительности андрогеновых рецепторов на концентрации биохимических маркеров ЭД. Анализ взаимосвязи длины *CAG*-повторов гена *AR* и концентрации NO представлен на рисунке 6.5. Уровень NO у пациентов с короткой цепью *CAG*-повторов гена *AR* был в 1,6 раза выше, чем у больных со средней длиной и в 1,8 раза выше, чем у таковых с короткой длиной тринуклеотидных повторов. То есть, при равных уровнях общего и свободного Т, продукция NO эндотелием значительно выше у мужчин, имеющих большую чувствительность рецепторов к андрогенам. В отношении концентрации эндотелиальной NO синтазы 3 типа данная зависимость не выявлена.

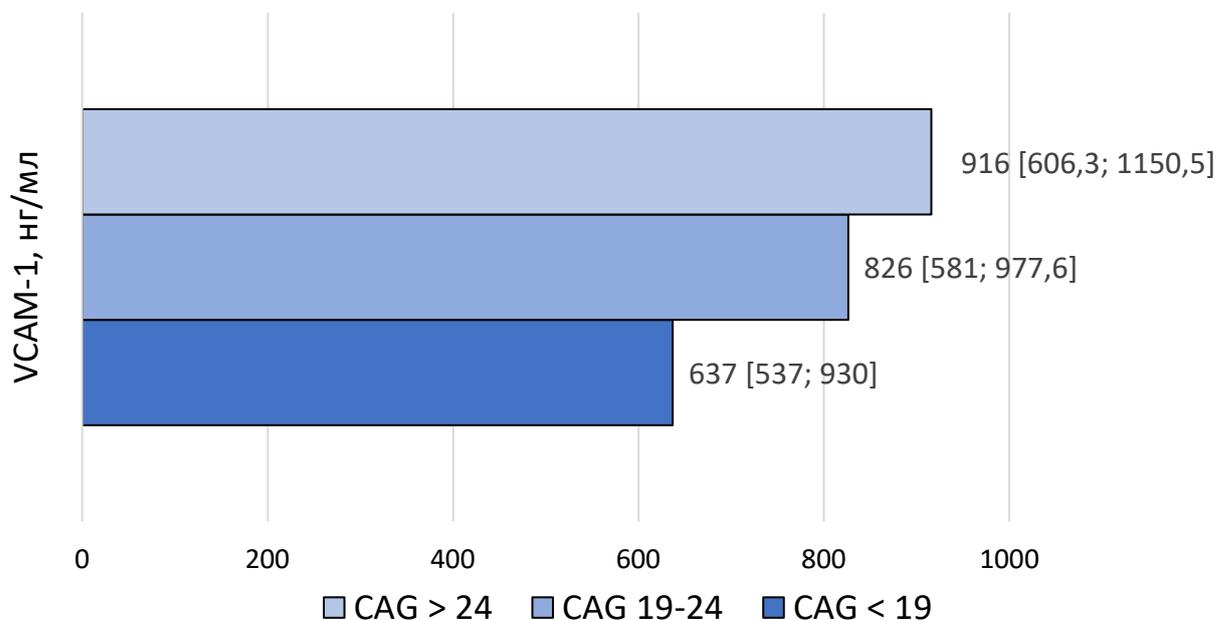


p=0,004

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.5. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и концентрации оксида азота

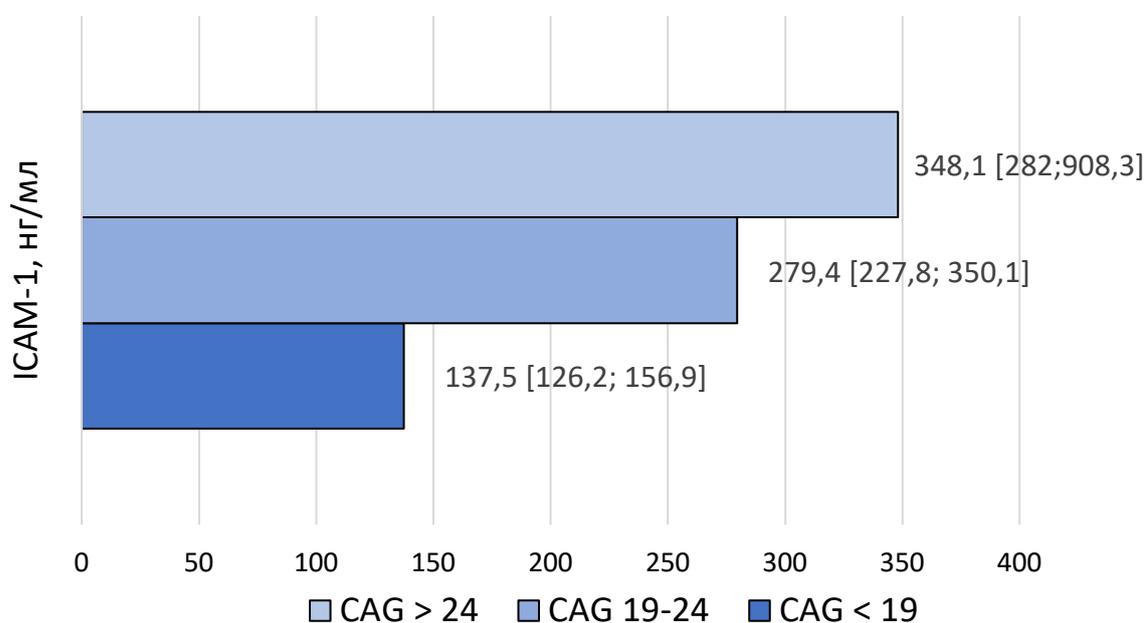
Противоположную направленность имели закономерности связей уровней молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 и числа тринуклеотидных повторов гена *AR* (рисунок 6.6 и 6.7). Так, у мужчин с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* концентрация VCAM-1 была в 1,4 раза, а ICAM-1 - в 2,5 раза выше, чем у лиц с короткой цепью тринуклеотидных повторов.



p=0,048

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.6. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и уровня VCAM-1

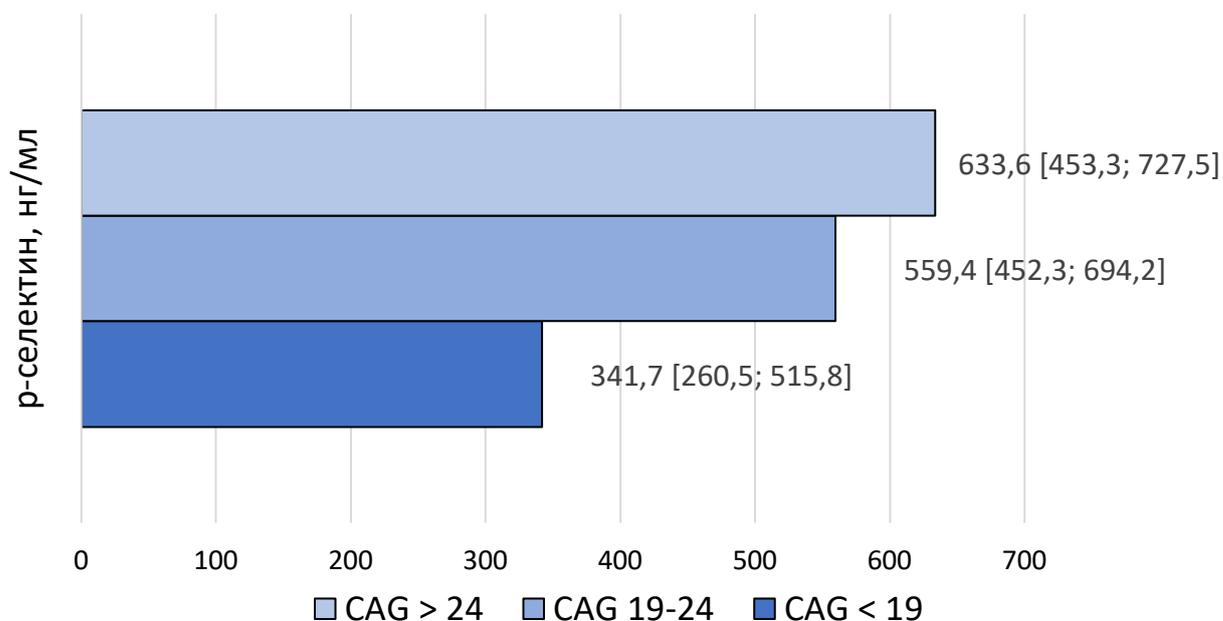


p<0,001

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.7. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и уровня ICAM -1

Из селектинов статистически значимые данные были получены лишь в отношении р-селектина. Анализ взаимосвязи длин *CAG*-повторов гена *AR* и концентрации р-селектина представлен на рисунке 6.8. У пациентов с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* концентрация р-селектина была в 1,9 выше, чем у мужчин с короткой цепью тринуклеотидных повторов.



p=0,023

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

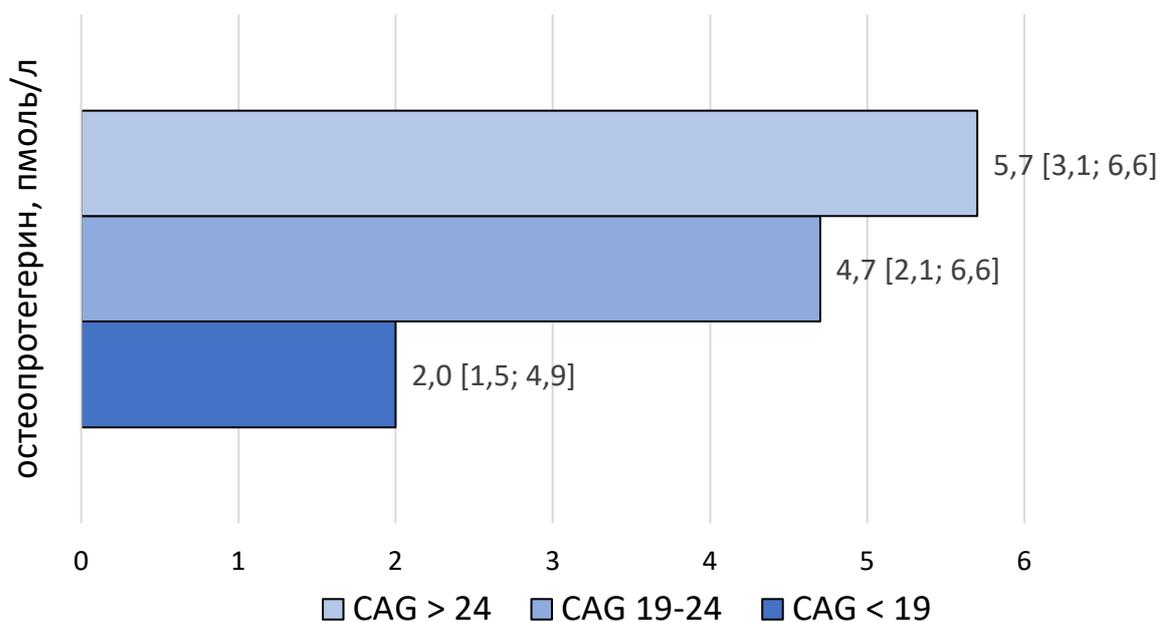
Рисунок 6.8. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и концентрации р-селектина

Таким образом, независимо от уровня эндогенного Т, снижение чувствительности андрогеновых рецепторов способствует более выраженной секреторной активности эндотелия в выработке молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и р-селектина.

Среди изученных молекул, ассоциированных с увеличением риска ЭД, не было найдено статистически значимых зависимостей длины тринуклеотидных повторов гена *AR* с уровнями СРБ и гомоцистеина В. Анализ взаимосвязи длины *CAG*-повторов гена *AR* и уровня остеопротегерина у мужчин с СД2Т представлен на рисунке 6.9. Концентрация

остеопротегерина у лиц с большим числом *CAG*-повторов гена *AR* была в 2,9 раза выше, а со средним числом – в 2,4 раза выше, чем у лиц с числом тринуклеотидных повторов более 24.

Итак, выявленные закономерности свидетельствуют о важной роли чувствительности рецепторного аппарата к андрогенам в реализации вазомоторной и секреторной функций эндотелия.



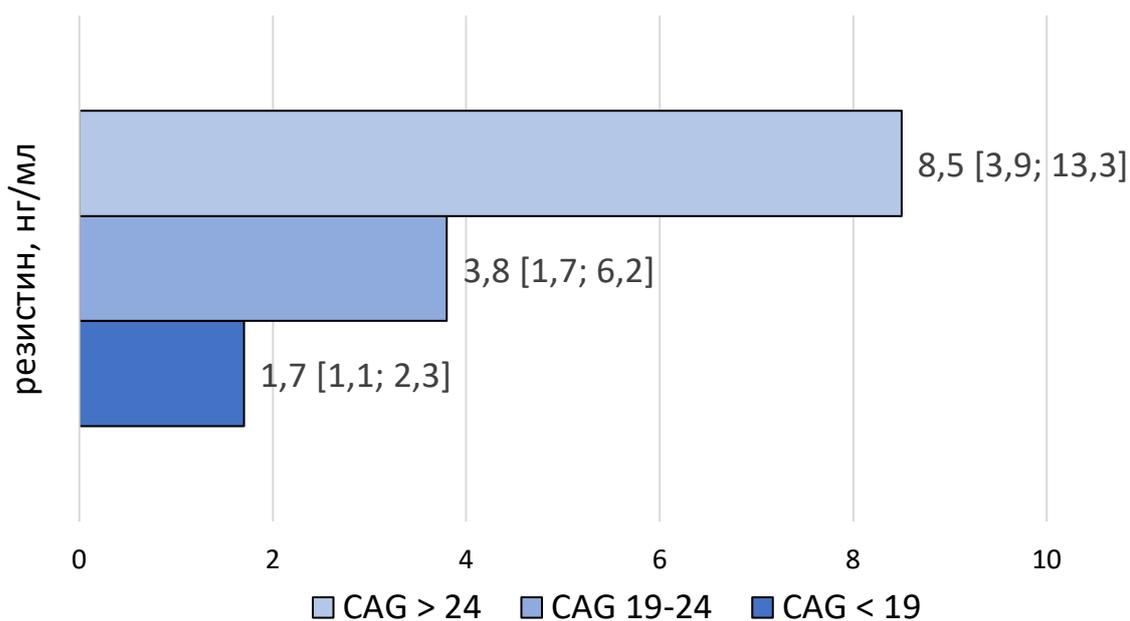
$p=0,026$

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.9. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и уровня остеопротегерина

В предыдущих главах было показано, что наличие гипогонадизма у мужчин приводит к дисфункции жировой ткани, тесно связанной с ЭД. Однако влияния длины тринуклеотидных повторов на концентрации лептина и адипонектина не было выявлено. Обращает на себя внимание анализ зависимости длины *CAG*-повторов гена *AR* и концентрации резистина (рисунок 6.10). Максимальной концентрация резистина была у лиц с числом *CAG*-повторов гена *AR* более 24, причем она была в 5 раз выше, чем у лиц с

высокой чувствительностью к андрогенам и числом тринуклеотидных повторов менее 19. Столь яркое различие наглядно демонстрирует важность чувствительности рецепторного аппарата к действию андрогенов в продукции жировой тканию резистина, способствующего повреждению эндотелия.



$p < 0,001$

Примечание. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.10. Взаимосвязь длины *CAG*-повторов гена *AR* и концентрации резистина

Для оценки эффектов межгрупповых факторов на показатели ЭЗВД был проведен ковариантный анализ (таблица 6.3), при котором число *CAG*-повторов гена *AR* являлось фактором, артериальная вазореактивность ПА и время развития максимальной вазодилатации ПА – зависимыми переменными, а возраст, ИМТ, уровни общего Т, САД и ДАД, HbA1c и ЛПНП - ковариантами. Влияние длины *CAG*-повторов гена *AR* на артериальную вазореактивность было статистически значимо с учетом коррекции как по общему Т ($p=0,013$), так и по HbA1c ($p=0,009$), а также ИМТ ($p=0,008$), уровням систолического, диастолического АД ($p=0,006$). Возраст имел статистически значимое влияние на ЭЗВД ПА ($p=0,015$), однако это лишь

незначительно снизило уровень значимости эффекта числа тринуклеотидных повторов на артериальную вазореактивность ($p=0,014$), сохраняя его высокую достоверность.

Аналогичные данные получены при ковариантном анализе влияния группы факторов на время развития максимальной вазодилатации ПА. Влияние длины *CAG*-повторов гена *AR* было значимым при коррекции по уровням общего Т, HbA1c, систолического и диастолического АД ($p=0,002$), а также по ИМТ и возрасту ($p=0,001$). Единственной из ковариант, имевших самостоятельное статистически значимое влияние на зависимую переменную был уровень ЛПНП ($p=0,013$), что не повлияло на высокую достоверность ($p=0,008$) эффекта длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на время развития максимальной вазодилатации ПА.

Это свидетельствует о самостоятельном влиянии чувствительности андрогеновых рецепторов на показатели сосудодвигательной функции эндотелия.

Таблица 6.3. Оценка влияния межгрупповых факторов на показатели артериальной вазореактивности и времени развития максимальной вазодилатации в ходе проведения теста с реактивной гиперемией

Зависимые переменные	Значимость влияния длины <i>CAG</i> -повторов гена <i>AR</i> с поправкой на коварианты, p						
	Т общий	HbA1c	САД	ДАД	ИМТ	возраст	ЛПНП
Артериальная вазореактивность ПА	0,013	0,009	0,006	0,006	0,008	0,014	0,008
Время развития максимальной вазодилатации	0,002	0,002	0,002	0,002	0,001	0,001	0,008

Примечание. Для статистической обработки данных использован ковариантный анализ

Далее был проведен ковариантный анализ влияния длины *CAG*-повторов гена *AR* на толщину КИМ сонных артерий. При этом число *CAG*-повторов гена *AR* являлось фактором, толщина КИМ сонных артерий – зависимой переменной, а возраст, ИМТ, уровни общего Т, САД и ДАД, HbA1c и ЛПНП - ковариантами. Как видно из таблицы 6.4, влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* было значимо ($p < 0,001$) с поправкой на все вышеперечисленные коварианты. Вместе с тем, возраст ($p = 0,001$) и уровень ЛПНП ($p = 0,043$) имели самостоятельное влияние на толщину КИМ, что не отражалось на высокой степени достоверности эффекта длины тринуклеотидных повторов на зависимую переменную.

Таблица 6.4. Оценка эффектов межгрупповых факторов на толщину комплекса интима – медиа сонных артерий

Источник	F	p
Скорректированная модель	6,401	<0,001
Свободный член	0,071	0,790
Возраст	12,989	0,001
ИМТ	3,362	0,070
САД	0,314	0,577
ДАД	0,069	0,793
HbA1c	0,100	0,752
ЛПНП	4,191	0,043
Общий Т	0,914	0,342
Число <i>CAG</i>-повторов гена <i>AR</i>	9,162	<0,001

Примечание. Статистическая обработка данных проведена при помощи ковариантного анализа. F – критерий Фишера, p – уровень значимости

Как было показано выше, наиболее информативными биохимическими маркерами ЭД являются показатели NO, ICAM-1, резистин и СРБ. В связи с этим представляет интерес оценка влияния чувствительности андрогеновых

рецепторов на данные переменные. Статистический анализ выявил высокую степень значимости эффекта длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на уровни NO ($p=0,019$), ICAM-1, резистин и СРБ ($p<0,001$). Для подтверждения самостоятельного влияния чувствительности андрогеновых рецепторов и исключения дополнительных воздействий на данные зависимые переменные со стороны ковариант, был проведен ковариантный анализ. Была установлена статистическая значимость влияния числа тринуклеотидных повторов гена *AR* на концентрацию NO с поправкой на уровень HbA1c ($p=0,033$), общего Т ($p=0,024$), возраст ($p=0,023$) и содержание ЛПНП ($p=0,02$).

Ковариантный анализ влияния межгрупповых факторов на содержание молекулы адгезии ICAM-1 представлено в таблице 6.5. Уровень значимости эффекта длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на молекулу адгезии остался чрезвычайно высоким ($p<0,001$) с учетом коррекции по возрасту, ИМТ, уровням общего Т, САД, ДАД, ЛПНП, несмотря на то, что некоторые коварианты имели достоверное влияние на ICAM-1 (общий Т - $p = 0,01$; ИМТ - $p=0,027$; ДАД - $p = 0,028$; ЛПНП - $p=0,039$).

Таблица 6.5. Оценка эффектов межгрупповых факторов на уровень ICAM-1

Источник	F	p
Скорректированная модель	13,742	<0,001
Свободный член	3,080	0,081
ЛПНП	4,346	0,039
ИМТ	4,944	0,027
САД	2,797	0,096
ДАД	4,935	0,028
Общий Т	11,328	0,001
Возраст	0,057	0,812
Число <i>CAG</i>-повторов гена <i>AR</i>	36,216	<0,001

Примечание. Статистическая обработка данных проведена при помощи ковариантного анализа. F – критерий Фишера, p – уровень значимости

Проведение оценки межгрупповых эффектов на концентрацию резистина показало незначительное снижение значимости влияния длины полиморфизма тринуклеотидных повторов до уровня $p=0,001$ после коррекции по вышеописанным ковариантам (таблица 6.6). При этом самостоятельное влияние на уровень резистина имели значения общего Т ($p<0,001$) и ИМТ ($p=0,003$).

Таблица 6.6. Оценка эффектов межгрупповых факторов на концентрацию резистина

Источник	F	p
Скорректированная модель	6,216	<0,001
Свободный член	0,153	0,696
ЛПНП	0,737	0,392
ИМТ	9,056	0,003
САД	0,065	0,799
ДАД	2,442	0,120
Общий Т	13,088	<0,001
Возраст	2,245	0,136
Число <i>CAG</i>-повторов гена <i>AR</i>	7,328	0,001

Примечание. Статистическая обработка данных проведена при помощи ковариантного анализа. F – критерий Фишера, p – уровень значимости

Оценка эффектов межгрупповых факторов на уровень СРБ показала статистически значимое ($p=0,039$) влияние длины *CAG*-повторов гена *AR* после коррекции по вышеописанным ковариантам (таблица 6.7). Однако обращает на себя внимание значимое влияние на уровень СРБ таких ковариант как ИМТ и *HbA1c* ($p<0,001$), уровень ДАД ($p=0,001$) и общего Т ($p=0,01$).

