

Влияние пролонгированного тестостерона ундеканата на метаболические и гормональные параметры у мужчин с ожирением и хронической сердечной недостаточностью

Н.П. Гончаров¹, Г.В. Кация¹, Л.М. Гайворонская², В.И. Золоедов², В.М. Усков²

¹ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Контакты: Николай Петрович Гончаров goncharovN@endocrincentr.ru

Критерии метаболического синдрома (МС) по АТР III включают нарушения глюкозы натощак ($> 5,6$ ммоль/л), окружность талии > 102 см, повышение артериального давления (АД) $> 130/85$ мм рт. ст., повышение уровня триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокой плотности ($\leq 1,03$ ммоль/л). Альдостерон в настоящее время рассматривается как ключевой фактор в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и инсулинорезистентности, связывающий гипертензию с МС и ожирением. **Целью настоящей работы** явилось изучение эффектов кратковременной терапии тестостероном на маркеры МС у мужчин с дефицитом тестостерона в комбинации с клинически стабильной хронической сердечной недостаточностью и оценка на этом фоне динамики альдостерона в плазме. В исследование были включены пациенты старше 40 лет. Заместительная терапия на протяжении 24 недель включала 2 инъекции тестостерона ундеканата 1000 мг с 3-месячным интервалом. В результате терапии уровень тестостерона в сыворотке значимо повышался. Содержание альдостерона, инсулина и показатели индекса НОМА (Homeostatic model assessment, гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) снижались, но показатели АД не изменялись. Проявлялась тенденция к снижению уровня глюкозы. Незначительно, но достоверно повышался уровень липопротеидов низкой плотности и одновременно снижался уровень триглицеридов. Другие маркеры МС, а также биохимические, гематологические и эхокардиографические показатели не изменялись. По данным опросника AMS, уже через 3 мес после первой инъекции наблюдалось улучшение соматических и особенно сексуальных симптомов/жалоб, но не психологических. В течение 3 последующих месяцев после 2-й инъекции изменений не наблюдалось. Таким образом, введение тестостерона в течение 24 недель приводит к улучшению некоторых маркеров МС, но наиболее выраженным и малоизученным эффектом является подавляющее действие тестостерона на повышенные концентрации альдостерона в сыворотке.

Ключевые слова: тестостерон, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, лечение

Research effects of Testosterone undecanoate administration on metabolic and hormonal parameters at men with an obesity and a chronic heart failure

N.