На основании вышеизложенного становится очевидным самостоятельное влияние чувствительности рецепторов к андрогенам на формирование дисфункции эндотелия. В связи с этим представляется важным

и необходимым использование данного показателя в прогнозировании риска развития ЭД у мужчин с СД2Т. Как было показано в главе 4, наличие ЭД также зависимо и от уровня Т мужчины.

Таблица 6.7. Оценка эффектов межгрупповых факторов на уровень СРБ

Источник	F	p
Скорректированная модель	7,777	<0,001
Свободный член	1,522	0,219
Возраст	3,335	0,070
ИМТ	12,840	<0,001
САД	2,411	0,122
ДАД	10,523	0,001
НbA1c	17,124	<0,001
ЛПНП	1,298	0,256
Общий тестостерон	6,773	0,010
Число CAG-повторов гена AR	3,305	0,039

Примечание. Статистическая обработка данных проведена при помощи ковариантного анализа. F – критерий Фишера, p – уровень значимости

Исходя из этого, была создана модель логистической регрессии, позволяющая прогнозировать риск развития ЭД в зависимости от уровня общего Т и числа CAG-повторов гена AR. Выявленную закономерность можно выразить математической формулой, при помощи которой, используя значения уровня общего Т и числа CAG-повторов гена AR, можно рассчитать риск развития ЭД у мужчины с СД2Т.

$$z = \exp(-4,8 + (-0,03) * T + (0,22) * nCAG) / (1 + \exp(-4,8 + (-0,03) * T + (0,22) * nCAG)), \text{ где}$$

z – риск эндотелиальной дисфункции;

T – уровень общего тестостерона;

nCAG – число CAG-повторов гена AR.

Данная модель была статистически значимой ($\chi^2=11,89$; $p=0,003$). Применение данной формулы имеет важное практическое значение, позволяя рассчитывать риск дисфункции эндотелия у мужчин. В клинической практике хорошо известны случаи, когда у мужчин с одинаковым уровнем общего Т имеет место различная выраженность метаболических и сексуальных расстройств. Схожим образом обстоит дело и с риском дисфункции эндотелия. В таблице 6.8 приведен пример расчета риска ЭД при одинаковом уровне общего Т (8 нмоль/л) у трех мужчин, согласно вышеописанной математической формуле. При равном уровне общего Т наибольший риск ЭД имеет мужчина с числом *CAG*-повторов гена *AR* 26, превышая таковой в 1,7 раза по сравнению с пациентом со средней длиной аллели гена *AR*, и в 4,4 раза по сравнению с больным с числом тринуклеотидных повторов 15.

Таблица 6.8. Пример расчета риска эндотелиальной дисфункции у мужчин, исходя из уровня общего Т (8 нмоль/л) и числа *CAG*-повторов гена *AR*

Уровень общего Т, нмоль/л	8	8	8
Число <i>CAG</i> -повторов гена <i>AR</i>	15	21	26
Риск эндотелиальной дисфункции, %	15%	40%	66%

Аналогично можно рассчитать риск ЭД и для эугонадных пациентов, например, с уровнем общего Т 15 нмоль/л (таблица 6.9).

Таблица 6.9. Пример расчета риска эндотелиальной дисфункции у мужчин, исходя из уровня общего Т (15 нмоль/л) и числа *CAG*-повторов гена *AR*

Уровень общего Т, нмоль/л	15	15	15
Число <i>CAG</i> -повторов гена <i>AR</i>	15	21	26
Риск эндотелиальной дисфункции, %	12%	35%	62%

Данные таблицы демонстрируют линейное нарастание риска ЭД у мужчин с одинаковым уровнем общего Т, достигая его более чем пятикратного увеличения у пациента с числом *CAG*-повторов гена *AR* 26, по сравнению с больным, имеющим число тринуклеотидных повторов 15.

Графическая иллюстрация модели зависимости между риском эндотелиальной дисфункции, концентрацией общего тестостерона и числом *CAG*-повторов гена *AR* представлена на рисунке 6.11.

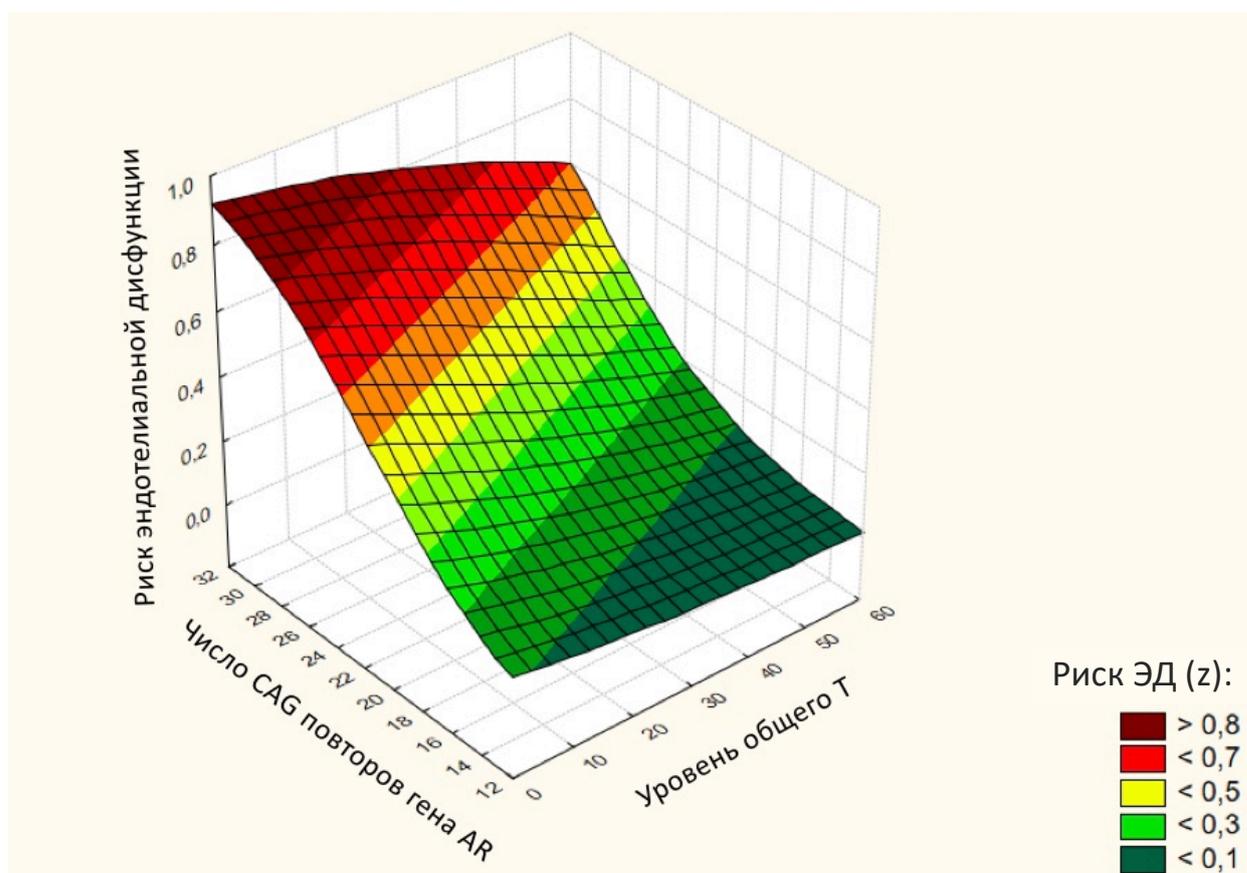


Рисунок 6.11. Графическая иллюстрация модели зависимости между риском эндотелиальной дисфункции, концентрацией общего тестостерона и числом *CAG*-повторов гена *AR*

Как видно из рисунка, наибольшему риску ЭД подвержены мужчины, имеющие низкий уровень общего Т и большое число *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как высокий уровень Т при малом числе тринуклеотидных повторов гена

AR можно рассматривать как благоприятные факторы при прогнозировании риска дисфункции эндотелия.

Полученное значение риска развития ЭД (*z*) имеет прикладное практическое значение. Таблица 6.10 демонстрирует результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности показателя *z*.

Таблица 6.10. Соотношение чувствительности и специфичности по определению риска развития ЭД на основании данных уровня общего Т и числа *CAG*-повторов гена *AR* у мужчин с СД2Т

Cut-off	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
>0,1915	97,96	89,1 - 99,9	17,39	9,3 - 28,4	1,19	0,7 - 2,0
>0,2315	93,88	83,1 - 98,7	24,64	15,1 - 36,5	1,25	0,8 - 1,9
>0,2769	83,67	70,3 - 92,7	40,58	28,9 - 53,1	1,41	1,0 - 1,9
>0,3274	75,51	61,1 - 86,7	47,83	35,6 - 60,2	1,45	1,1 - 1,9
>0,3318	73,47	58,9 - 85,1	50,72	38,4 - 63,0	1,49	1,1 - 2,0
>0,3823	69,39	54,6 - 81,7	55,07	42,6 - 67,1	1,54	1,2 - 2,0
>0,387	65,31	50,4 - 78,3	56,52	44,0 - 68,4	1,50	1,1 - 2,0
>0,4403	65,31	50,4 - 78,3	66,67	54,3 - 77,6	1,96	1,5 - 2,6
>0,4452 *	63,27	48,3 - 76,6	72,46	60,4 - 82,5	2,30	1,8 - 3,0
>0,5	48,98	34,4 - 63,7	73,91	61,9 - 83,7	1,88	1,4 - 2,6
>0,505	40,82	27,0 - 55,8	76,81	65,1 - 86,1	1,76	1,2 - 2,5
>0,5597	36,73	23,4 - 51,7	82,61	71,6 - 90,7	2,11	1,4 - 3,1
>0,5646	26,53	14,9 - 41,1	89,86	80,2 - 95,8	2,62	1,6 - 4,2
>0,6177	26,53	14,9 - 41,1	91,30	82,0 - 96,7	3,05	1,9 - 4,9
>0,6225	20,41	10,2 - 34,3	95,65	87,8 - 99,1	4,69	2,7 - 8,2

Примечание. Cut-off – разделительная точка. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ОШ – отношение шансов, AUC – площадь под ROC-кривой, *p* – уровень значимости. Для статистической обработки данных использован ROC-анализ

Так, при значении z более 0,445, риск ЭД характеризуется как высокий, возрастая в 2,3 раза (доверительный интервал 1,8-3,0), с диагностической чувствительностью 63,27% и специфичностью 72,46% ($p < 0,0001$).

На рисунке 6.12 представлена ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности по определению риска ЭД по величине z , рассчитанной по уровню общего T и числа *CAG*-повторов гена *AR* у мужчин с СД2Т. Было установлено, что площадь под ROC-кривой составила $0,696 \pm 0,048$, что соответствует удовлетворительному «качеству» теста. При этом различие от диагональной кривой сравнения, соответствующей нулевой значимости теста, было статистически значимым с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$).

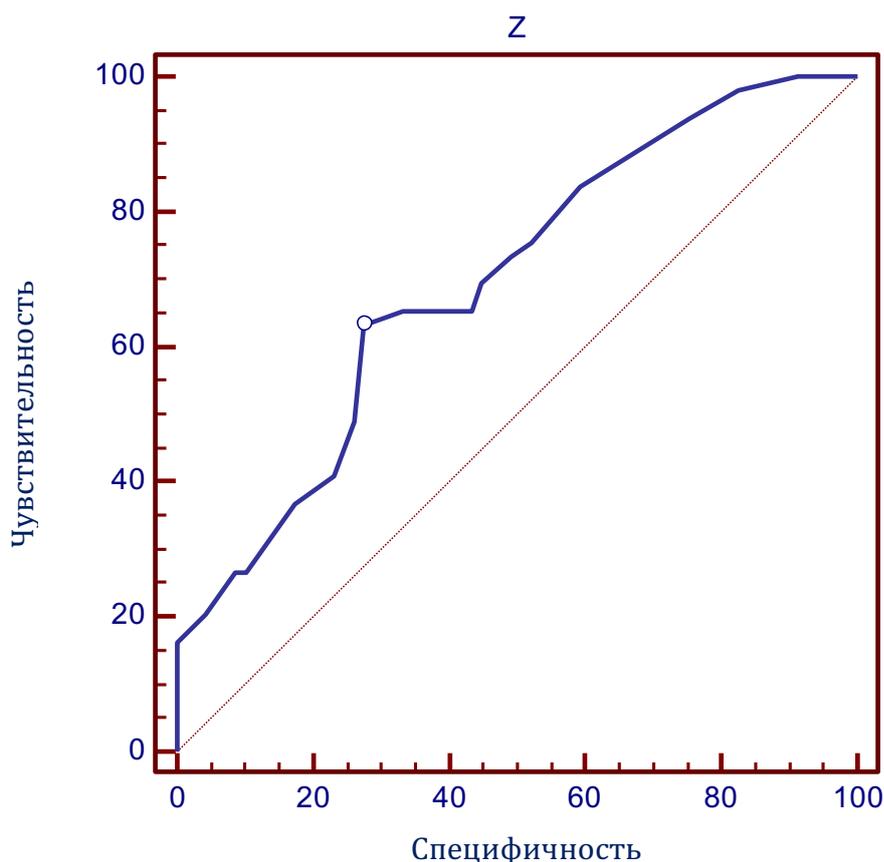
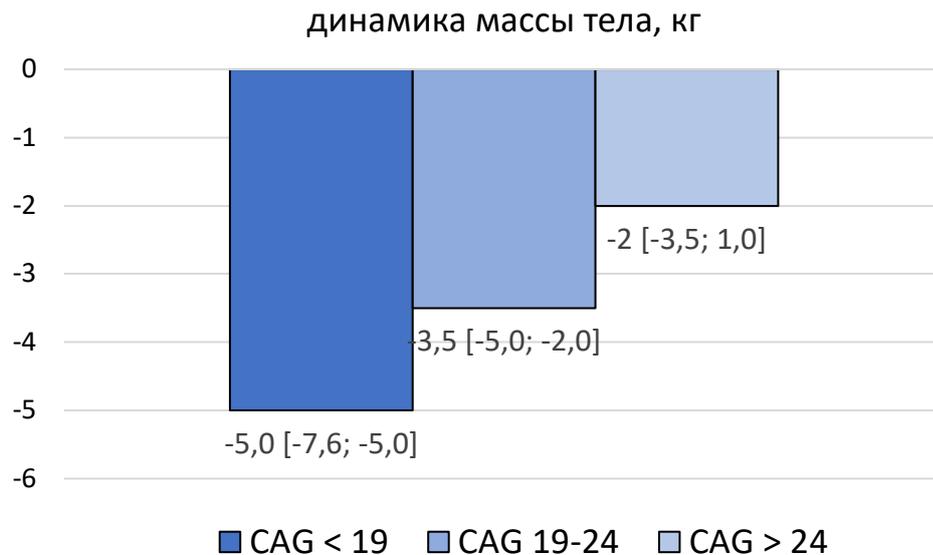


Рисунок 6.12. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности по определению риска ЭД по величине z , рассчитанной по уровню общего T и числа *CAG*-повторов гена *AR* у мужчин с СД2Т

6.2. Влияние чувствительности андрогеновых рецепторов на эффективность терапии тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом

В данном разделе важно подчеркнуть, что прирост концентрации сывороточного Т на фоне ТЗТ в зависимости от числа *CAG*-повторов гена *AR* значимо не отличался. Так, дельта общего Т у мужчин с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* составила 7,2 [2,9; 11,6] нмоль/л, со средним числом – 5,9 [3,2; 8,9] нмоль/л, и с большим числом тринуклеотидных повторов – 5,4 [2,5; 7,7] нмоль/л ($p=0,862$). Следовательно, различия, которые будут описаны ниже, обусловлены именно чувствительностью рецепторов к андрогенам.

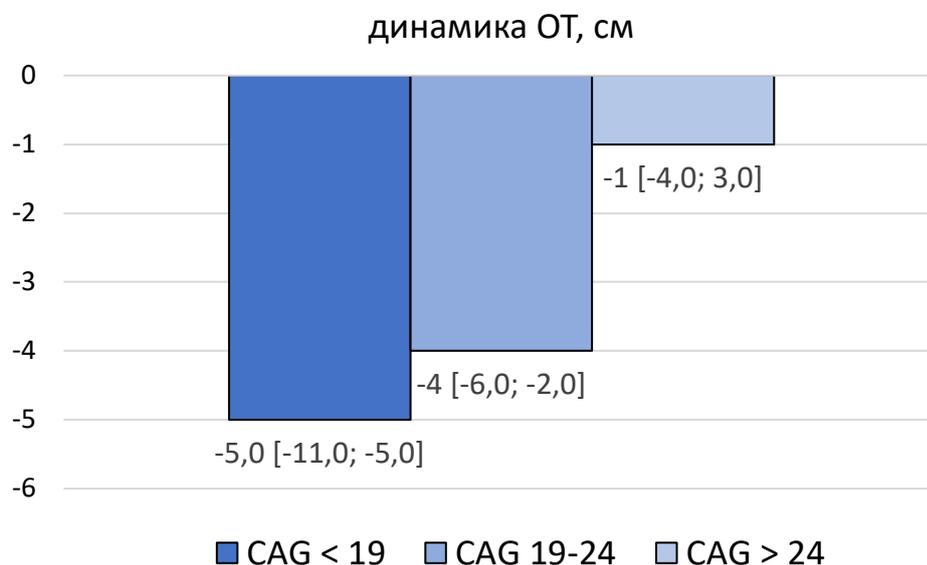
Изменения массы тела и ОТ у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом на фоне ТЗТ в зависимости от чувствительности андрогеновых рецепторов представлены на рисунках 6.13 и 6.14 соответственно. Масса тела у мужчин с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* снизилась в 1,4 раза выраженнее, чем у лиц со средней длиной и в 2,5 раза сильнее, чем у лиц с большим числом *CAG*-повторов гена *AR* ($p=0,004$). При этом, обращает на себя внимание, что у пациентов с числом *CAG*-повторов гена *AR* более 24, не только была меньшая потеря массы тела, но и, как демонстрирует верхний квартиль, у некоторых больных отмечалась даже прибавка массы тела. Аналогичные данные получены в отношении ОТ, которая у мужчин с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* снизилась на фоне ТЗТ в 5 раз меньше, чем у таковых с короткой цепью тринуклеотидных повторов, причем у ряда пациентов ОТ даже увеличилась до 3 см ($p=0,04$). То есть, наиболее важные антропометрические показатели, масса тела и ОТ, на фоне ТЗТ у мужчин снижаются более значимо у лиц с высокой чувствительностью андрогеновых рецепторов.



p=0,004

Примечание. Динамика массы тела рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.13. Влияние числа CAG-повторов гена AR на динамику массы тела на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

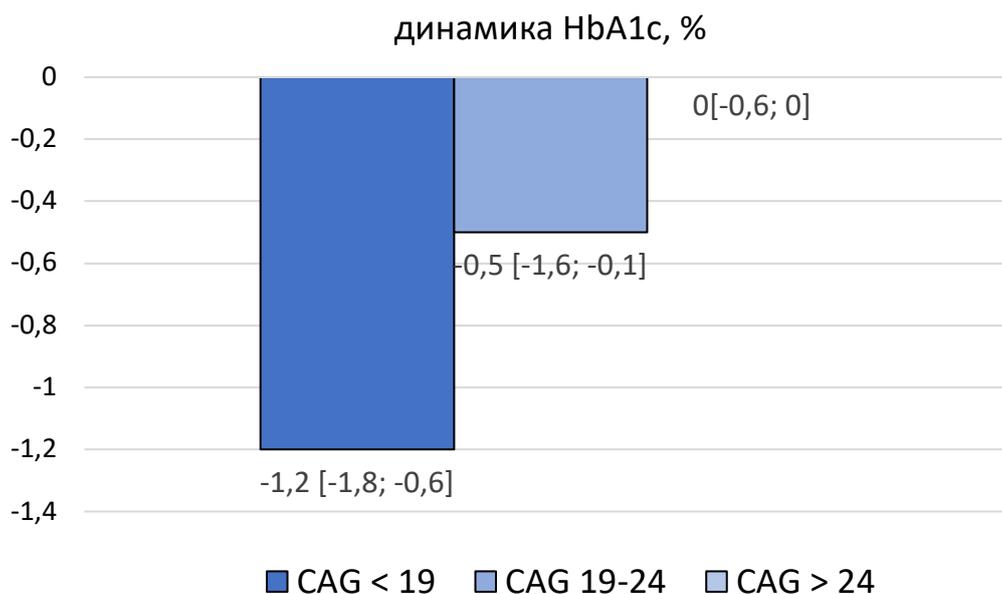


p=0,04

Примечание. Динамика окружности талии рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.14. Влияние числа CAG-повторов гена AR на динамику окружности талии на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Среди показателей углеводного и липидного обменов статистически значимые различия были получены лишь в отношении HbA1c (рисунок 6.15). В группе пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* динамика HbA1c была наибольшей и составила 1,2%, тогда как у больных с числом тринуклеотидных повторов более 24, данный показатель на фоне ТЗТ не изменился ($p=0,03$). Ни уровень гликемии натощак, ни выраженность гиперинсулинемии значимо не отличались. Среди показателей липидного обмена наблюдалась статистическая тенденция ($p=0,079$) в отношении ЛПНП, которые максимально изменились в динамике у пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* (-1,34 [-2,2; -0,7] ммоль/л) по сравнению с лицами со средней и длинной цепью тринуклеотидных повторов (0,3 [-1,2; 0,3] ммоль/л и 0,3 [-0,9; 0,3] ммоль/л соответственно).

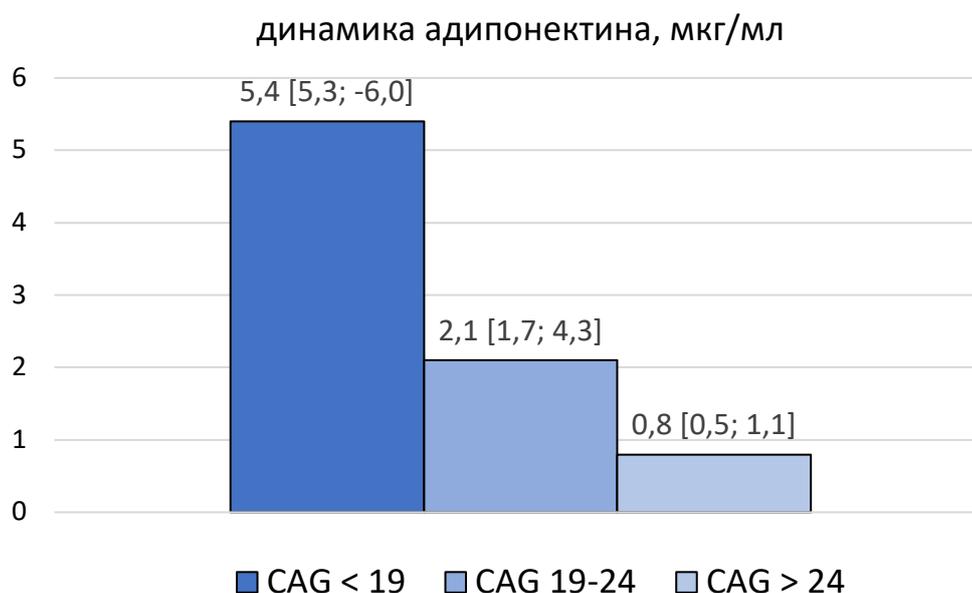


$p=0,03$

Примечание. Динамика HbA1c рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.15. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику HbA1c на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Вызывает интерес анализ влияния чувствительности андрогеновых рецепторов на динамику гормонов жировой ткани при проведении ТЗТ. На фоне терапии Т динамика концентрации адипонектина во всех подгруппах носила характер прироста (рисунок 6.16). Однако различие между группой пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR*, где динамика была наиболее выражена, и группой с большим числом тринуклеотидных повторов и, соответственно, низкой чувствительностью к андрогенам, составило 6,8 раз.



$p < 0,001$

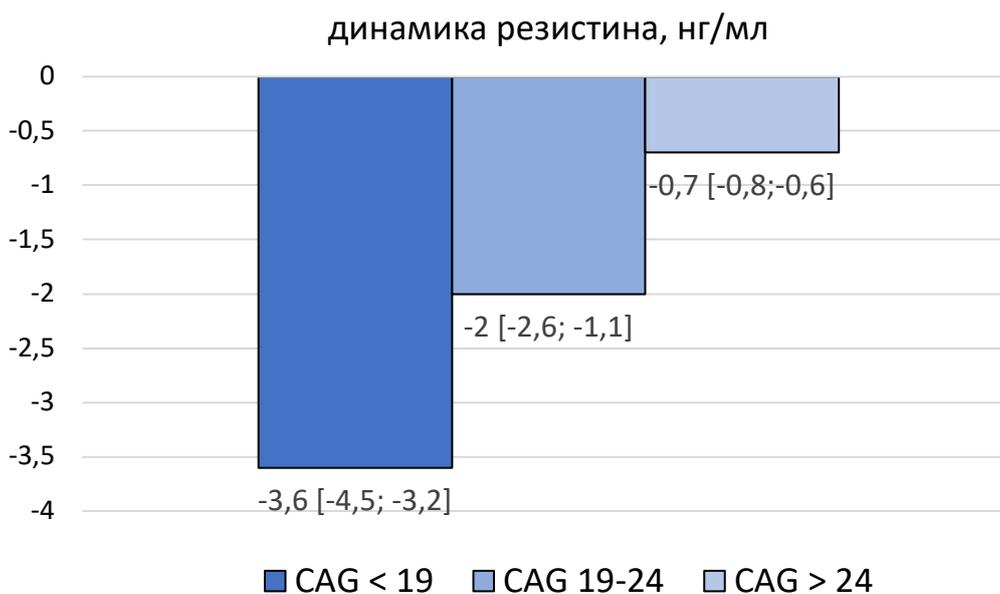
Примечание. Динамика адипонектина рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.16. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику уровня адипонектина на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Противоположно направленными были изменения со стороны адипогормона резистина (рисунок 6.17). С высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) наиболее значимое снижение концентрации резистина было достигнуто у пациентов, имевших малую длину цепи *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как большая длина повторов была ассоциирована с самым минимальным

снижением показателя на фоне терапии ТЗТ. Динамика концентрации лептина на фоне ТЗТ не зависела от чувствительности андрогеновых рецепторов.

Таким образом, наилучший прогноз устранения дисфункции жировой ткани на фоне ТЗТ имеют пациенты с высокой чувствительностью андрогеновых рецепторов, для которых характерно число тринуклеотидных повторов гена *AR* менее 19.



$p < 0,001$

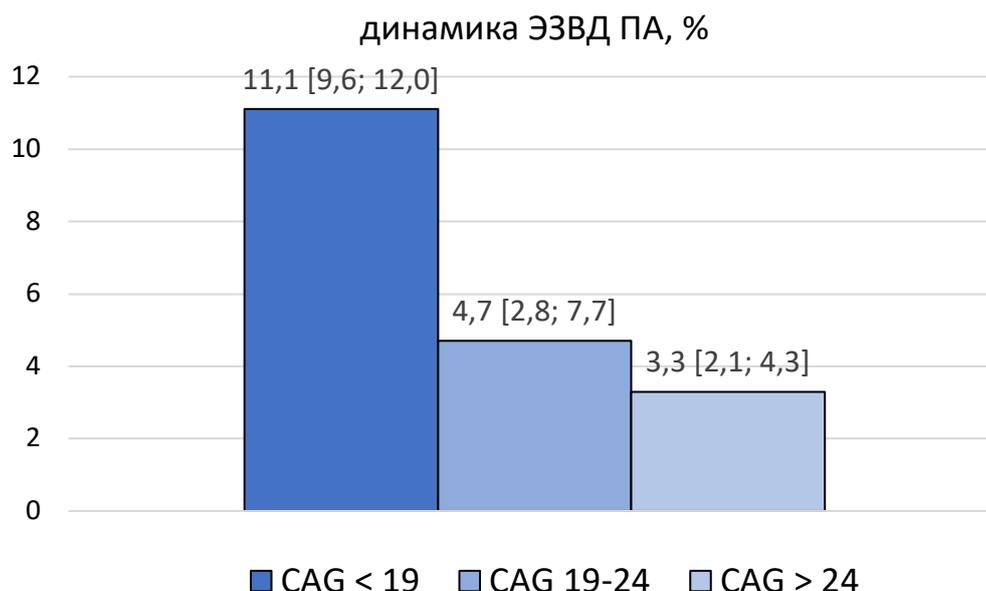
Примечание. Динамика резистина рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.17. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику уровня резистина на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Наиболее важная информация была получена при оценке влияния чувствительности рецепторов к андрогенам на динамику сосудодвигательной и секреторной функций эндотелия при применении ТЗТ.

При анализе результатов инструментального исследования сосудодвигательной функции эндотелия, наибольшую связь с длиной полиморфизма *CAG*-повторов гена рецептора андрогенов показали динамика эндотелий зависимой вазодилатации ПА и время развития максимальной

вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией. Так, прирост диаметра ПА при проведении теста с реактивной гиперемией на фоне терапии Т у пациентов с высокой чувствительностью рецепторов к андрогенам (длина *CAG*-повторов гена *AR* менее 19) был вдвое больше, чем у лиц со средней и втрое больше, чем у пациентов с низкой (длина *CAG*-повторов гена *AR* более 24) чувствительностью к андрогенам (рисунок 6.18).



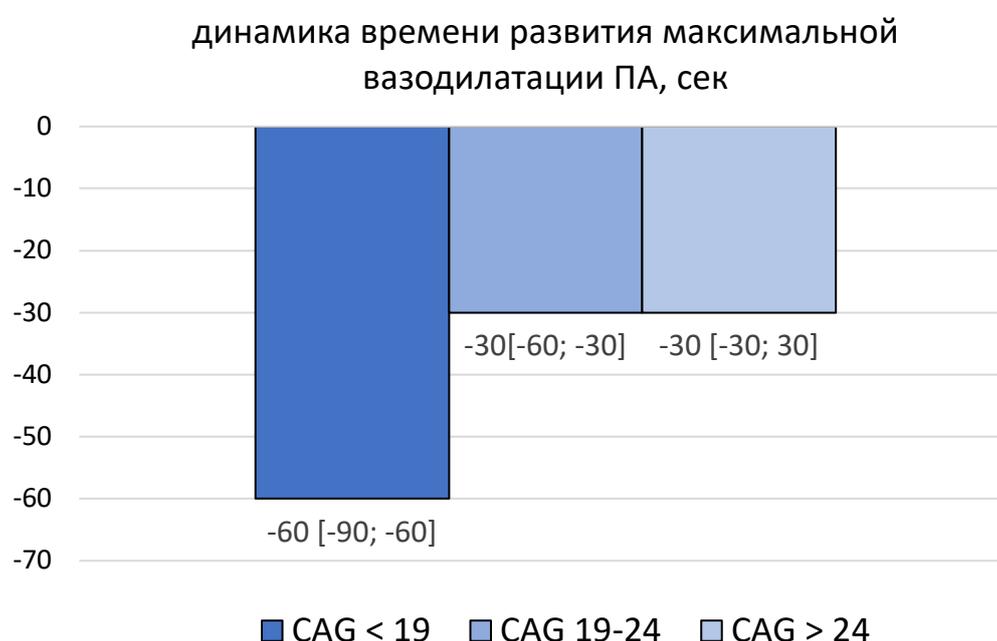
p=0,001

Примечание. Динамика эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.18. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Результаты, полученные при анализе динамики времени развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией на фоне ТЗТ, представлены на рисунке 6.19. У пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR* и высокой чувствительностью рецепторов к андрогенам, вазодилатация ПА наступала вдвое быстрее, чем у остальных больных.

Несмотря на то, что медианы времени развития максимальной вазодилатации ПА не отличались у лиц со средним и большим числом тринуклеотидных повторов, обращает на себя внимание то, что существенно разнятся верхние и нижние квартили данного показателя. Так, у пациентов с длинной цепью *CAG*-повторов гена *AR* интерквартильный размах показателя не только был больше, но и несмотря на проводимую ТЗТ, у ряда больных время развития максимальной вазодилатации даже удлинялось, о чем свидетельствует верхний квартиль показателя.



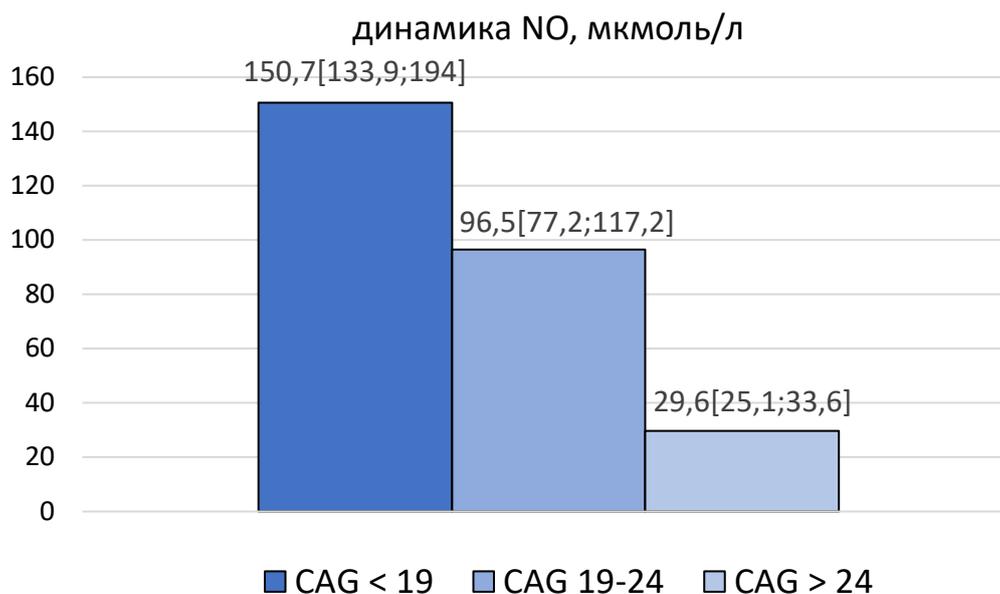
p=0,002

Примечание. Динамика времени развития максимальной вазодилатации плечевой артерии рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.19. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику времени развития максимальной вазодилатации плечевой артерии на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Наиболее интересные данные получены в отношении биохимических маркеров ЭД. Однонаправленными были изменения концентраций NO и

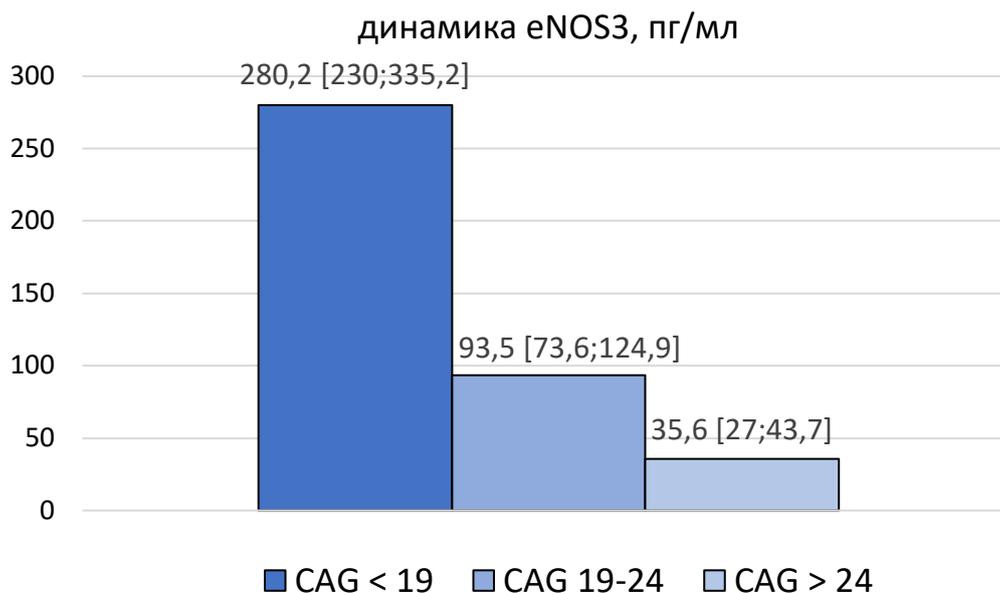
эндотелиальной NO синтазы 3 типа, представленные на рисунках 6.20 и 6.21. Концентрация NO максимально выросла в группе с наибольшей чувствительностью к андрогенам, а именно, числом тринуклеотидных повторов менее 19 – в 1,6 раза по сравнению со средним числом и в 5,1 раза по сравнению с пациентами, имевшими число *CAG*-повторов гена *AR* более 24. Еще более значимой оказалась динамика уровня эндотелиальной NO синтазы 3 типа, которая в группе с высокой чувствительностью к андрогенам изменилась втрое больше по сравнению со средней, и в 8 раз больше по сравнению с низкой чувствительностью рецепторов к андрогенам. Причем, важно напомнить, что концентрации Т во всех группах изменились сопоставимо, что позволяет судить именно о влиянии чувствительности андрогеновых рецепторов на вышеописанные параметры.



$p < 0,001$

Примечание. Динамика оксида азота рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.20. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику уровня оксида азота на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

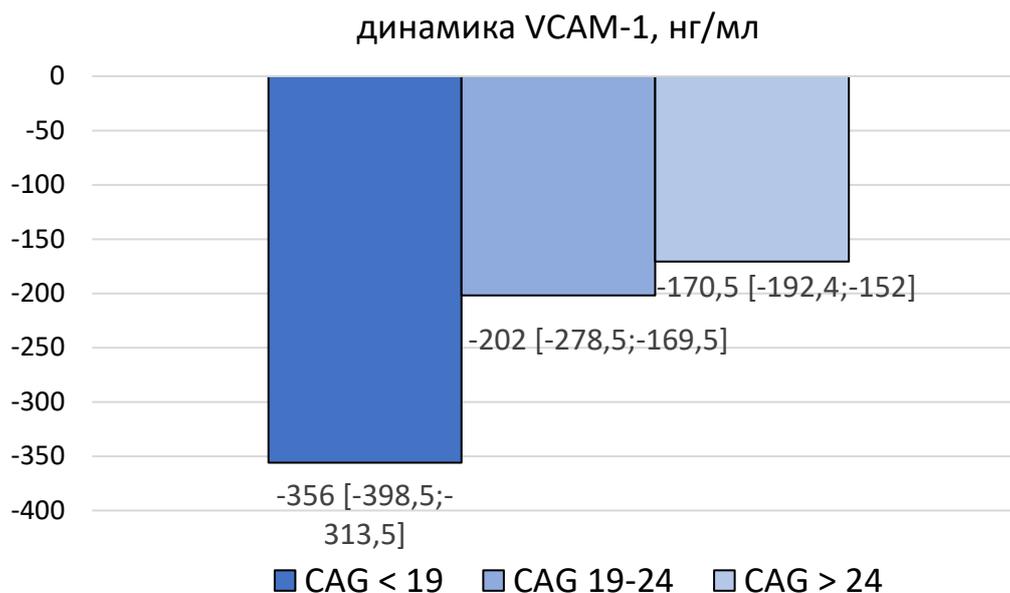


p<0,001

Примечание. Динамика эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела-Уоллиса

Рисунок 6.21. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику содержания эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Синхронно с увеличением синтеза NO, на фоне терапии Т происходило уменьшение содержания молекулы сосудистой адгезии VCAM-1, представленное на рисунке 6.22. Сохранялся и статистически значимый характер влияния числа *CAG*-повторов гена *AR* на выраженность этой динамики (p=0,03). Так, динамическое изменение концентрации VCAM-1 в ходе терапии Т у пациентов с короткой цепью *CAG*-повторов гена *AR* было вдвое больше, чем у больных с длинной цепью тринуклеотидных повторов, имеющих низкую чувствительность тканевых рецепторов к андрогенам.

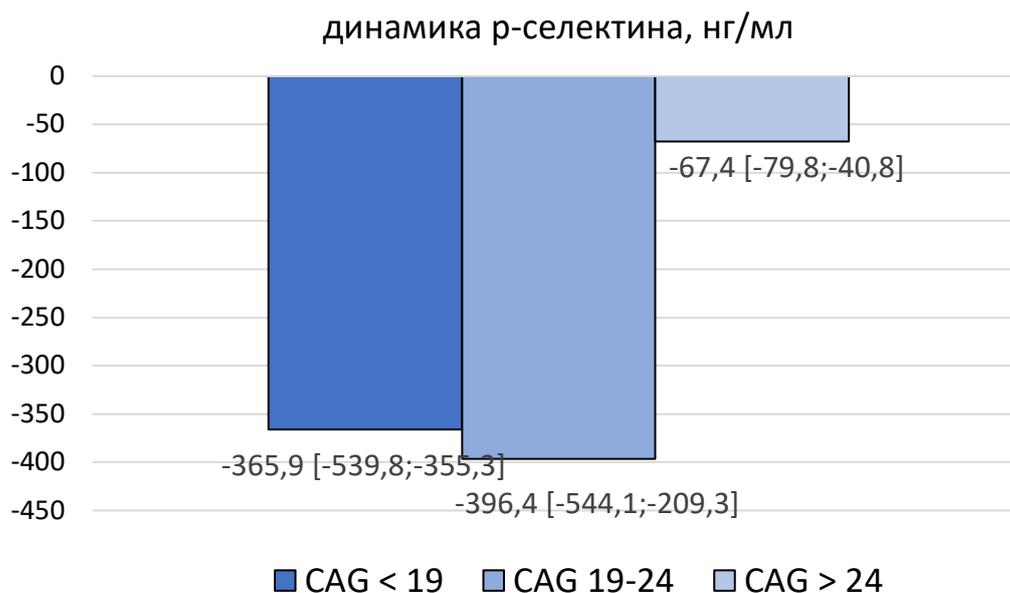


p=0,03

Примечание. Динамика VCAM-1 рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.22. Влияние числа CAG-повторов гена AR на динамику концентрации VCAM-1 на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Наконец, последним из изученных нами маркером дисфункции эндотелия, продемонстрировавшим различие в ответе на ТЗТ в зависимости от полиморфизма гена AR, был р-селектин (рисунок 6.23). Статистический анализ динамики данного показателя по Краскелу-Уоллису дал статистически значимые межгрупповые отличия (p=0,005), однако, на рисунке видно, что динамика р-селектина у пациентов с короткой и средней длиной цепи CAG повторов гена AR между собой отличалась незначительно, но в тоже время она была в 5,3 и в 5,9 раз выраженнее, чем у мужчин с короткой цепью тринуклеотидных повторов.



p=0,005

Примечание. Динамика p-селектина рассчитана как разность показателей после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Рисунок 6.23. Влияние числа *CAG*-повторов гена *AR* на динамику содержания p-селектина на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом

Изменения концентраций прочих изучавшихся маркеров ЭД на фоне терапии Т, а именно: эндотелина, е-селектина, кадгерина, VEGF-A, PAI-1, СРБ, не показали статистически значимой связи с полиморфизмом гена *AR*, а, следовательно, и с чувствительностью тканевых рецепторов к действию андрогенов.

Итак, несмотря на то что в целом все пациенты, получавшие ТЗТ показали статистически значимое уменьшение признаков ЭД, было выявлено существенное влияние длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на выраженность динамики показателей как сосудодвигательной, так и секреторной функций эндотелия. У пациентов, имевших меньшее число *CAG*-повторов гена *AR*, а соответственно и более высокую чувствительность к андрогенам, динамика уровней NO, эндотелиальной синтазы NO 3 типа, VCAM-1 и p-селектина была наибольшей по сравнению с пациентами,

имевшими число *CAG*-повторов гена *AR* больше 19, что сопровождалось максимальной динамикой эндотелий зависимой вазодилатации ПА и времени ее наступления.

В заключение, необходимо отметить, что помимо влияния на антропометрические показатели, углеводный обмен и даже более выраженный положительный эффект на функцию эндотелия, длина полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* играла важную роль и в динамических изменениях данных опросников. Влияние длины полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* на изменение показателей опросников на фоне терапии Т у мужчин показано в таблице 6.11. Наибольшая динамика симптомов андрогенного дефицита, согласно опроснику AMS, по психологической и сексуальной шкалам была выявлена у пациентов с короткой длиной цепи *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как у мужчин со средней и длинной цепью тринуклеотидных повторов значимых отличий не было. В отношении общего балла и балла по соматической шкале опросника AMS, наименьшая динамика была отмечена у пациентов с большим числом *CAG*-повторов гена *AR*, более того, судя по верхнему квартилю, у части больных состояние по соматической шкале на фоне ТЗТ не менялось. Наибольшего улучшения эректильной функции, согласно данным анкеты МИЭФ-5, удалось достичь у мужчин с высокой чувствительностью к андрогенам, обусловленной короткими аллелями *CAG*-повторов гена *AR*, а именно, дельта оценочного балла была вдвое больше, чем у пациентов с числом тринуклеотидных повторов выше 19 ($p=0,043$).

Наибольшее изменение показателей тревожности и депрессии по шкале HADS было выявлено в группе пациентов с короткой длиной *CAG*-повторов гена *AR*, а наименьшая динамика – у больных, имевших длинную цепь тринуклеотидных повторов. Причем, у пациентов с числом *CAG*-повторов гена *AR* более 24, обращают на себя внимание значения верхних квартилей обоих показателей – у ряда больных с низкой чувствительностью к андрогенам тревожность на фоне ТЗТ не изменилась, а депрессия даже

несколько увеличилась. В то же время, среди пациентов с высокой и средней чувствительностью к андрогенам, выраженность и тревожности, и депрессии только уменьшалась. Статистическая значимость межгрупповых различий по критерию Краскела - Уоллиса составила $p=0,019$ для тревожности и $p=0,029$ для депрессии.

Таблица 6.11. Изменение показателей опросников AMS и МИЭФ у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом на фоне ТЗТ в зависимости от числа САГ-повторов гена AR

Показатель	САГ менее 19 повторов	САГ 19-24 повторов	САГ более 24 повторов	p
AMS, общий балл	-8,5[-10,5;-6,5]	-8,0[-10,0;-8,0]	-4,0[-5,0;-4,0]	0,001
AMS, психологическая шкала, баллы	-3,0[-4,0;-2,0]	-2,0[-3,0;-1,0]	-2,0[-1,0;-1,0]	0,045
AMS, соматическая шкала, баллы	-2,0[-2,0;-1,0]	-3,0[-5,5;-1,5]	-1,0[-1,0; 0]	0,004
AMS, сексуальная шкала, баллы	-4,0[-5,0;-3,0]	-2,0[-4,5;-1,0]	-2,0[-3,0;-1,0]	0,048
МИЭФ, баллы	4,0[4,0;5,0]	2,0[2,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	0,043
HADS, тревожность, баллы	-4,5[-6,0;-2,5]	-3,0[-5,0;-1,0]	-1,0[-1,0; 0]	0,019
HADS, депрессия, баллы	-6,5[-9,0;-3,0]	-3,0[-5,0;-2,0]	-0,5[-2,0;1,0]	0,029

Примечание. Динамика показателей рассчитана как их разность после и до терапии. Статистический анализ межгрупповых различий проведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела- Уоллиса

Таким образом, можно заключить, что уменьшение клинических симптомов андрогенного дефицита, эректильной дисфункции, а также тревожности и депрессии на фоне терапии Т у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом, опосредовано через чувствительность тканевых рецепторов к действию андрогенов, определяемую длиной полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR*.

РЕЗЮМЕ

Чувствительность андрогеновых рецепторов к Т в большей мере влияет на функцию эндотелия, нежели на метаболические процессы. Выявлены положительные связи длины *CAG*-повторов гена *AR* с концентрациями ОХС, ЛПОНП и ИА, тогда как связей с показателями углеводного обмена не найдено.

Уменьшение чувствительности рецепторов к андрогенам, ассоциированное с увеличением длины цепи *CAG*-повторов гена *AR*, сопровождается нарастанием распространенности ЭД у мужчин, что связано с увеличением секреции биохимических маркеров ЭД и ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия.

У пациентов с короткой длиной цепи *CAG*-повторов гена *AR* эндотелий зависимая вазодилатация ПА более выражена и наступает быстрее, чем у мужчин со средней и длинной цепью тринуклеотидных повторов. Следовательно, помимо пространственных характеристик, а именно артериальной вазореактивности, чувствительность андрогеновых рецепторов обуславливает и временные характеристики – время развития эндотелий зависимой вазодилатации.

При сопоставимых уровнях общего и свободного Т, продукция NO эндотелием значительно выше у мужчин с числом *CAG*-повторов гена *AR* менее 19, характерного для высокой чувствительности андрогенового рецептора. Концентрации р-селектина, резистина, молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, остеопротегерина максимальна у пациентов с большим числом

CAG-повторов гена *AR* и минимальна – у пациентов с малым числом тринуклеотидных повторов.

Влияние полиморфизма длины *CAG*-повторов гена *AR* на артериальную вазореактивность и время развития максимальной вазодилатации ПА статистически значимо с учетом коррекции по общему Т, HbA1c, уровням систолического и диастолического АД, ИМТ, что свидетельствует о самостоятельном влиянии чувствительности рецепторов к андрогенам на показатели сосудодвигательной функции эндотелия.

Авторская модель логистической регрессии позволяет прогнозировать риск развития ЭД в зависимости от уровня общего Т и числа *CAG*-повторов гена *AR*.

Висцеральное ожирение и уровень HbA1c на фоне ТЗТ уменьшаются более выражено у мужчин с высокой чувствительностью андрогеновых рецепторов. Изменения других показателей углеводного и липидного обменов при терапии Т, не имеют связи с длиной полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR*.

Концентрации NO, эндотелиальной NO синтазы 3 типа, адипонектина на фоне терапии Т максимально вырастают у мужчин с числом тринуклеотидных повторов менее 19 и минимально – у пациентов, имеющих число тринуклеотидных повторов более 24. На фоне ТЗТ наиболее значимое снижение уровней резистина, VCAM-1, р-селектина достигается у пациентов, имеющих малую длину цепи *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как большая длина повторов ассоциируется с самым минимальным снижением показателя.

Улучшение сосудодвигательной функции эндотелия на фоне терапии Т имеет выраженную связь с длиной полиморфизма *CAG*-повторов гена рецептора андрогенов по показателям эндотелий зависимой вазодилатации ПА и времени ее развития в ходе теста с реактивной гиперемией, позитивная динамика которых наиболее выражена у пациентов с высокой

чувствительностью рецепторов к андрогенам, чем у больных со средней и низкой чувствительностью к андрогенам.

ТЗТ способствует уменьшению симптомов андрогенного дефицита, однако более выраженная динамика психологического и сексуального компонентов опросника AMS, имеет место у пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR*. Наибольшее снижение тревожности и депрессии на фоне терапии Т отмечается у пациентов с малым числом *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как минимальная динамика – у больных с числом тринуклеотидных повторов более 24.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2Т повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2-4 раза, что делает его важнейшим и независимым фактором риска. Неуклонный рост числа больных СД2Т, его поздняя диагностика и наличие на момент выявления диабета по крайней мере одного кардиоваскулярного заболевания, ставит вопрос о необходимости эффективного многофакторного управления диабетом с целью уменьшения сердечно-сосудистых рисков. В то же время, висцеральное ожирение и СД2Т у мужчин ассоциированы с дефицитом Т, усугубляющим нарушения углеводного обмена и метаболические расстройства. Несмотря на появление в последние годы публикаций, посвященных изучению функционального гипогонадизма, его сочетание с СД2Т остается малоизученным, а данные о влиянии дефицита Т на сердечно-сосудистую систему крайне противоречивы и дискуссионны. Именно поэтому дефицит Т был нами выбран для изучения как модель метаболического нездоровья при СД2Т у мужчин.

На этапе планирования работы отсутствовали данные о распространенности дефицита Т в популяции российских мужчин, что послужило поводом проведения ретроспективного исследования, в ходе которого было определено, что среди обследованных мужчин с СД2Т, гипогонадизм был диагностирован в 44,6%. В 2019 году были опубликованы данные о распространенности гипогонадизма среди мужчин с СД2Т в России, которая составила 33,7% [24]. По условиям протокола, в исследование DESTINY включали пациентов с уровнем HbA1c < 8%, что и объясняет выявленные отличия. Целью ограничения включения пациентов в данное исследование по значению HbA1c являлось исключение влияния декомпенсации углеводного обмена на продукцию эндогенного Т, поскольку известна его обратимость при эффективной терапии СД2Т и снижении глюкозотоксичности [1, 27]. Однако cut-off для HbA1c в данном исследовании был выбран эмпирически, согласно рекомендациям Российской ассоциации

эндокринологов по его наибольшему целевому уровню [2]. На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о том, какой именно уровень HbA1c является критическим для нарушения секреции клетками Лейдига Т. В связи с этим, для определения порогового уровня HbA1c, впервые был проведен ROC-анализ, продемонстрировавший, что повышение уровня HbA1c более 10% повышает риск развития гипогонадизма у больных СД2Т в 1,6 раза с наибольшей чувствительностью и специфичностью. Эта статистическая находка имеет важное практическое значение, поскольку позволяет расширить и уточнить диагностические критерии гипогонадизма у мужчин с СД2Т. А именно, целесообразно проводить оценку уровня общего Т у мужчин с СД2Т при значениях уровня HbA1c менее 10%, в противном случае – необходимо достичь компенсации углеводного обмена, после чего повторно определить содержание Т. Более того, нами была разработана математическая формула, позволяющая рассчитать риск развития гипогонадизма у мужчины с СД2Т на основании информации об уровне HbA1c, что также имеет важное прикладное значение в клинической практике.

Кроме того, нами было установлено, что дефицит Т у мужчин с СД2Т оказывает статистически значимое влияние на уровень HbA1c – снижение концентрации как общего, так и свободного Т, приводит к увеличению его уровня. Эти данные совпадают с результатами ряда зарубежных исследований [42, 253, 258], что позволяет заключить о том, что дефицит Т ухудшает показатели углеводного обмена, способствуя декомпенсации СД и прогрессии его осложнений. Как обсуждалось ранее, результаты исследований о влиянии дефицита Т на показатели липидного обмена существенно отличаются. Нами было установлено, что дефицит Т у мужчин с СД2Т вызывает ухудшение липидного спектра крови: увеличение концентраций ОХС, ЛПНП, ТГ, ЛПОНП и ИА, что, в целом, сопоставимо с данными большинства исследователей [50, 116, 251, 256]. Однако, уровень ЛПВП у мужчин с гипо-

и нормотестостеронемией значимо не отличался, что расходится с данными, полученными в исследовании Singh R. [233].

Безусловно, важны данные, полученные нами при антропометрическом и клиническом исследовании. Было установлено, что больные с дефицитом Т имеют более выраженную степень висцерального ожирения по сравнению с эугонадными пациентами – были найдены статистически значимые отличия в массе тела, ИМТ, ОТ и ОБ по сравнению с эугонадными пациентами. При этом, для мужчин, имеющих дефицит Т, были характерны более выраженные степени тяжести ожирения, чем у пациентов с нормальным уровнем Т. Это подтверждает данные, полученные в других исследованиях [24, 25, 107, 141]. Важность этих данных обусловлена тем, что именно висцеральное ожирение является базовым механизмом развития СД2Т и дефицита Т и связующим звеном между ними.

Кроме того, заслуживают внимания результаты, полученные в отношении артериального давления, а именно – у пациентов с дефицитом Т были выявлены статистически значимо более высокие уровни САД и ДАД по сравнению с эугонадными больными. Это подтверждает данные других исследований о связи артериальной гипертензии и концентрации эндогенного Т [133, 182, 202]. Однако, в отличие от других работ, нами был проведен ковариантный анализ, позволивший исключить влияние различия в выраженности ожирения на уровни САД и ДАД в группах. Проведенный анализ позволил заключить, что влияние дефицита Т как на САД, так и на ДАД статистически значимо с учетом коррекции по ИМТ и имеет самостоятельное значение.

Анализ литературных данных показал, что в современной литературе, несмотря на исследовательский интерес к изучению проблемы дефицита Т, в том числе и у больных с СД2Т, большинство работ посвящены его связи с макрососудистыми осложнениями диабета, тогда как лишь единичные исследования затрагивают вопросы специфических микрососудистых

поражений. В связи с этим нами был проведен сравнительный анализ частоты и структуры диабетических осложнений. Важно отметить, что длительность анамнеза СД2Т и уровни HbA1c в группах на данном этапе исследования были сопоставимы. Установлено, что у мужчин с гипогонадизмом диабетическая ретинопатия встречается вдвое чаще и протекает в более тяжелой степени по сравнению с эугонадными пациентами. Ранее была опубликована работа об отсутствии влияния уровня Т на тяжесть ретинопатии у больных СД 1 типа [111]. Однако, данное исследование было проведено на молодых больных СД 1 типа с нормальным уровнем Т, что и объясняет различия в полученных данных с нашим исследованием, в которое входили пожилые пациенты с СД2Т, на момент диагностики которого большинство больных уже имеет микрососудистые осложнения. Исследования, посвященные диабетической нефропатии у больных СД2Т и гипогонадизмом ограничены лишь работами, связанными с нарушением метаболизма Т на фоне терминальной стадии почечной недостаточности и гемодиализа [67, 82]. Нами же было установлено, что диабетическая нефропатия выявляется в 1,6 раз чаще у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом по сравнению с эугонадными пациентами, для которых более характерны ее легкие формы. Внимание исследователей в плане изучения диабетической полинейропатии в большей мере было посвящено автономной полинейропатии и ее проявлениям при эректильной дисфункции [144, 183], тогда как периферическая сенсомоторная полинейропатия у больных с дефицитом Т остается практически неизученной. Имеются лишь единичные данные о положительном влиянии метаболитов Т в экспериментальной модели и протективном действии андрогенов на диабетическую энцефалопатию и полинейропатию [97, 209]. Нами было установлено, что диабетическая полинейропатия встречается у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом в 1,3 раза чаще и протекает в более тяжелой форме по сравнению с таковыми без гипогонадизма. Нужно отметить, что степень выраженности диабетической ангиопатии нижних конечностей и ишемической болезни сердца в нашем исследовании не зависели от наличия

гипогонадизма у мужчин с СД2Т. Зарубежными исследователями были получены данные о связи дефицита Т с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом [146]. Однако данное исследование, в отличие от нашего, проводилось на пациентах без нарушений углеводного обмена, для которых, как известно, не характерна безболевая форма ишемической болезни сердца. Поскольку на данном этапе исследования нами проводился ретроспективный анализ, была доступна лишь информация из медицинской документации пациентов, специальное обследование которых, для выявления безболевых форм ишемии миокарда, у большинства больных не проводилось. Это не позволяет сделать вывод о меньшем влиянии гипогонадизма у мужчин с СД2Т на макрососудистые осложнения и требует проведения специально спланированных проспективных исследований.

Итак, можно заключить, что дефицит Т способствует увеличению частоты и тяжести микрососудистых осложнений диабета. Среди прочих коморбидных заболеваний дефицит Т у мужчин с СД2Т ассоциирован с неалкогольной жировой болезнью печени, хроническим панкреатитом, остеохондрозом позвоночника, хроническим простатитом и аденомой простаты. Кроме того, была выявлена тесная связь уровня Т и числа компонентов метаболического синдрома – их число было больше у пациентов с дефицитом Т по сравнению с эугонадными мужчинами. Это подтверждает данные Vlaya R., полученные в исследовании на мужчинах без СД [54].

Важным отличием групп пациентов на 1 и 2 этапах нашего исследования является то, что в проспективном исследовании они были сопоставимы по выраженности ожирения, что позволило исключить его влияние на изучаемые параметры. Несмотря на это, сохранялись закономерности, показанные выше - уровни САД и ДАД были выше на 4 мм рт.ст., а показатели липидного спектра крови – хуже у гипогонадных пациентов с СД2Т, чем у таковых с нормальным уровнем Т. Индекс LAP, являющийся интегральным показателем метаболического риска был в 1,5 раза выше у мужчин с гипогонадизмом по

сравнению с пациентами без такового. Это подтверждает результаты ковариантного анализа и подчеркивает самостоятельное значение гипогонадизма во влиянии на гемодинамические параметры и липидный обмен. При проведении углубленного анализа углеводного обмена было установлено, что наличие у мужчин с СД2Т гипогонадизма сопровождалось увеличением выраженности гиперинсулинемии на 27,6% и инсулинорезистентности, определявшейся по индексу НОМА, в 1,3 раза при сопоставимых показателях гликемии и HbA1c. Данный факт демонстрирует, что дефицит Т является независимым фактором развития и усугубления инсулинорезистентности у мужчин с СД2Т, что с одной стороны затрудняет компенсацию углеводного обмена, а с другой – является центральным событием патогенеза коморбидных заболеваний.

Интерес представляют данные, полученные в отношении функции жировой ткани, являющейся триггером инсулинорезистентности. Установлено, что гипогонадизм у мужчин с СД2Т способствует нарушению функции жировой ткани: увеличению концентраций лептина на 18,4% и резистина в 2 раза, наряду с уменьшением уровней адипонектина в 1,7 раз по сравнению с эугонадными пациентами. Столь существенные отличия уровней адипокинов при сопоставимой выраженности висцерального ожирения подчеркивают значимость роли дефицита Т в формировании дисфункции жировой ткани. С одной стороны, лептин, резистин и адипонектин контролируют экспрессию генов, отвечающих за стероидогенез в клетках Лейдига, подавляя продукцию Т и усугубляя его дефицит [210]. То есть, даже при равном объеме висцерального жира, пациент, имеющий дефицит Т, за счет более выраженной дисфункции жировой ткани, будет иметь худший прогноз по восстановлению продукции Т, по сравнению с эугонадным пациентом. Более того, становится понятной большая выраженность инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у мужчин с дефицитом Т с сопоставимыми антропометрическими данными – ее можно объяснить гиперпродукцией лептина и резистина на фоне

гипоадипонектинемии [3, 130, 155]. С другой стороны, нельзя забывать о действии адипокинов на сердечно-сосудистую систему - стимуляцию ими оксидативного стресса, тромбообразования, воспаления и нарушение функции эндотелия [11, 41, 137, 171, 191].

В связи с этим, особый интерес представляют данные о состоянии и функции эндотелия в условиях дефицита Т. Дисфункция эндотелия, определенная при помощи ультразвукового исследования, у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом встречалась в 1,7 раза чаще, что сопровождалось повышением толщины КИМ сонных артерий на 10% по сравнению с эугонадными пациентами. То есть, на фоне дефицита Т очевидно не только снижение сосудодвигательной функции эндотелия, но и структурные изменения средней оболочки сонной артерии, ассоциированные с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Ранее была показана коррелятивная связь уровня Т с числом компонентов метаболического синдрома и толщиной КИМ у пациентов без СД [148]. Однако выявленные закономерности имеют особое значение для пациентов с СД2Т и высоким кардиоваскулярным риском. Детальное рассмотрение сосудодвигательной функции эндотелия привело к заключению, что гипогонадизм способствует снижению ЭЗВД на 29,8% наряду с некоторым увеличением линейной скорости кровотока. Но особую важность имеют данные о временных характеристиках вазодилатации. Впервые было установлено, что дефицит Т замедляет время развития эндотелий зависимой вазодилатации. Объяснение этого феномена нужно искать в особенностях секреторной функции эндотелия. Молекулярные основы регуляции функции эндотелия обусловлены секрецией биохимических маркеров ЭД.

Так, было определено, что гипогонадизм ассоциирован со снижением содержания мощнейшего вазодилататора NO в 1,6 раз, наряду с уменьшением концентрации eNOS3 в 1,5 раза по сравнению с эугонадными пациентами. При этом, концентрации антагонистичной молекулы – вазоконстриктора

эндотелина, значимо между группами не различались. Вероятно, замедление и ослабление ЭЗВД у больных с гипогонадизмом связаны именно со значимым ухудшением вазодилататорных механизмов ЭД, но не с усилением вазоконстрикции. Известно, что хроническая гипергликемия при СД2Т снижает продукцию и биодоступность NO [228]. Также недавно было описано снижение концентрации NO, наряду со снижением репаративных возможностей эндотелия у лиц с гипогонадизмом [122], однако его связь с замедлением ЭЗВД показана впервые. То есть, можно считать, что дефицит Т в значительной степени усугубляет нарушение продукции NO, вызываемое глюкозотоксичностью.

Не меньший интерес представляют данные, полученные в отношении адгезивных свойств эндотелия. Было установлено, что у мужчин с гипогонадизмом повышены концентрации VCAM-1 на 32,5%, ICAM-1 – на 43,5%, р-селектина – на 19,3%, а кадгерина - в 6 раз по сравнению с пациентами с нормотестостеронемией. Экспрессия данных молекул адгезии, не синтезирующихся в нормальных условиях, является отражением активации эндотелия, возникающей на фоне хронической гипергликемии и глюкозотоксичности и усугубляемой дефицитом Т. Повышение адгезивности эндотелия способствует атерогенезу и прогрессии микро- и макрососудистых осложнений диабета, что особенно актуально у мужчин с СД2Т в сочетании с гипогонадизмом.

Исследование фактора тромбогенности сосудистой стенки PAI-1, имеющим протромбогенные и антифибринолитические свойства, не выявило статистически значимых различий между группами. Однако ослабление протективного антитромбогенного действия NO у лиц с гипогонадизмом может повышать тромбообразование, приводящее к сосудистым катастрофам.

Наконец, было выявлено, что гипогонадизм ассоциирован с повышением концентрации СРБ в 1,9 раз, по сравнению с нормогонадными пациентами. Нужно отметить, что он запускает апоптоз эндотелиоцитов и

блокирует дифференцировку эндотелиальных прогениторных клеток, создавая условия для прогрессии ЭД, а следовательно, и сосудистых осложнений СД2Т, являясь независимым фактором сердечно-сосудистого риска [30, 34, 48, 129].

Таким образом, можно утверждать, что дефицит Т приводит к эндотелиальной дисфункции за счет ослабления синтеза вазодилататоров, усиления адгезивности сосудистой стенки, а также повышения продукции СРБ, что в совокупности увеличивает сердечно-сосудистые риски у мужчин с СД2Т.

Исследованные молекулы оказались в разной степени ассоциированы с общепризнанным показателем ЭЗВД, определяемым по результатам инструментального исследования. Нужно понимать, что проведение теста реактивной гиперемии сопряжено с необходимостью наличия аппарата ультразвуковой диагностики и большой продолжительностью выполнения исследования, что делает актуальным поиск альтернативных диагностических методик ЭД.

В связи с этим, был проведен ROC-анализ, который выявил самостоятельную диагностическую значимость протеомных маркеров ЭД: оксида азота, ICAM-1 и СРБ. Однако, столь тесная связь между содержанием адипокинов и функцией эндотелия, послужила поводом для проведения ROC-анализа и в отношении гормонов жировой ткани. Была установлена высокая самостоятельная диагностическая значимость резистина для верификации дисфункции эндотелия. Известно, что гормон жировой ткани резистин, снижает экспрессию eNOS3 и синтез NO, а также усиливает экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 на поверхности эндотелиоцитов, что способствует усугублению ЭД [41, 124, 160, 191]. Таким образом, можно считать, что резистин является недостающим звеном, патогенетически связывающим дисфункцию жировой ткани и эндотелия у мужчин с гипогонадизмом.

Итак, нами были определены диагностические точки разделения для четырех биохимических маркеров ЭД, имеющих самостоятельное диагностическое значение:

- NO - 97,3 мкмоль/л (отношение шансов риска ЭД составило 3,72);
- ICAM-1 - 309,4 нг/мл (отношение шансов риска ЭД 3,76);
- СРБ– 6,25 мг/л (отношение шансов риска ЭД составило 1,87);
- Резистин - 6,32 нг/мл (отношение шансов риска ЭД 6,97).

Лабораторная оценка любого из данных маркеров ЭД может быть использована в клинической практике как альтернатива традиционному ультразвуковому исследованию с проведением пробы реактивной гиперемии.

Хорошо известно, что дисфункция эндотелия является стартовым и ключевым патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабетических осложнений еще на доклинической стадии [87, 196, 214, 243]. Однако возникают вопросы – при каком уровне эндогенного сывороточного Т развивается ЭД и может ли быть использован общепринятый для диагностики гипогонадизма уровень общего Т 12,1 нмоль/л когда речь идет о пациентах с СД2Т? Для ответа на эти вопросы нами было проведено определение точки разделения по уровню Т, которая показывает, начиная с какой концентрации сывороточного Т у мужчины с СД2Т увеличивается риск ЭД. Оказалось, что дисфункция эндотелия у мужчин с СД2Т начинает прогрессировать уже при низконормальном уровне общего Т - 15,6 нмоль/л, что обуславливает целесообразность лабораторной и инструментальной диагностики ЭД при достижении данного порогового значения с целью профилактики развития сосудистых осложнений диабета даже при отсутствии клинической симптоматики кардиоваскулярных заболеваний. Полученные нами данные раскрывают молекулярные механизмы и ключевые сигнальные пути действия дефицита Т на сердечно-сосудистую систему мужчин с СД2Т,

что дает новые возможности для управления метаболическим здоровьем данной категории больных.

Вышеописанные результаты обусловили выбор гипогонадизма как терапевтической мишени для дополнения многофакторной терапии СД2Т у мужчин с целью уменьшения метаболических и сердечно-сосудистых рисков. Логичным продолжением исследования была попытка устранения дефицита Т при помощи заместительной терапии с оценкой динамики метаболизма и функции эндотелия. Для этого из обследованных пациентов были отобраны мужчины с СД2Т и гипогонадизмом, которые были рандомизированы в 2 группы: А - пациенты, которым была назначена трансдермальная ТЗТ и В - группа контроля.

Интерес представляют данные, полученные в отношении изменения клинического профиля пациентов при использовании ТЗТ. Безусловно, первые изменения были выявлены в плане симптомов андрогенного дефицита – не только общего балла по опроснику AMS, но и динамика по всем шкалам. Так, пациенты, получавшие ТЗТ, имели в конце лечения абсолютные величины баллов по психологической шкале - в 1,8 раз ниже, сексуальной шкале – 1,6 раз, а соматической шкале – 1,2 раза ниже по сравнению с группой контроля. Кроме того, терапия Т приводила к полному исчезновению у больных тяжелой формы эректильной дисфункции, уменьшению доли пациентов со значительной и умеренной эректильной дисфункцией, наряду с увеличением числа мужчин, не имевших нарушений эрекции.

Вместе с тем, было установлено, что терапия Т способствует не только закономерному уменьшению симптомов андрогенного дефицита и тяжести эректильной дисфункции, но и ослаблению симптомов СД, согласно опроснику DSC, уменьшению выраженности тревожности в 1,8 раза, а депрессии – вдвое, а также значительному улучшению качества жизни пациентов, то есть, очевидно, что ТЗТ является клинически эффективной. Ранее было показано уменьшение симптомов диабета и качества жизни

пациентов с СД2Т лишь при применении гипогликемических препаратов, что подчеркивает важность патогенетической коррекции механизмов, лежащих в основе возникновения и декомпенсации диабета [113, 206, 236, 257].

Кроме того, обращало на себя внимание уменьшение выраженности ожирения в группе ТЗТ, а именно, показателей массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ, что сопровождалось улучшением гемодинамических показателей - уровней САД и ДАД. Снижение массы тела в терапевтической группе произошло на 4 [-5; -2] кг, ОТ – на 4 [-6; -2] см, тогда как ОБ уменьшалась в меньшей степени, что свидетельствует о большем влиянии терапии Т именно на висцеральный жир, являющийся наиболее метаболически активным.

Важнейшими для пациентов с СД2Т были положительные изменения в углеводном обмене. Так, на фоне ТЗТ при неизменной сахароснижающей терапии, происходило уменьшение гликемии натощак, уровня HbA1c на -0,6 [-1,2; -0,1] %, гиперинсулинемии на 40%, а инсулинорезистентности в 2 раза. Это способствовало достижению индивидуальных целевых уровней HbA1c у 82,2% пациентов без интенсификации гипогликемической терапии. Хорошо известно, что именно инсулинорезистентность является краеугольным камнем кардиометаболических нарушений, а уменьшение ее вдвое не всегда дают даже гипогликемические препараты. Это подчеркивает значимость восстановления уровня Т при гипогонадизме как фундамента метаболического здоровья мужчины.

Обращает на себя внимание то, что отсутствие замещения дефицита Т у мужчин с СД2Т приводило к постепенному нарастанию ожирения, а также усугублению нарушений углеводного обмена. Кроме того, ТЗТ приводила к положительному влиянию на липидный обмен: снижению уровней ОХС, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, индекса атерогенности, чего не происходило в группе контроля, что доказывает необходимость проведения терапии Т всем пациентам с гипогонадизмом, не имеющим противопоказаний.

Также на фоне ТЗТ было получено увеличение СКФ, тогда как отсутствие коррекции андрогенного дефицита в группе контроля ухудшало функцию почек через 9 месяцев наблюдения, что дает основание предположить, что терапия Т, улучшая клубочковую фильтрацию, потенциально может уменьшать степень выраженности диабетической нефропатии.

Важное значение имеют результаты, полученные в отношении секреторной активности жировой ткани. Терапия Т способствовала уменьшению ее дисфункции, а именно: снижению концентраций лептина на 37,2%, резистина в 1,4 раза, а также статистически значимому увеличению содержания адипонектина в 1,5 раза. В современной литературе проводится поиск новых экспериментальных лекарственных препаратов, повышающих уровень адипонектина – мощнейшего протективного адипокина [147, 153]. Поскольку гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия ассоциированы с развитием сосудистых осложнений диабета и ЭД, можно предположить, что увеличение концентрации адипонектина наряду со значительным снижением содержания резистина и лептина на фоне ТЗТ, будут способствовать стабилизации или регрессу микро- и макроангиопатий [3, 11, 40]. Трудно переоценить терапевтический потенциал ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом, поскольку устранение дисфункции жировой ткани является ключом к решению проблемы кардиоваскулярных рисков [9].

При инструментальном исследовании было выявлено, что ТЗТ приводит к статистически значимому снижению толщины КИМ сонных артерий, эндотелий зависимой вазодилатации ПА и линейной скорости кровотока ПА в ходе теста реактивной гиперемии. Впервые было установлено, что проведение терапии Т обуславливает сокращение времени развития максимальной вазодилатации вдвое. Это означает, что терапия Т у мужчин с гипогонадизмом и СД2Т делает вазодилатацию более выраженной и быстрой, улучшая не только пространственные, но и временные характеристики ЭЗВД. На

сегодняшний день у больных СД доказано положительное влияние на артериальную вазореактивность нескольких групп препаратов, в первую очередь, гиполипидемических, особенно фибратов, а также статинов в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция [101, 115, 117]. В современной литературе имеются лишь единичные работы о влиянии ТЗТ на артериальную вазореактивность. Например, в исследовании на молодых пациентах с гипогонадизмом назначение Т не привело к изменению ультразвуковых характеристик ЭЗВД, но нужно отметить, что число наблюдений было крайне ограниченным (8 человек), а срок наблюдения краток (6 месяцев) [53]. Тогда как острое введение больших доз Т приводило к улучшению артериальной вазореактивности [190]. Аналогичные результаты были получены в недавнем мета-анализе 6 небольших исследований на пациентах с гипогонадизмом без СД, который не выявил положительного влияния на артериальную вазореактивность длительного назначения малых доз Т, тогда как большие дозы – улучшали ЭЗВД [221]. Однако, получены данные об ухудшении ЭЗВД у мужчин с раком простаты, получавших антиандрогенную терапию [98]. Безусловно, данные результаты нельзя экстраполировать на популяцию пожилых пациентов с СД2Т, имеющих сочетанное влияние поражающих эндотелий механизмов – хронической глюкозо- и липотоксичности, дефицита Т и оксидативного стресса, тем более, что им не показаны высокие дозы Т. Поэтому полученные нами данные особо важны – воздействуя на дефицит Т у мужчин с СД2Т, возможно повлиять на весь комплекс патогенетических факторов ЭД и, тем самым значительно улучшить функцию эндотелия, причем в более широком смысле, чем было известно ранее. Нам представляется, что скорость развития вазодилатации является не менее важным показателем функции эндотелия, чем артериальная вазореактивность.

Но каковы биохимические механизмы, отвечающие за улучшение сосудодвигательной функции эндотелия?

Во-первых, нужно отметить, что ТЗТ способствовала увеличению концентраций NO в 2,3, а eNOS3 - в 1,9 раза, тогда как существование некомпенсированного дефицита T приводило к статистически значимому снижению уровня NO, что свидетельствует об эндотелиопротективном действии T. Во-вторых, в группе терапии T было отмечено снижение эндотелина в 2,6 раза. То есть, T способствовал не только вазодилатации, но и значительно снижал вазоконстрикторные стимулы.

Кроме того, терапия T оказывала положительное влияние на адгезивность эндотелия – содержание молекулы адгезии ICAM-1 уменьшилось на треть, кадгерина в 2,4 раза, а p-селектина – в 4,7 раза по сравнению с исходными, причем в группе контроля было отмечено повышение уровня ICAM-1. Это свидетельствует об ослаблении адгезивности эндотелия сосудистой стенки на фоне терапии T, и напротив, ее нарастании у пациентов с гипогонадизмом без коррекции дефицита T. Как известно, усиление продукции сывороточных молекул адгезии и их экспрессия на поверхности эндотелия вызывают адгезию лейкоцитов и субэндотелиальное проникновение липопротеидов, что является стартовым этапом атерогенеза [33, 154]. Поэтому столь важно получить снижение экспрессии молекул адгезии, позволяющее приостановить формирование атеросклеротической бляшки, в особенности у пациентов с СД2Т. Причем, как обсуждалось ранее, гормон жировой ткани резистин стимулирует продукцию молекул адгезии эндотелиоцитами и активирует эндотелий [11, 41, 191], поэтому снижение его концентрации на фоне терапии T может являться одним из механизмов, реализующих уменьшение адгезивности сосудистой стенки.

В меньшей степени ТЗТ влияла на тромбогенные свойства эндотелия – в группе терапии PAI-1 не изменялся, однако отсутствие терапии T приводило к его статистически значимому росту. Не изменился на фоне терапии T и уровень VEGF-A. Таким образом, можно заключить, что терапия T у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом улучшает функцию эндотелия, в основном, за счет

устранения дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилататорных механизмов, увеличения защитного действия NO, а также значительного снижения адгезивности эндотелиоцитов, тогда как на факторы тромбогенности и роста эндотелия она практически не влияет.

Однако уменьшение выраженности ЭД на фоне ТЗТ было связано не только с улучшением секреторной функции самого эндотелия, но также и со снижением продукции молекул, его повреждающих. Так, было показано снижение концентрации остеопротегерина на 17,4%, а СРБ - в 3,6 раза. Учитывая то, что СРБ назван интегральным показателем сердечно-сосудистого риска, представляется важным столь значимое его снижение на фоне терапии Т у мужчин с гипогонадизмом. В исследованиях *in vitro* было показано, что СРБ через дефицит NO способствует выбросу эндотелиальных циркулирующих клеток и эндотелиальных микрочастиц, свидетельствующих о повреждении эндотелия [81]. Синтезируемый гепатоцитами, СРБ остро реагирует на активацию клеток эндотелия, усиливая их апоптоз и блокируя дифференцировку эндотелиальных прогениторных клеток [30]. Имеются данные о связи повышения уровня СРБ с инсулинорезистентностью независимо от висцерального ожирения [66, 161]. Возможно, вызываемое Т, снижение продукции СРБ гепатоцитами сопряжено с уменьшением печеночной инсулинорезистентности, описанной выше, но очевидна патогенетическая связь этих событий с улучшением функции эндотелия. Можно заключить, что совокупность динамических изменений секреторной активности эндотелия на фоне терапии Т у мужчин с гипогонадизмом будет приводить к предотвращению прогрессии сосудистых осложнений СД, поскольку известно, что их уровни ассоциированы с риском микро- и макроангиопатий [48, 80, 129].

Безусловно, синхронное уменьшение висцерального ожирения и улучшение функции эндотелия на фоне ТЗТ требовало выяснения первопричины положительной динамики показателей ЭД. Но многомерный

дисперсионный анализ MANOVA, позволяющий оценить эффекты влияния нескольких факторов на совокупность переменных, доказал ведущую роль именно ликвидации дефицита Т, а не снижения массы тела, ИМТ, ОТ в снижении концентраций маркеров воспаления и нормализации уровня NO.

Заслуживает внимания тот факт, что достоверное уменьшение выраженности висцерального ожирения и улучшение контроля углеводного и липидного обменов на фоне ТЗТ происходило лишь через 6 месяцев терапии, тогда как уменьшение дисфункции жировой ткани и эндотелия были зарегистрированы уже с третьего месяца терапии. То есть устранение дисфункций жировой ткани и эндотелия являются патогенетической базой для изменений клинического профиля пациентов и гемодинамических параметров, в частности, стабилизации течения артериальной гипертензии.

Нужно подчеркнуть, что терапия Т у мужчин с СД2Т и гипогонадизмом является безопасной, поскольку ни острые сердечно-сосудистые катастрофы, ни изменения уровней ПСА и гематокрита не были зарегистрированы, что полностью совпадает с позицией преимущественного большинства исследователей [110, 157, 180, 222].

Однако, вышеописанные доказательства положительного влияния Т на клинические, метаболические показатели, функцию жировой ткани и эндотелия не объясняли феномен разной выраженности ЭД и эффективности ТЗТ у лиц с одинаковым уровнем Т. Понимание данных особенностей действия Т возможно через изучение роли чувствительности андрогенового рецептора, определяемой числом тринуклеотидных повторов *CAG*-гена *AR*.

Уникальными были находки в отношении влияния чувствительности андрогеновых рецепторов на ЭД. Во-первых, чувствительность андрогеновых рецепторов к Т в большей мере влияет на функцию эндотелия, нежели на метаболические процессы несмотря на то, что были выявлены положительные корреляции длины *CAG*-повторов гена *AR* с концентрациями ОХС, ЛПОНП и

ИА, но не с показателями углеводного обмена. Это отличается от данных о влиянии полиморфизма гена *AR* на уровни ЛПВП, но они были получены на здоровых молодых добровольцах, а не на мужчинах с СД2Т в возрасте старше 40 лет [261].

Во-вторых, увеличение длины аллелей *CAG*-повторов гена *AR* и сопряженное с этим ослабление чувствительности андрогеновых рецепторов, сопровождалось нарастанием частоты ЭД у мужчин. Ранее была показана взаимосвязь низкого числа *CAG*-повторов гена *AR* с нарушением артериальной вазореактивности у здоровых молодых добровольцев вне зависимости от уровней эндогенного Т [261], но исследования на пациентах с СД2Т не проводились. Детализация ультразвукового исследования функции эндотелия определила, что у пациентов с короткой длиной цепи *CAG*-повторов гена *AR* эндотелий зависимая вазодилатация ПА более выражена и наступает быстрее, чем у мужчин со средней и длинной цепью тринуклеотидных повторов. То есть, чувствительность андрогенового рецептора синергично обуславливает пространственные и временные характеристики эндотелий зависимой вазодилатации.

Физиологическое объяснение данному явлению кроется в моделировании чувствительностью андрогеновых рецепторов секреторной активности эндотелия. Впервые было установлено, что удлинение цепи *CAG*-повторов гена *AR*, ассоциированное со снижением чувствительности андрогеновых рецепторов, сопровождается угнетением продукции NO, увеличением секреции молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и р-селектина. С другой стороны, ослабление чувствительности андрогеновых рецепторов было ассоциировано с усилением продукции молекул, повреждающих эндотелий - гормона жировой ткани резистина и остеопротегерина. В исследовании Zitzmann M. была выявлена положительная корреляция числа *CAG*-повторов гена *AR* с содержанием жировой ткани, уровнями лептина и инсулина у молодых здоровых мужчин [262]. Кроме того, есть данные об

ассоциированном влиянии уровня Т и длины аллелей гена *AR* на инсулинорезистентность [177]. Нами связи содержания инсулина, лептина и адипонектина с числом *CAG*-повторов гена *AR* не были выявлены, но нельзя сравнивать столь разные выборки больных в исследованиях. Взаимосвязь чувствительности рецепторов к андрогенам и содержания резистина нами изучалась впервые, что подчеркивает значимость выявленных закономерностей. Таким образом, при сопоставимых уровнях общего и свободного Т, мужчины с большим числом *CAG*-повторов гена *AR*, характерного для низкой чувствительности андрогенового рецептора, имеют худшие показатели функции эндотелия, ослабление вазодилататорных и вазопротекторных свойств NO, наряду с усилением адгезивности эндотелиоцитов и более выраженной дисфункцией жировой ткани. Причем влияние полиморфизма длины *CAG*-повторов гена *AR* на показатели ЭД имело самостоятельное значение вне зависимости от уровней общего Т, HbA1c, систолического и диастолического АД и ИМТ. Полученные данные легли в основу создания модели логистической регрессии, направленной на прогнозирование индивидуального риска развития ЭД на основании уровня общего Т и числа *CAG*-повторов гена *AR*. Применение данной математической модели имеет важное практическое значение, персонифицируя риски ЭД и, следовательно, давая возможность модификации и оптимизации терапевтических подходов.

Следующий фрагмент исследования позволил ответить на вопрос: «Почему пациенты с гипогонадизмом и одинаковым уровнем Т по-разному отвечают на ТЗТ, демонстрируя различную эффективность лечения?». Среди клинических показателей, связь динамики на фоне ТЗТ с длиной аллелей *CAG*-повторов гена *AR*, продемонстрировали симптомы андрогенного дефицита, тревожность и депрессия, тогда как симптомы СД не отреагировали. Так, ТЗТ способствовала уменьшению симптомов андрогенного дефицита по всем шкалам, однако более выраженной динамика по психологическому и сексуальному компонентам опросника AMS, была у пациентов с малым

числом *CAG*-повторов гена *AR*, ассоциированного с высокой чувствительностью рецепторов к андрогенам. Наибольшее снижение тревожности и депрессии на фоне терапии Т было отмечено у пациентов с числом *CAG*-повторов гена *AR* менее 19, тогда как минимальная динамика – у больных с большим числом тринуклеотидных повторов.

Исследование показало, что масса тела и ОТ на фоне ТЗТ у мужчин с СД2Т снижаются более выражено у лиц с меньшим числом *CAG*-повторов гена *AR* и высокой чувствительностью андрогеновых рецепторов, сопровождаясь максимальным уменьшением HbA1c. Рядом исследователей не было выявлено связи чувствительности к андрогенам и динамики уровня HbA1c, но было показано более выраженное снижение гиперинсулинемии, и инсулинорезистентности на фоне ТЗТ, что может быть связано с различной продолжительностью исследований [234]. Нужно отметить, что изменение функции эндотелия на фоне ТЗТ было более выражено, чем динамика параметров метаболизма. Так, длина полиморфизма *CAG*-повторов гена *AR* имела отрицательную связь с показателями эндотелий зависимой вазодилатации ПА и временем развития максимальной вазодилатации в ходе теста с реактивной гиперемией, позитивная динамика которых была наиболее выражена у пациентов с высокой чувствительностью рецепторов к андрогенам, по сравнению с лицами со средней и низкой чувствительностью к андрогенам. Объясняет это тесная связь между длиной аллелей гена *AR* и продукцией вазодилатора NO. Концентрации NO и эндотелиальной NO синтетазы 3 типа на фоне терапии Т максимально выросли в мужчин с числом тринуклеотидных повторов менее 19 и минимально – у пациентов, имевших число тринуклеотидных повторов более 24. Динамика молекул, контролирующей адгезивность эндотелия на фоне терапии Т была связана с длиной тринуклеотидных повторов лишь для VCAM-1 и р-селектина, секреция которых снижалась в большей степени у лиц с высокой чувствительностью рецепторов к Т. Другие маркеры ЭД не имели зависимости динамики концентраций на фоне ТЗТ от длины аллелей гена *AR*.

Однако такая связь была найдена для антагонистичной пары адипогормонов – адипонектина и резистина. Наиболее значимое снижение уровней резистина и повышение адипонектина на фоне ТЗТ, было достигнуто у пациентов, имевших малую длину цепи *CAG*-повторов гена *AR*, тогда как большая длина повторов была ассоциирована с минимальной динамикой показателей.

Нужно подчеркнуть, что в мировой литературе исследования о влиянии Т на функцию эндотелия единичны, а работы о реализации его геномных эффектов на сердечно-сосудистую систему вообще отсутствуют, что отражает ценность полученных нами результатов и делает их оригинальными. Таким образом, одним из ключевых выводов, является то, что улучшение сосудодвигательной и секреторной функции эндотелия, а также уменьшение дисфункции жировой ткани на фоне терапии Т имеет значимую связь с длиной полиморфизма *CAG*-повторов гена рецептора андрогенов, позитивная динамика которых наиболее выражена у пациентов с высокой чувствительностью рецепторов к андрогенам, по сравнению с больными со средней и низкой чувствительностью.

Итак, суммируя вышеизложенное, на основании результатов проведенного исследования, нами был разработан алгоритм оптимизации ведения мужчин с СД2Т на основе персонификации диагностических и терапевтических подходов (рисунок 7.1). Стандартное обследование пациента с СД2Т представляет собой анализ жалоб, анамнестических данных, коморбидной патологии, оценки гипогликемической и сопутствующей терапии. Вместе с тем, проводят изучение антропометрических показателей и параметров углеводного и липидного обменов. Однако, учитывая высокую частоту распространенности гипогонадизма у пациентов с СД2Т, негативное влияние дефицита Т на метаболизм и ЭД, чрезвычайно высокие сердечно-сосудистые риски, целесообразно всех мужчин с СД2Т рассматривать как потенциально имеющих дефицит Т, а, следовательно, проводить

лабораторный скрининг на общий Т. В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов определение уровня общего Т мужчинам с СД2Т было прописано с 2017 года [17], однако в рутинной клинической практике скрининг гипогонадизма и по сей день по различным причинам не проводится. Согласно разработанному алгоритму, на основании уровня общего Т предлагается дифференцировать тактику ведения пациентов. Очевидно, что при сочетании лабораторно установленного дефицита Т (уровень общего Т <12,1 нмоль/л) с клиническими симптомами гипогонадизма при отсутствии противопоказаний, целесообразно проведение ТЗТ. Конечно, полное суждение о дефиците биологически доступного Т, в особенности у лиц с пограничным уровнем общего Т 8-12 нмоль/л, возможно лишь при расчете уровня свободного Т сыворотки на основании информации о содержании ГСПГ. Но наше исследование не выявило принципиальной разницы во взаимосвязи уровней общего и свободного Т и показателей функции эндотелия у мужчин с СД2Т, поэтому при отсутствии диагностических возможностей оценки уровня ГСПГ, для использования предложенного алгоритма возможно ограничиться исследованием уровня общего Т. Как было установлено, пациенты с СД2Т и гипогонадизмом уже имеют нарушение функции эндотелия, поэтому рекомендована ее оценка до старта ТЗТ и в динамике. Наряду с этим должен осуществляться контроль эффективности и безопасности ТЗТ по стандартным протоколам.

Наше исследование доказало, что риски повреждения эндотелия у мужчин с СД2Т значительно повышаются уже при низконормальном значении общего Т, пороговым значением которого является 15,6 нмоль/л. Именно поэтому, категория пациентов с формально нормальным уровнем Т, остающаяся вне поля зрения и динамического наблюдения специалистов, нуждается в персонализированном подходе и расчете индивидуальных рисков ЭД для выбора оптимальной терапевтической тактики, направленной на минимизацию сердечно-сосудистых рисков. Исследование показало, что чувствительность рецепторов к действию Т, определяемая числом *CAG*-

повторов гена *AR*, тесно сопряжена с показателями функции эндотелия. Поэтому целесообразно проведение исследования полиморфизма гена *AR* пациентам с высоким риском развития ЭД. На основании данных уровня сывороточного Т и числа *CAG*-повторов гена *AR*, при помощи разработанной нами математической модели, возможно рассчитать генетически индивидуализированный риск ЭД. Пороговым значением индивидуального риска развития ЭД, установленным методом ROC-анализа, является 0,445, что соответствует 44,5%. То есть, расчетный риск ЭД $< 0,445$, свидетельствует о низком риске нарушения функции эндотелия и не требует дополнительного обследования и интенсификации терапии. Однако, при падении уровня сывороточного Т данные риски будут увеличиваться, что может потребовать изменения тактики ведения пациента в соответствии с предложенным алгоритмом. В связи с этим, целесообразно проведение мониторинга уровня общего Т по меньшей мере дважды в год. Тогда как получение расчетного риска ЭД $\geq 0,445$ свидетельствует о высокой вероятности повреждения эндотелия, что требует проведения диагностических мероприятий по оценке эндотелиальной функции. Результаты нашего исследования продемонстрировали самостоятельную значимость определения четырех лабораторных маркеров ЭД в диагностике ЭД: NO, ICAM-1, СРБ и резистина. Это позволяет расширить диагностическую платформу ЭД и использовать их как альтернативу стандартному ультразвуковому тесту с реактивной гиперемией. Выявление содержания данных маркеров ЭД выше установленных нами пороговых значений для ICAM-1, СРБ, резистина и ниже cut-off для NO, наряду с ЭЗВД ПА $< 10\%$ в тесте с реактивной гиперемией, свидетельствует о наличии у пациента ЭД и требует немедленного пересмотра терапевтической тактики. В первую очередь, целесообразно осуществление более жесткого гликемического контроля и достижение целевых уровней HbA1c и липидного спектра крови, что может потребовать ранней интенсификации гипогликемической терапии. Безусловно, необходима оценка ЭД в динамике и ее коррекция при помощи гиполипидемических и

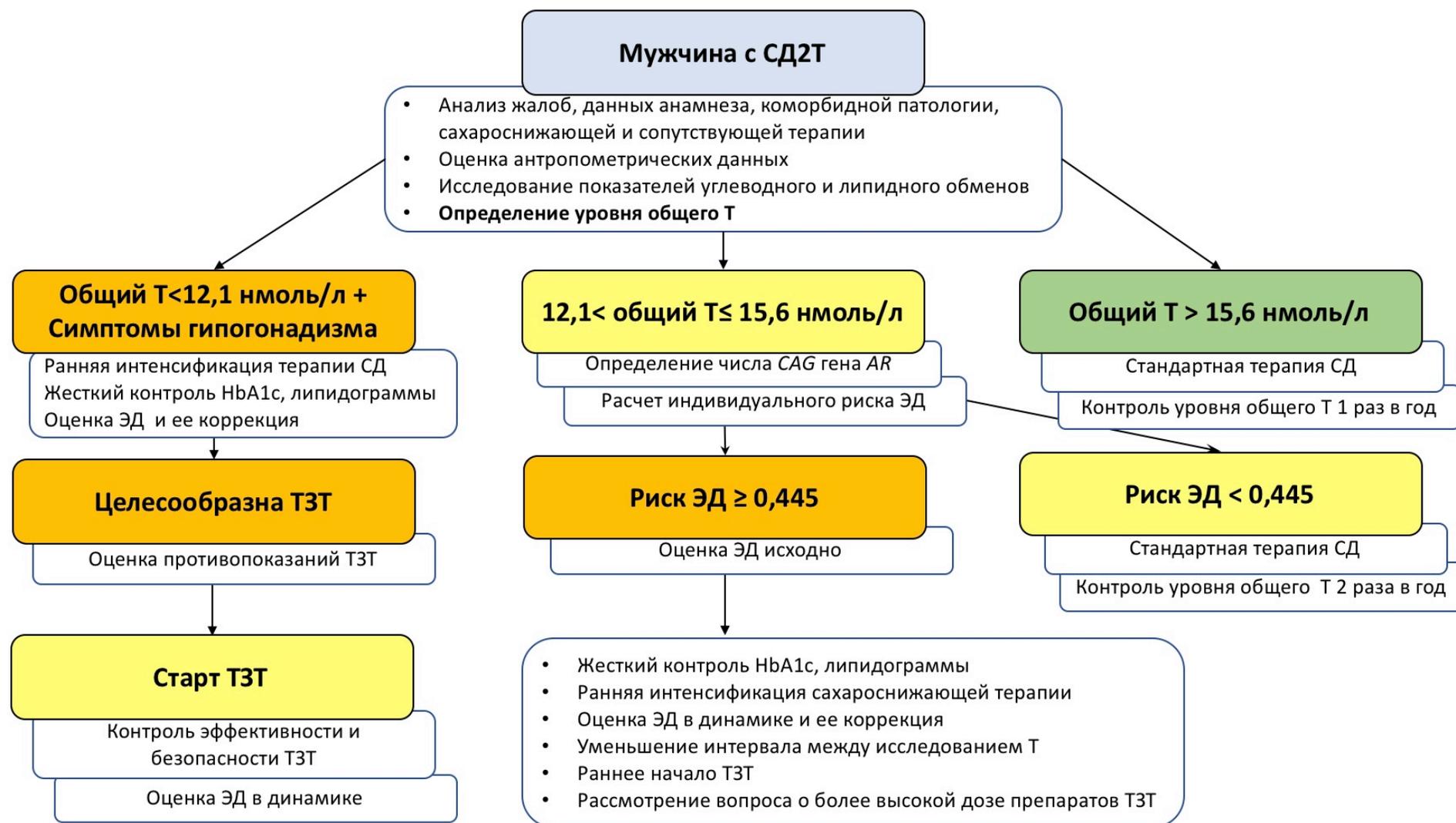
некоторых гипотензивных препаратов, доказавших свою эффективность в положительном влиянии на эндотелий.

Согласно клиническим рекомендациям, терапия Т может быть назначена при достижении уровня общего Т сыворотки менее 12 нмоль/л при наличии соответствующих клинических симптомов андрогенного дефицита, поэтому важно осуществлять более частый мониторинг уровня общего Т в сочетании с оценкой клинического профиля больного с целью ранней диагностики гипогонадизма и своевременного начала ТЗТ. Кроме того, лицам с большим числом *CAG*-повторов гена *AR* целесообразно рассмотрение вопроса о повышении дозы препаратов Т в случае низкой эффективности стартовых стандартных доз ТЗТ.

Наконец, пациенты с уровнем общего Т сыворотки более 15,6 нмоль/л имеют низкий риск ЭД, что позволяет не проводить дополнительного обследования и придерживаться стандартных рекомендаций по ведению больных СД2Т с мониторингом уровня общего Т ежегодно, для своевременного выявления гипотестостеронемии.

Безусловно, ведение пациентов с СД2Т, вне зависимости от наличия или отсутствия гипогонадизма или ЭД, подразумевает мониторинг показателей гликемии, HbA1c, липидограммы, АД с подбором адекватной гипогликемической, гипотензивной, гиполипидемической терапии до достижения целевых уровней данных показателей. Однако, персонификация подходов к ведению пациентов с высоким риском ЭД, добавление в концепцию многофакторного управления СД обязательной коррекции дефицита Т, лежащего в основе метаболического и эндотелиального нездоровья, позволит уменьшить кардиоваскулярные риски и остановить развитие и прогрессию микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Рисунок 7.1. Алгоритм персонализированных диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с СД2Т



ВЫВОДЫ

1. Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа встречается чаще (44,6%), чем в популяции, и ассоциирован с более выраженной степенью висцерального ожирения, артериальной гипертензии, а также увеличением частоты диабетических осложнений и их тяжести: диабетической ретинопатии – в 2 раза, диабетической нефропатии – в 1,6 раза, диабетической полинейропатии – в 1,3 раза чаще по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень сывороточного тестостерона.
2. Гипогонадизм у мужчин с сахарным диабетом 2 типа сопряжен с ухудшением метаболического контроля – повышением гиперинсулинемии на 27,6%, индекса инсулинорезистентности НОМА – в 1,3 раза, увеличением уровней общего холестерина на 11,3%, триглицеридов на 28%, липопротеидов очень низкой плотности в 1,4 раза, а липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности на 9,5% и дисфункцией жировой ткани: увеличением концентрации лептина на 18,4%, резистина в 2 раза, и напротив, уменьшением уровня адипонектина в 1,7 раз у пациентов с гипогонадизмом по сравнению с мужчинами без такового.
3. Ультразвуковая семиотика нарушений сосудодвигательной функции эндотелия характеризуется не только снижением амплитуды артериальной вазореактивности в пробе реактивной гиперемии, но и удлинением времени ее развития, что повышает точность диагностики ранних стадий эндотелиальной дисфункции. Наиболее информативными ранними лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции являются NO, ICAM-1, резистин и С-реактивный белок. Диагностическими точками разделения (cut-off) для установления эндотелиальной дисфункции являются: NO – 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 – 309,4 нг/мл, резистин – 6,32 нг/мл, С-реактивный белок – 6,25 мг/л.

4. Частота эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа с гипогонадизмом в 1,7 раза выше, чем среди эугонадных пациентов. Мужчины с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом имеют повышение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия: снижение эндотелий зависимой вазодилатации, наряду с увеличением времени ее развития, а также нарушение секреторной функции эндотелия: нарастание уровней факторов адгезивности сосудистой стенки (VCAM-1, ICAM-1, p-селектина, кадгерина) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A, концентрации С-реактивного белка, синхронно с падением уровней NO и эндотелиальной синтетазы NO 3 типа по сравнению с эугонадными пациентами. Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа обнаруживается даже при уровне общего тестостерона выше общепринятой диагностической точки разделения для гипогонадизма – 15,6 нмоль/л, что диктует необходимость более ранней комплексной диагностики эндотелиальной дисфункции при достижении данного критического значения.
5. Дефицит тестостерона способствует развитию и прогрессии двух параллельных процессов – дисфункции жировой ткани и эндотелия, связующим патогенетическим звеном между которыми можно считать резистин, продуцируемый адипоцитами, но при этом, как установлено, являющийся самостоятельным независимым маркером эндотелиальной дисфункции.
6. Тестостерон-заместительная терапия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом является клинически эффективной, приводя к значительному снижению тяжести симптомов диабета, андрогенного дефицита, эректильной дисфункции, тревожности и депрессии, улучшению качества жизни, а также уменьшению висцерального ожирения, уровней систолического и диастолического артериального давления. Назначение терапии тестостероном мужчинам с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом приводит к существенному улучшению метаболического статуса: в частности, показателей

углеводного и липидного обменов и уменьшению дисфункции жировой ткани – падению концентраций лептина и резистина, наряду с увеличением содержания адипонектина, а также значимому улучшению сосудодвигательной и секреторной функций эндотелия. При этом статистически значимое улучшение клинических и метаболических показателей на фоне тестостерон-заместительной терапии происходит к 6-му месяцу терапии, тогда как достоверные положительные изменения в секреторной активности жировой ткани и эндотелия определяются уже через 3 месяца лечения.

7. Чувствительность андрогеновых рецепторов в большей степени связана с регуляцией функции эндотелия и в меньшей – с контролем углеводного и липидного обменов. Так, уменьшение чувствительности рецепторов к андрогенам, ассоциированное с увеличением длины цепи *CAG*-повторов гена *AR*, сопровождается нарастанием частоты эндотелиальной дисфункции у мужчин, что связано с увеличением секреции лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции и ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Тестостерон-заместительная терапия наиболее эффективна в отношении уменьшения висцерального ожирения, уровня гликированного гемоглобина, нарастания концентраций NO, эндотелиальной NO-синтазы 3 типа, адипонектина, ослабления продукции маркеров эндотелиальной дисфункции – резистина, VCAM-1, p-селектина, а также увеличения эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии и укорочения времени ее развития у мужчин с высокой чувствительностью андрогеновых рецепторов и числом тринуклеотидных повторов менее 19. Математическое моделирование, на основании уровня общего тестостерона и числа *CAG*-повторов гена *AR*, позволяет прогнозировать генетически индивидуализированные риски эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа.

8. Лечебно-диагностический алгоритм ведения мужчин с сахарным диабетом 2 типа с учетом уровня тестостерона крови и чувствительности андрогеновых рецепторов обеспечивает персонализацию генетически

индивидуализированных рисков, которая выражается в выделении 3 направлений в ведении больных, обеспечивающих дифференциацию терапевтической тактики и мониторинга, направленных на повышение эффективности лечения и уменьшение прогрессии сосудистых осложнений диабета.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Каждый мужчина, страдающий СД2Т, должен рассматриваться как потенциальный пациент с дефицитом Т, в связи с чем абсолютно всем больным СД2Т без исключения необходима оценка уровня общего Т в качестве скринингового теста для определения прогноза метаболического здоровья и риска ЭД с последующим динамическим мониторингом данного показателя.
2. Определение чувствительности андрогеновых рецепторов путем оценки числа *CAG*-повторов гена *AR* целесообразно проводить всем мужчинам с СД2Т при снижении концентрации сывороточного общего Т ниже 15,6 нмоль/л с целью расчета индивидуального риска ЭД и персонификации тактики ведения данных пациентов.
3. На основании информации об уровне общего сывороточного Т и числа *CAG*-повторов гена *AR* мужчинам с СД2Т рекомендована оценка индивидуального риска ЭД с использованием авторской модели логит-регрессии.
4. С целью ранней диагностики ЭД обосновано проведение иммуноферментных исследований любого из лабораторных маркеров: ICAM-1, NO, СРБ или резистина, определяя достижение точки отсечения (cut-off NO – 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 – 309,4 нг/мл, резистина – 6,32 нг/мл, СРБ – 6,25 мг/л). Уровни маркеров ниже точки отсечения для NO и выше точки отсечения для ICAM-1, резистина и СРБ можно считать эквивалентом выявления дисфункции эндотелия, устанавливаемой при проведении ультразвукового теста реактивной гиперемии.
5. Для раннего выявления ЭД целесообразно при проведении ультразвукового теста реактивной гиперемии дать оценку временных характеристик ЭЗВД ПА, а именно времени развития максимальной вазодилатации, увеличение которого более 90 секунд следует рассматривать, наряду со снижением ЭЗВД менее 10%, как диагностический критерий нарушения функции эндотелия.

6. Выявление у мужчин с СД2Т уровня общего Т ниже 15,6 нмоль/л, числа *CAG*-повторов гена *AR* более 19, высокого индивидуального риска ЭД, наличия ультразвуковых (времени развития максимальной вазодилатации более 90 секунд, ЭЗВД менее 10%) или лабораторных критериев ЭД ($\text{NO} < 97,3$ мкмоль/л, $\text{ICAM-1} > 309,4$ нг/мл, резистин $> 6,32$ нг/мл, $\text{CRP} > 6,25$ мг/л) диктует необходимость усиления мер по достижению целевых уровней показателей углеводного и липидного обменов с целью уменьшения сердечно-сосудистых рисков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзикович, Б.И. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему / Б.И. Айзикович, И.В. Айзикович, О.Ю. Верба, В.А. Козлов // Иммунология. – 2008. – № 3. – С. 191-193.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, 1S. – С. 1-112.
3. Аметов, А.С. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, В.М. Литвиненко // Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. – 2018. – Т. 7, № 2 (23). – С. 35-45.
4. Аметов, А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. – М.: МИА, 2012. – 543 с.
5. Аметов, А.С. Положительные метаболические и антиоксидантные свойства тестостерон-заместительной терапии при сочетании сахарного диабета типа 2 и гипогонадизма / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, О.А. Рождественская, Е.Ю. Пашкова // Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. – 2016. – № 3 (16). – С. 83-93.
6. Аметов, А.С. Проблема висцерального ожирения в диабетологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты) / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // Эндокринология. – 2012. – № 1. – С. 1-8.
7. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 3-е изд., перераб. и доп / А.С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Т. 1. – 352 с.
8. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 3-е изд., перераб. и доп / А.С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Т. 3. – 256 с.
9. Аметов, А.С. Устранение дисфункции жировой ткани как главный фактор снижения кардиометаболических рисков при ожирении /

- А.С. Аметов, Ю.Е. Рубцов, В.В. Салухов [и др.] // Терапия. – 2019. – № 6 (32). – С. 66-72.
10. Вербовой, А.Ф. Остеопротегерин — новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанав, Е.В. Митрошина, Л.А. Шаронова // Терапевтический архив. – 2017. – № 4. – С. 91-94.
11. Вербовой, А.Ф. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанав, Н.И. Вербовая, Р.А. Галкин // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 5-9.
12. Дедов, И.И. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 78-80.
13. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.
14. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2S. – С. 4-102.
15. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144-159.
16. Дедов, И.И. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 10. – С. 4-10.

17. Дедов, И.И. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова [и др.] // Ожирение и Метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 83-92.
18. Затейщиков, Д.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ИБС / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14-17.
19. Иванов, А.Н. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки / А.Н. Иванов, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2014. – Т. 45, № 4. – С. 34-49.
20. Калашников, В.Ю. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.) / В.Ю. Калашников, О.К. Викулова, А.В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 105-114.
21. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 27-33.
22. Кологривова, И.В. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции / И.В. Кологривова, И.В. Винницкая, О.А. Кошельская, Т.Е. Сулова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 3-10.
23. Косыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 32-39.
24. Мельниченко, Г.А. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики / Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Р.В. Роживанов // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 127-130.

25. Мкртумян, А.М. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин / А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 19-24.
26. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий. 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 5 (145). – С. 7-77.
27. Роживанов, Р.В. Аспекты применения андрогенной заместительной терапии при лечении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом и метаболическом синдромом / Р.В. Роживанов, Ю.Н. Яшина // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 11-14.
28. Роживанов, Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин / Р.В. Роживанов // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 30-34.
29. Роживанов, Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин / Р.В. Роживанов // Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. 2-е изд. / под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2013. – С. 754-770.
30. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / под ред. Е.И. Чазова. – М.: Практика, 2014. – 776 с.
31. Сергиенко, И.В. Заключение Совета экспертов. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа: новые возможности снижения смертности / И.В. Сергиенко, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – №3 (32). – С. 68-72.
32. Сергиенко, И.В. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений / И.В. Сергиенко, М.В. Шестакова, С.А. Бойцов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – № 4 (33). – С. 8-16.
33. Степанова, Т.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы).

- / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34-41.
34. Стрюк, Р.И. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция / Р.И. Стрюк, М.И. Свиридова, А.М. Мкртумян, А.А. Голикова // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 683-687.
35. Черников, А.А. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета / А.А. Черников, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 126-134.
36. Шестакова, М.В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / М.В. Шестакова, И.Е. Чазова, Е.А. Шестакова // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 24-29.
37. Шляхто, Е.В. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями / Е.В. Шляхто, М.В. Шестакова, Г.П. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 58-64.
38. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.
39. ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, N 5. – P. 701-708.
40. Achari, A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / A.E. Achari, S.K. Jain // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 1321.
41. Acquarone, E. Resistin: A reappraisal / E. Acquarone, F. Monacelli, R. Borghi [et al.] // Mech Ageing Dev. – 2019. – Vol. 178. – P. 46-63.

42. Al Hayek, A.A. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / A.A. Al Hayek, Y.S. Khader, S. Jafal [et al.] // *J. Family Community. Med.* – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 179-186.
43. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. S111-S134.
44. Amjad, S. Association between leptin, obesity, hormonal interplay and male infertility / S. Amjad, M. Baig, N. Zahid [et al.] // *Andrologia.* – 2019. – Vol. 51, N 1. – P. e13147.
45. Androgen Receptor; AR. 313700 // Online Mendelian Inheritance in Man. – Johns Hopkins University, 1966-2020. – URL: <https://www.omim.org/entry/313700> (23.06.2020).
46. Antinozzi, C. Testosterone insulin-like effects: an in vitro study on the short-term metabolic effects of testosterone in human skeletal muscle cells / C. Antinozzi, F. Marampon, C. Corinaldesi [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2017. – Vol. 40, N 10. – P. 1133–1143.
47. Arrebola-Moreno, A.L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice / A.L. Arrebola-Moreno, M. Laclaustra, J.C. Kaski // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2012. – Vol. 65, N 1. – P. 80-90.
48. Aryan, Z. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study / Z. Aryan, A. Ghajar, S. Faghihi-Kashani [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2018. – Vol. 72, N 4. – P. 287-295.
49. Avogaro, A. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists / A. Avogaro, G.P. Fadini // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 291. – P. 29-35.
50. Barud, W. Inverse relationship between total testosterone and anti-oxidized low density lipoprotein antibody levels in ageing males / W. Barud,

- R. Palusiński, J. Beltowski, G. Wójcicka // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 164, N 2. – P. 283-288.
51. Basaria, S. 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 / S. Basaria, S.M. Harman, T.G. Travison [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, N 6. – P. 570-581.
52. Bernardi, S. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as biomarkers in cardiovascular disease / S. Bernardi, F. Bossi, B. Toffoli, B. Fabris // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1752854.
53. Bernini, G. Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy / G. Bernini, D. Versari, A. Moretti [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1691-1697.
54. Blaya, R. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components / R. Blaya, L.D. Thomaz, F. Guilhermano [et al.] // *Aging Male*. – 2016. – Vol. 9, N 2. – P.85-89.
55. Booth, A. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation / A. Booth, A. Magnuson, J. Fouts, M.T. Foster // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2016. – Vol. 26, N1. – P. 25-42.
56. Brownrigg, J.R. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study / J.R. Brownrigg, C.O. Hughes, D. Burleigh [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 4, N 7. – P. 588-597.
57. Budoff, M.J. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone / M.J. Budoff, S.S. Ellenberg, C.E. Lewis et al // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, N 7. – P. 708-716.
58. Cai, X. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Cai, Y. Tian, T. Wu [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2014. – Vol. 16. – P.146-152.

59. Capellini, V.K. Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities / V.K. Capellini, A.C. Celotto, C.F. Baldo [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8, N 4. – P. 526-544.
60. Caramelli, B. Both glucocentric and cardiocentric approaches are necessary for a resilient disease such as diabetes / B. Caramelli, D.M. Gualandro // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2018. – Vol. 64, N 3. – P. 212-213.
61. Catalina, M.O. New Insights into Adipokines as Potential Biomarkers for Type-2 Diabetes Mellitus / M.O. Catalina, P.C. Redondo, M.P. Granados [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, N 22. – P. 4119-4144.
62. Cereda-Valery, B. A. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? / B. Cereda-Valery, G.S. Pressman, V.M. Figueredo, A. Romero-Coral // *Nat. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8, N 4. – P. 233-237.
63. Chahirou, Y. Адипокины: механизмы метаболических и поведенческих расстройств / Y. Chahirou, A. Mesfioui, A. Ouichou, A. Hessni // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15, №3. – С. 14-20.
64. Cheng, L. Pathology and Prognosis of Type 2 Diabetes Mellitus with Renal Involvement / L. Cheng, P. Fu // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2017. – Vol. 130, N 8. – P. 883-884.
65. Chistiakov, D.A. Role of androgens in cardiovascular pathology / D.A. Chistiakov, V.A. Myasoedova, A.A. Melnichenko [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2018. – Vol. 14. – P. 283-290.
66. Chou, H.H. Insulin resistance is associated with C-reactive protein independent of abdominal obesity in nondiabetic Taiwanese / H.H. Chou, L.A. Hsu, C.J. Liu [et al.] // *Metabolism.* – 2010. – Vol. 59, N 6. – P. 824-830.
67. Cigarrán, S. Testosterone deficiency in dialysis patients: Difference between dialysis techniques / S. Cigarrán, F. Coronel, E. Florit [et al.] // *Nefrologia.* – 2017. – Vol. 37, N 5. – P. 526-530.

68. Corona, G. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies / G. Corona, G. Rastrelli, G. Di Pasquale [et al.] // J. Sex Med. – 2018. – Vol. 15, N 9. – P. 1260-1271.
69. Corona, G. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study / G. Corona, G. Rastrelli, M. Monami [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 165, N5. – P. 687-701.
70. Corona, G. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores / G. Corona, G. Rastrelli, A. Morgentaler [et al.] // Eur. Urol. – 2017. – Vol. 72, N 6. – P. 1000-1011.
71. Corotchi, M.C. Testosterone stimulates proliferation and preserves stemness of human adult mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells / m.c. Corotchi, M.A. Popa, M. Simionescu // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2016. – Vol. 57, N 1. – P. 75-80.
72. Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, N 2. – P. 255-323.
73. Cunningham, G.R. Testosterone and metabolic syndrome / G.R. Cunningham // Asian. J. Androl. – 2015. – Vol. 17, N 2. – P. 192-196.
74. Cusi, K. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes / K. Cusi, A.J. Sanyal, S. Zhang [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2017. – Vol. 19, N 11. – P. 1630-1634.
75. D'Assante, R. Testosterone treatment in chronic heart failure. Review of literature and future perspectives / R. D'Assante, L. Piccioli, P. Valente [et al.] // Monaldi Arch. Chest Dis. – 2018. – Vol. 88, N 3. – P. 976.
76. D'souza, A.M. The glucoregulatory actions of leptin / A.M. D'souza, U.H. Neumann, M.M. Glavas, T.J. Kieffer // Mol. Metab. – 2017. – Vol. 6, N 9. – P. 1052-1065.

77. Daka, B. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus / B. Daka, R.D. Langer, C.A. Larsson [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2015. – Vol. 15. – P. 35.
78. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation, 2006. – Geneva: WHO, 2006.
79. Delli Muti, N. Synergistic effect of androgen receptor (*CAG* repeat length) and endothelial nitric oxide synthase (*Glu298Asp* variant) gene polymorphisms on seminal parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia / N. Delli Muti, G. Tirabassi, E. Buldreghini [et al.] // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 47, N 1. – P. 322-324.
80. Demková, K. Osteoprotegerin concentration is associated with the presence and severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus / K. Demková, M. Kozárová, Z. Malachovská [et al.] // *Vasa.* – 2018. – Vol. 47, N 2. – P. 131-135.
81. Devaraj, S. C-reactive protein induces release of both endothelial microparticles and circulating endothelial cells in vitro and / S. Devaraj, P.R. Kumaresan, I. Jialal // *Clin. Chem.* – 2011. – Vol. 57, N 12. – P. 1757-1761.
82. Dhindsa, S. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease / S. Dhindsa, A. Reddy, J.S. Karam [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173, N 3. – P. 359-366.
83. Dimopoulou, C. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism / C. Dimopoulou, D.G. Goulis, G. Corona, M. Maggi // *Metabolism.* – 2018. – Vol. 86. – P. 61-68.
84. Ding, E.L. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-analysis / E.L. Ding, Y. Song, V.S. Mafk, S. Liu // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, N 11. – P. 1288-1299.
85. Dohle, G.R. EAU 2015 guidelines on male hypogonadism / G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi [et al.] – European Association of Urology, 2015. –

- 24 p. – URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf (23.06.2019).
86. Dong, Y. Role of endoplasmic reticulum stress signalling in diabetic endothelial dysfunction and atherosclerosis / Y. Dong, C. Fernandes, Y. Liu [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2017. – Vol. 14, N 1. – P. 14-23.
87. Dong, Y. Diabetic Endothelium Dysfunction, Cardiovascular Complications, and Therapeutics / Y. Dong, Y. Wu, H.C. Choi, S. Wang // *J. Diabetes Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 5349801.
88. Ebrahimi, F. Metabolic syndrome and hypogonadism--two peas in a pod / F. Ebrahimi, M. Christ-Crain // *Swiss Med. Wkly.* – 2016. – Vol. 146. – P. w14283.
89. Einarson, T.R. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T.R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U.H. Panton // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 83.
90. Elsaied, M.A. Correlation of Adiponectin With Testosterone in Patients With and Without Type 2 Diabetes and Erectile Dysfunction / M.A. Elsaied, D. Masallat, I.A. Abdel-Hamid // *Am. J. Mens Health.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 1557988318807049.
91. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease / Emerging Risk Factors Collaboration, E. Di Angelantonio, P. Gao [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, N 12. – P. 1225-1233.
92. Fasshauer, M. Adipokines in health and disease / M. Fasshauer, M. Blüher // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 36, N 7. – P. 461-470.
93. Frankenberg, A.D.V. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review / A.D.V. Frankenberg, A.F. Reis, F. Gerchman // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 61, N 6. – P. 614-622.

94. Fui, M.N. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management / M.N. Fui, P. Dupuis, M. Grossmann // *Asian. J. Androl.* – 2014. – Vol. 16, N 2. – P. 223-231.
95. Giagulli, V.A. Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? / V.A. Giagulli, M.D. Carbone, G. De Pergola [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2014. – Vol. 31, N 6. – P. 689-697.
96. Giagulli, V.A. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism / V.A. Giagulli, M. Castellana, M.D. Carbone [et al.] // *Andrology.* – 2020. – Vol. 8, N 3. – P. 654-662.
97. Giatti, S. Neuroactive steroids and diabetic complications in the nervous system / S. Giatti, R. Mastrangelo, M. D'Antonio [et al.] // *Front. Neuroendocrinol.* – 2018. – Vol. 48. – P. 58-69.
98. Gilbert, S.E. Assessment of endothelial dysfunction by flow-mediated dilatation in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer / S.E. Gilbert, G.A. Tew, L. Bourke [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2013. – Vol. 98, N 9. – P. 1401-1410.
99. Gimbrone, M.A. Jr. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Jr. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, N 4. – P. 620-636.
100. Giovannucci, E. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians / E. Giovannucci, M.J. Stampfer, A. Chan et al // *Prostate.* – 1999. – Vol. 39, N 2. – P. 130-134.
101. Gismondi, R.A. Renin-Angiotensin System Blockade Associated with Statin Improves Endothelial Function in Diabetics / R.A. Gismondi, R. Bedirian, C.R. Pozzobon [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2015. – Vol. 105, N 6. – P. 597-605.

102. Godo, S. Endothelial Functions / S. Godo, H. Shimokawa // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – Vol. 37, N 9. – P. e108-e114.
103. Goodale, T. Testosterone and the Heart / T. Goodale, A. Sadhu, S. Petak, R. Robbins // *Methodist Debakey Cardiovasc J.* – 2017. – Vol. 13, N 2. – P. 68-72.
104. Gooren, L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens / L. Gooren // *Aging male.* – 2006. – N 9. – P. 75-79.
105. Grasseti, D. Androgen receptor polymorphisms and testicular cancer risk / D. Grasseti, F. Giannandrea, D. Paoli [et al.] // *Andrology.* – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 27-33.
106. Grossmann, M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment / M. Grossmann // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. – Vol. 96, N 8. – P. 2341-2353.
107. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions / M. Grossmann // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 2018. – Vol. 89, N 1. – P. 11-21.
108. Hackett, G. Erectile dysfunction and testosterone deficiency as cardiovascular risk factors? / G. Hackett, M. Kirby // *Int. J. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 72, N 2.
109. Hackett, G. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors / G. Hackett, N. Cole, A. Mulay [et al.] // *BJU Int.* – 2019. – Vol. 123, N 3. – P. 519-529.
110. Hackett, G.I. Testosterone Replacement Therapy and Mortality in Older Men / G.I. Hackett // *Drug Saf.* – 2016. – Vol. 39, N 2. – P. 117-130.
111. Haffner, S.M. Sex hormones and the incidence of severe retinopathy in male subjects with type I diabetes / S.M. Haffner, R. Klein, S.E. Moss, B.E. Klein // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 100, N 12. – P. 1782-1786.
112. Haider, K.S. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with

- hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study [published online ahead of print, 2020 Jun 19 / K.S. Haider, A. Haider, F. Saad [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – doi: 10.1111/dom.14122.
113. Hajos, T.R.S. Initiation of insulin Glargine in patients with type 2 diabetes in suboptimal glycaemic control positively impacts health-related quality of life. A prospective cohort study in primary care / T.R.S. Hajos, F. Pouwer, R. de Grooth [et al.] // *Diabet. Med.* – 2011. – Vol. 28. – P. 1096–102.
114. Hall, S.A. Correlates of Low Testosterone and Symptomatic Androgen Deficiency in a Population-Based Sample / S.A. Hall, G.R. Esche, A.B. Araujo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 10. – P. 3870-3877.
115. Hamilton, S.J. Fenofibrate improves endothelial function in the brachial artery and forearm resistance arterioles of statin-treated Type 2 diabetic patients / S.J. Hamilton, G.T. Chew, T.M. Davis, G.F. Watts // *Clin. Sci. (Lond).* – 2010. – Vol. 118, N 10. – P. 607-615.
116. Haring, R. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia / R. Haring, S.E. Baumeister, H. Völzke [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18, N 1. – P. 86-96.
117. Harmer, J.A. Fenofibrate effects on arterial endothelial function in adults with type 2 diabetes mellitus: A FIELD substudy / J.A. Harmer, A.C. Keech, A.S. Veillard [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 242, N 1. – P. 295-302.
118. Haymana, C. Increased Endothelial Dysfunction and Insulin Resistance in Patients with Klinefelter Syndrome / C. Haymana, A. Aydogdu, I. Demirci [et al.] // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2018. – Vol. 18, N 4. – P. 401-406.

119. Hayward, R.A. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / R.A. Hayward, P.D. Reaven, W.L. Wiitala [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 23. – P. 2197-2206.
120. Herrero, A. Clinical and biochemical correlates of male hypogonadism in type 2 diabetes / A. Herrero, M. Marcos, P. Galindo [et al.] // *Andrology.* – 2018. – Vol. 6, N 1. – P. 58-63.
121. Hippisley-Cox, J. Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia: open cohort study in primary care / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – P. i1450.
122. Hotta, Y. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells / Y. Hotta, T. Kataoka, K. Kimura // *Sex Med. Rev.* – 2019. – Vol. 7, N 4. – P. 661-668.
123. Howangyin, K.Y. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction / K.Y. Howangyin, J.S. Silvestre // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, N 6. – P. 1126-1135.
124. Hsu, W.Y. Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway / W.Y. Hsu, Y.W. Chao, Y.L. Tsai [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2011. – Vol. 226, N 8. – P. 2181-2188.
125. Hu, Y. Homocysteine Levels are Associated with Endothelial Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients / Y. Hu, Y. Xu, G. Wang // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2019. – Vol. 17, N 6. – P. 323-327.
126. Hua, J.T. Effects of Testosterone Therapy on Cognitive Function in Aging: A Systematic Review / J.T. Hua, K.L. Hildreth, V.S. Pelak // *Cogn. Behav. Neurol.* – 2016. – Vol. 29, N 3. – P. 122-138.
127. Hyde, Z. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study / Z. Hyde, P.E. Norman,

- L. Flicker [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 1. – P. 179-189.
128. IDF diabetes atlas, 9th edition 2019 // International Diabetes Federation. – IDF, 2020. – URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (12.06.2020).
129. Jabeen, F. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type-2 diabetic patients / F. Jabeen, A. Fawwad, H.A. Rizvi, F. Alvi // *Pak. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 29, N 1. – P. 152-156.
130. Jaganathan, R. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease / R. Jaganathan, R. Ravindran, S. Dhanasekaran // *Can. J. Diabetes.* – 2018. – Vol. 42, N 4. – P. 446-456.
131. James, W.P.T. Overweight and obesity/ W.P.T. James, R. Jackson-Leach, C.N. Mhurdu [et al.] // In comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors / Eds. M. Ezzati, A.D. Lopez, A. Rodgers, C.J.L. Murray. – Geneva: WHO, 2003.
132. Jia, W. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019 / W. Jia, J. Weng, D. Zhu [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2019. – Vol. 35, N 6. – P. e3158.
133. Jiménez, M.C. Association between sex hormones and ambulatory blood pressure / M.C. Jiménez, L. Wang, J.E. Buring [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, N 11. – P. 2237-2244.
134. Jones, T.H. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) / T.H. Jones, S. Arver, H.M. Behre [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P.828–837.

135. Jones, T.H. Randomized controlled trials - mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system / T.H. Jones, D.M. Kelly // *Asian. J. Androl.* – 2018. – Vol. 20, N 2. – P. 120-130.
136. Kapoor, D. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor, E. Goodwin, K. Channer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 899-906.
137. Katsiki, N. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus / Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2018. – Vol. 39, N 7. – P. 1176-1188.
138. Kautzky-Willer, A. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, G. Pacini // *Endocr Rev.* – 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 278-316.
139. Kelly, D.M. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease / D.M. Kelly, T.H. Jones // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 217. – P. 25-45.
140. Kelly, D.M. Testosterone and cardiovascular risk in men / D.M. Kelly, T.H. Jones // *Front. Horm. Res.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1-20.
141. Kelly, D.M. Testosterone and obesity / D.M. Kelly, T.H. Jones // *Obes. Rev.* – 2015. – Vol. 16, N 7. – P. 581-606.
142. Kelly, D.M. Testosterone: a vascular hormone in health and disease // D.M. Kelly, T.H. Jones // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 217, N 3. – P. R47-R71.
143. Kengne, A.P. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes / A.P. Kengne // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2013. – Vol. 24, N 9-10. – P. 376-381.
144. Kim, C. Testosterone Concentrations and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Men with Type 1 Diabetes in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (EDIC) / C. Kim, R. Pop-Busui, B. Braffett [et al.] // *J. Sex Med.* – 2015. – Vol. 12, N 11. – P. 2153-2159.

145. Kirby, M. Testosterone and the Heart / M. Kirby, G. Hackett, S. Ramachandran // *Eur. Cardiol.* – 2019. – Vol. 14, N 2. – P. 103-110.
146. Kloner, R.A. Testosterone and Cardiovascular Disease / R.A. Kloner, C. Carson, A. Dobs [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67, N 5. – P. 545-557.
147. Kusminski, C.M. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes / C.M. Kusminski, P.E. Bickel, P.E. Scherer // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15, N 9. – P. 639-660.
148. Kwon, H. The relationship between testosterone, metabolic syndrome, and mean carotid intima-media thickness in aging men / H. Kwon, D.G. Lee, H.C. Kang, J.H. Lee // *Aging Male.* – 2014. – Vol. 17, N 4. – P. 211-215.
149. Landecho, M.F. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk / M.F. Landecho, C. Tuero, V. Valentí [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, N 11. – P. 2664.
150. Lei, J. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system / J. Lei, Y. Vodovotz, E. Tzeng, T.R. Billiar // *Nitric Oxide.* – 2013. – Vol. 35. – P. 175-185.
151. Leisegang, K. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system / K. Leisegang, R. Henkel, A. Agarwal // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 82, N 5. – P. e13178.
152. Li, L. Testosterone is negatively associated with the severity of coronary atherosclerosis in men / L. Li, C.Y. Guo, E.Z. Jia [et al.] // *Asian. J. Androl.* – 2012. – Vol. 14, N 6. – P. 875-878.
153. Liang, W. The potential of adipokines as biomarkers and therapeutic agents for vascular complications in type 2 diabetes mellitus / W. Liang, D.D. Ye // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2019. – Vol. 48. – P. 32-39.
154. Ling, S. Cell adhesion molecules as pharmaceutical target in atherosclerosis / S. Ling, L. Nheu, P.A. Komesaroff // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12, N 2. – P. 175-183.

155. Liu, W. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study / W. Liu, X. Zhou, Y. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, N 6. – P. e19052.
156. Longo, M. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo, F. Zatterale, J. Naderi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 9. – P. 2358.
157. Loo, S.Y. Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Testosterone Replacement Therapy Among Aging Men with Low Testosterone Levels: A Cohort Study / S.Y. Loo, L. Azoulay, R. Nie [et al.] // *Am. J. Med.* – 2019. – Vol. 132, N 9. – P. 1069-1077.e4.
158. Lorigo, M. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view / M. Lorigo, M. Mariana, M.C. Lemos, E. Cairrao // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 196. – P. 105496.
159. Lorigo, M. Vascular Pathways of Testosterone: Clinical Implications / M. Lorigo, M. Mariana, N. Oliveira [et al.] // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2020. – Vol. 13, N 1. – P. 55-72.
160. Lozano-Nuevo, J.J. Correlation between circulating adhesion molecules and resistin levels in hypertensive type-2 diabetic patients / J.J. Lozano-Nuevo, T. Estrada-Garcia, H. Vargas-Robles [et al.] // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* – 2011. – Vol. 10, N 1. – P. 27-31.
161. Lu, B. Insulinresistance in Chinese patients with type 2 diabetes is associated with C-reactive protein independent of abdominal obesity / B. Lu, Y. Yang, Z. Yang [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 92.
162. Lucas-Herald, A.K. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: clinical implications / A.K. Lucas-Herald, R. Alves-Lopes, A.C. Montezano [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2017. – Vol. 131, N 13. – P. 1405-1418.

163. Maggio, M. SHBG and endothelial function in older subjects / M. Maggio, C. Cattabiani, F. Lauretani [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, N 3. – P. 2825-2830.
164. Maggio, M. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men / M. Maggio, F. Lauretani, G.P. Ceda [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – Vol. 54, N 12. – P. 1832-1838.
165. Mancia, G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *J. Hypertension.* – 2009. – Vol. 27, N 11. – P. 2121-2158.
166. Mangolim, A.S. Effectiveness of testosterone therapy in obese men with low testosterone levels, for losing weight, controlling obesity complications, and preventing cardiovascular events: Protocol of a systematic review of randomized controlled trials / A.S. Mangolim, L.A.R. Brito, V.S. Nunes-Nogueira // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, N 17. – P.e0482.
167. Manna, P. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies / P. Manna, S.K. Jain // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2015. – Vol. 13, N 10. – P. 423-444.
168. Maric-Bilkan, C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus / C. Maric-Bilkan // *Clin. Sci. (Lond).* – 2017. – Vol. 131, N 9. – P. 833-846.
169. Matafome, P. Function and Dysfunction of Adipose Tissue / P. Matafome, R. Seiça // *Adv. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 19. – P. 3-31.
170. Mazidi, M. C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults / M. Mazidi, P.P. Toth, M. Banach // *Angiology.* – 2018. – Vol. 69, N 5. – P. 438-442.

171. Meek, T.H. The role of leptin in diabetes: metabolic effects / T.H. Meek, G.J. Morton // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, N 5. – P. 928-932.
172. Melmer, A. Treatment Goals in Diabetes / A. Melmer, M. Laimer // *Endocr. Dev.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1-27.
173. Milardi, D. Circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism / D. Milardi, G. Grande, A. Giampietro [et al.] // *J. Androl.* – 2012. – Vol. 33, N 6. – P. 1291-1297.
174. Mirmiran, P. Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients / P. Mirmiran, Z. Bahadoran, F. Azizi // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 443-449.
175. Misra, A. Metabolic memory: Evolving concepts / A. Misra, Z. Bloomgarden // *J. Diabetes*. – 2018. – Vol. 10, N 3. – P. 186-187.
176. Mobasser, N. Androgen receptor (AR)-CAG trinucleotide repeat length and idiopathic male infertility: a case-control trial and a meta-analysis / N. Mobasser, F. Babaei, M. Karimian, H. Nikzad // *EXCLI J.* – 2018. – Vol. 17. – P. 1167-1179.
177. Möhlig, M. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism modifies the impact of testosterone on insulin sensitivity in men / M. Möhlig, A.M. Arafat, M.A. Osterhoff [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164, N 6. – P. 1013-1018.
178. Monnier, L. Gluco-centric risk factors for macrovascular complications in diabetes: Glucose 'legacy' and 'variability'-what we see, know and try to comprehend / L. Monnier, C. Colette, J.L. Schlienger [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2019. – Vol. 45, N 5. – P. 401-408.
179. Moreau, K.L. Sex differences in vascular aging in response to testosterone / K.L. Moreau, M.C. Babcock, K.L. Hildreth // *Biol. Sex Differ.* – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 18.
180. Morgentaler, A. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions /

- A. Morgentaler, M. Zitzmann, A.M. Traish [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2016. – Vol. 91, N 7. – P. 881-896.
181. Mukhtar Mohammed. Impact of Metabolic Syndrome Factors on Testosterone and SHBG in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome / Mukhtar Mohammed, Molham AL-Habori, Ahmed Abdullateef, Riyadh Saif-Ali // J. Diabetes Res. – 2018. – Vol. 2018. – P. 4926789.
182. Mulligan, T. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study / T. Mulligan, M.F. Frick, Q.C. Zuraw [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60, N 7. – P. 762-769.
183. Mushtaq, S. Frequency of Hypogonadism and Erectile Dysfunction in Type-II Diabetic Patients / S. Mushtaq, K. Khan, S. Abid [et al.] // Cureus. – 2018. – Vol. 10, N 5. – P. e2654.
184. Nambi, V. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / V. Nambi, L. Chambless, M. He [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 183-190.
185. Napoli, R. Anabolic Deficiencies in Heart Failure: Ready for Prime Time? / R. Napoli, R. D'Assante, M. Miniero [et al.] // Heart Fail. Clin. – 2020. – Vol. 16, N 1. – P. 11-21.
186. Nathan, D.M. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview / D.M. Nathan // Diabetes Care. –2014. – Vol. 37, N 1. – P. 9-16.
187. Nead, K.T. Androgens and depression: a review and update 190 / K.T. Nead // Curr. Opin. Endocrinol Diabetes Obes. – 2019. – Vol. 26, N 3. – P. 175-179.
188. Nørgaard, C.H. The Importance and Role of Multiple Risk Factor Control in Type 2 Diabetes / C.H. Nørgaard, M. Mosslemi, C.J. Lee // Curr. Cardiol. Rep. – 2019. – Vol. 21, N 5. – P. 35.

189. Oikonomou, E. The Interaction Between Gender and Diabetes Mellitus in the Coronary Heart Disease Risk / E. Oikonomou, V. Tsigkou, G. Lazaros [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2016. – Vol. 22, N 25. – P. 3802-3816.
190. Ong, P.J.L. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease / P.J.L. Ong, G. Patrizi, W.C.F. Chong [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 269-272.
191. Park, H.K. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases / H.K. Park, M.K. Kwak, H.J. Kim, R.S. Ahima // *Korean J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 32, N 2. – P. 239-247.
192. Paty, B.W. The Role of Hypoglycemia in Cardiovascular Outcomes in Diabetes / B.W. Paty // *Can. J. Diabetes.* – 2015. – Vol. 39, Suppl 5. – P. S155-S159.
193. Pedersen, O. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study / O. Pedersen, P. Gaede // *Metabolism.* – 2003. – Vol. 52, N 8, Suppl 1. – P. 19-23.
194. Petrie, J.R. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J.R. Petrie, T.J. Guzik, R.M. Touyz // *Can. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 34, N 5. – P. 575-584.
195. Pignoli, P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74, N 6. – P. 1399-1406.
196. Polovina, M.M. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders / M.M. Polovina, T.S. Potpara // *Postgrad. Med.* – 2014. – Vol. 126, N 2. – P. 38-53.
197. Rao, P.M. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men / P.M. Rao, D.M. Kelly, T.H. Jones // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, N 8. – P. 479-93.
198. Rastrelli, G. Metabolic Syndrome in Male Hypogonadism / G. Rastrelli, S. Filippi, A. Sforza [et al.] // *Front. Horm. Res.* – 2018. – Vol. 49. – P. 131-155.

199. Rastrelli, G. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms / G. Rastrelli, F. Guaraldi, Y. Reismann [et al.] // *Sex Med. Rev.* – 2019. – Vol. 7, N 3. – P. 464-475.
200. Raza, M.T. Frequency of Hypogonadism in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Coronary Artery Disease / M.T. Raza, S. Sharif, Z.A. Khan [et al.] // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, N 12. – P. e6500.
201. Recio-Rodrigues, J.I. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetes and hypertensive / J.I. Recio-Rodrigues, M.A. Gomez-Marcos, M.C. Patio-Alonso [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2012. – Vol. 12. – P. 3.
202. Reckelhoff, J.F. Androgens and Blood Pressure Control: Sex Differences and Mechanisms / J.F. Reckelhoff // *Mayo Clin. Proc.* – 2019. – Vol. 94, N 3. – P. 536-543.
203. Reis, J.P. A comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality / J.P. Reis, C.A. Macera, M.R. Araneta [et al.] // *Obesity.* – 2008. – Vol. 17, N 6. – P. 1232-1239.
204. Resnick, S.M. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment / S.M. Resnick, A.M. Matsumoto, A.J. Stephens-Shields [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, N 7. – P. 717-727.
205. Rocha, E. Metabolic syndrome and cardiovascular risk / E.Rocha // *Rev. Port. Cardiol.* – 2019. – Vol. 38, N 5. – P. 333-335.
206. Rodbard, H.W. Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: a 2-year trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes / H.W. Rodbard, B. Cariou, B. Zinman [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 16, N 9. – P. 869-872.
207. Rodriguez-Gutierrez, R. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes / R. Rodriguez-Gutierrez,

- J.G. Gonzalez-Gonzalez, J.A. Zuñiga-Hernandez, R.G. McCoy // *BMJ*. – 2019. – Vol. 367. – P. 15887.
208. Rodríguez-Gutiérrez, R. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence / R. Rodríguez-Gutiérrez, V.M. Montori // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes*. – 2016. – Vol. 9, N 5. – P. 504-512.
209. Roglio, I. Testosterone derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy / I. Roglio, R. Bianchi, S. Giatti [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2007. – Vol. 64, N 9. – P. 1158-1168.
210. Roumaud, P. Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity / P. Roumaud, L.J. Martin // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2015. – Vol. 24, N 1. – P. 25-45.
211. Rowley, W.R. Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends / W.R. Rowley, C. Bezold, Y. Arikan [et al.] // *Popul. Health Manag.* – 2017. – Vol. 20, N 1. – P. 6-12.
212. Roy, C.N. Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men: A Controlled Clinical Trial / C.N. Roy, P.J. Snyder, A.J. Stephens-Shields [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2017. – Vol. 177, N 4. – P. 480-490.
213. Ruamyod, K. Testosterone rapidly increases Ca²⁺-activated K⁺ currents causing hyperpolarization in human coronary artery endothelial cells / K. Ruamyod, W.B. Watanapa, C. Shayakul // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 168. – P. 118-126.
214. Ruggiero, D. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications / D. Ruggiero, S. Paolillo, G.D. Ratta [et al.] // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* – 2013. – Vol. 80, N 3. – P. 106-110.
215. Ruige, J.B. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis / J.B. Ruige, A.M. Mahmoud, D. De Bacquer, J.M. Kaufman // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, N 11. – P. 870-875.

216. Saad, F. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review / F. Saad, A. Aversa, A.M. Isidori [et al.] // *Curr Diabetes Rev.* – 2012. – Vol. 8. – P.131–43.
217. Said, S. Interrelationships with Metabolic Syndrome, Obesity and Cardiovascular Risk / S. Said, D. Mukherjee, T.F. Whayne // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 14, N 5. – P. 415-425.
218. Saltiel, A.R. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease / A.R. Saltiel, J.M. Olefsky // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, N 1. – P. 1-4.
219. Salvotelli, L. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program / L. Salvotelli, V. Stoico, F. Perrone [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2015. – Vol. 29, N 8. – P. 1066-1070.
220. Salzano, A. Hormonal Replacement Therapy in Heart Failure: Focus on Growth Hormone and Testosterone / A. Salzano, R. D'Assante, M. Lander [et al.] // *Heart Fail. Clin.* – 2019. – Vol. 15, N 3. – P. 377-391.
221. Sansone, A. Effect of treatment with testosterone on endothelial function in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis / A. Sansone, G. Rastrelli, A. Cignarelli [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* – 2020. – Vol. 32, N 4. – P. 379-386.
222. Santella, C. Testosterone Replacement Therapy and the Risk of Prostate Cancer in Men With Late-Onset Hypogonadism / C. Santella, C. Renoux, H. Yin [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2019. – Vol. 188, N 9. – P. 1666-1673.
223. Santos, M.R. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure / M.R. Santos, A.L. Sayegh, R.V. Groehs [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2015. – Vol. 105, N 3. – P. 256-264.
224. Sato, K. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle / K. Sato, M. Iemitsu,

- K. Aizawa, R. Ajisaka // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 294, N 5. – P. E961-968.
225. Schianca, G.P. Testosterone Plasma Concentration is Associated with Insulin Resistance in Male Hypertensive Patients / G.P. Schianca, G.P. Fra, F. Brustia [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2017. – Vol. 125, N 3. – P. 171-175.
226. Schiffer, L. Mechanisms in Endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease / L. Schiffer, P. Kempegowda, W. Arlt, M.W. O'Reilly // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 177, N 3. – P. R125-R143.
227. Schleich, F. Effects of androgen substitution on lipid profile in the adult and aging hypogonadal male / F. Schleich, J. J. Legros // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 151, N 4. – P. 415-424.
228. Shi, Y. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes/ Y. Shi, P.M. Vanhoutte // *J Diabetes.* – 2017. – Vol. 9, N 5. – P. 434-449.
229. Singh, R. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway / R. Singh, J.N. Artaza, W.E. Taylor [et al.] // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, N 11. – P. 5081-5088.
230. Smekal, A. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review / A. Smekal, J. Vaclavik // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2017. – Vol. 161, N 1. – P. 31-40.
231. Snyder, P.J. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial / P.J. Snyder, D.L. Kopperdahl, A.J. Stephens-Shields [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2017. – Vol. 177, N 4. – P. 471-479.
232. Snyder, P.J. Lessons From the Testosterone Trials / P.J. Snyder, S. Bhasin, G.R. Cunningham [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2018. – Vol. 39, N 3. – P. 369-386.

233. Stanworth, R.D. Dyslipidaemia is associated with testosterone, oestradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes / R.D. Stanworth, D. Kapoor, K.S. Channer, T.H. Jones // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2011. – Vol. 74, N 5. – P. 624-630.
234. Stanworth, R.D. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study / R.D. Stanworth, S. Akhtar, K.S. Channer, T.H. Jones // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 170, N 2. – P. 193-200.
235. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil [et al.] // *BMJ*. 2000. – Vol. 321, N 7258. – P. 405-412.
236. Svedbo Engström, M. Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study / M. Svedbo Engström, J. Leksell, U.B. Johansson [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 141.
237. Testa, R. The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications / R. Testa, A.R. Bonfigli, F. Prattichizzo [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, N 5. – P. 437.
238. Tirabassi, G. Bone benefits of testosterone replacement therapy in male hypogonadism / G. Tirabassi, A. Biagioli, G. Balercia // *Panminerva Med.* – 2014. – Vol. 56, N 2. – P. 151-163.
239. Torres-Estay, V. Androgen receptor in human endothelial cells / V. Torres-Estay, D.V. Carreño, I.F. San Francisco [et al.] // *J. Endocrinol.* - 2015. – Vol. 224, N 3. – P. R131-R137.
240. Tousoulis, D. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, S. Stefanadis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 10, N 1. – P. 19-32.

241. Tousoulis, D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 10, N 1. – P. 4-18.
242. Traish, A.M. Testosterone and weight loss: the evidence / Abdulmageed M. Traish // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2014. – Vol. 21, N 5. – P. 313–322.
243. Triggle, C.R. Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease / C.R. Triggle, H. Ding, I. Marei [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 98, N 7. – P. 415-430.
244. Vecchié, A. Diabetes and Vascular Disease: Is It All About Glycemia? / A. Vecchié, F. Montecucco, F. Carbone [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2019. – Vol. 25, N 29. – P. 3112-3127.
245. Vermeulen, A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / A. Vermeulen, L. Verdonck, J.M. Kaufman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, N 10. – P. 3666-3672.
246. Vodo, S. Testosterone-Induced Effects on Lipids and Inflammation / S. Vodo, N. Bechi, A. Petroni [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 183041.
247. Volterrani, M. Testosterone and heart failure / M. Volterrani, G. Rosano, F. Iellamo // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 42, N 2. – P. 272-277.
248. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA modeling / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1487-1495
249. Wang, Y. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors / Y. Wang, F. Chen, L. Ye [et al.] // *Reproduction.* – 2017. – Vol. 154, N 4. – P. R111-R122.
250. Wong, M.G. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON / M.G. Wong, V. Perkovic, J. Chalmers [et al.] // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, N 5. – P. 694-700.

251. Wu, F.C. Androgens and coronary artery disease / F.C. Wu, A. Eckardstein // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 183-217.
252. Xiao, F. Impact of CAG repeat length in the androgen receptor gene on male infertility - a meta-analysis / F. Xiao, A. Lan, Z. Lin [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2016. – Vol. 33, N 1. – P. 39-49.
253. Yao, Q.M. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis / Q.M. Yao, B. Wang, X.F. An [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2018. – Vol. 7, N 1. – P. 220-231.
254. Yassin, A. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study / A. Yassin, A. Haider, K.S. Haider [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, N 6. – P. 1104-1111.
255. Yildiz, O. Vasodilating mechanisms of testosterone / O. Yildiz, M. Seyrek // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1-6.
256. Zamorano-Leon, J.J. Relationship Between Erectile Dysfunction, Diabetes and Dyslipidemia in Hypertensive-Treated Men / J.J. Zamorano-Leon, A. Segura, V. Lahera [et al.] // *Urol. J.* – 2018. – Vol. 15, N 6. – P. 370-375.
257. Zghebi, S.S. Assessing the severity of Type 2 diabetes using clinical data-based measures: a systematic review / S.S. Zghebi, M. Panagioti, M.K. Rutter [et al.] // *Diabet. Med.* – 2019. – Vol. 36, N 6. – P. 688-701.
258. Zhang, J. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis / J. Zhang, X. Li X, Z. Cai [et al.] // *Aging Male.* – 2019. – Jan 16. – P. 1-12.
259. Zhang, J. Effects of testosterone supplement treatment in hypogonadal adult males with T2DM: a meta-analysis and systematic review / J. Zhang, B. Yang, W. Xiao [et al.] // *World J. Urol.* – 2018. – Vol. 36, N 8. – P. 1315-1326.

260. Zhou, J.J. VADT Investigators. Glycemic Variation and Cardiovascular Risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial / J.J. Zhou, D.C. Schwenke, G. Bahn, P. Reaven // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, N 10. – P. 2187-2194.
261. Zitzmann, M. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity / M. Zitzmann, M. Brune, B. Kornmann [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 10. – P. 4867-4873.
262. Zitzmann, M. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men / M. Zitzmann, J. Gromoll, A. von Eckardstein, E. Nieschlag // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46, N 1. – P. 31-39.
263. Zitzmann, M. Hypogonadism: Biochemical diagnosis, treatment, and the myth of uniform thresholds / M. Zitzmann // *J. Men's Health*. – 2013. – Vol. 10, N 3. – P. 73-75.
264. Zitzmann, M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome / M. Zitzmann // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5, N 12. – P. 673-681.
265. Zulfania. Association of homocysteine with body mass index, blood pressure, HbA1c and duration of diabetes in type 2 diabetics / Zulfania, A. Khan, S. Rehman, T. Ghaffar // *Pak. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 34, N 6. – P. 1483-1487.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГСПГ	–	Глобулин, связывающий половые гормоны
ДАД	–	Диастолическое артериальное давление
ДГЭА	–	Дегидроэпиандростерон
ДС	–	Диагностическая специфичность
ДЧ	–	Диагностическая чувствительность
ИА	–	Индекс атерогенности
ИМТ	–	Индекс массы тела
ИРИ	–	Иммунореактивный инсулин
КИМ	–	Комплекс интима медиа
ЛГ	–	Лютеинизирующий гормон
ЛПВП	–	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	–	Липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	–	Липопротеиды очень низкой плотности
ЛСК	–	Линейная скорость кровотока
МИЭФ	–	Международный индекс эректильной функции
МС	–	Метаболический синдром
ОБ	–	Окружность бедер
ОТ	–	Окружность талии
ОХС	–	Общий холестерин

ОШ	–	Отношение шансов
ПА	–	Плечевая артерия
ПСА	–	Простат специфический антиген
САД	–	Систолическое артериальное давление
СД2Т	–	Сахарный диабет 2 типа
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
СРБ	–	С-реактивный белок
Т	–	Тестостерон
ТГ	–	Триглицериды
ТЗТ	–	Тестостерон-заместительная терапия
ТТГ	–	Тиреотропный гормон
ФСГ	–	Фолликулостимулирующий гормон
ЧСС	–	Частота сердечных сокращений
ЭД	–	Эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	–	Эндотелий зависимая вазодилатация
ЭрД	–	Эректильная дисфункция
AMS	–	Aging male symptoms
AR	–	Андрогеновый рецептор
AUC	–	Площадь под кривой
CAG	–	Цитозин-аденин-гуанин
DSC-R	–	Diabetes Symptom Checklist – revised version

eNOS3	–	Эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа
HADS	–	Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA1c	–	Гликированный гемоглобин
ICAM	–	Inter-Cellular Adhesion Molecule
IDF	–	International Diabetes Federation
LAP	–	Lipid Accumulation Product index
NO	–	Оксид азота
SF-36	–	The Short form-36
VCAM	–	Vascular Cellular Adhesion Molecule
VEGF	–	Vascular endothelial growth factor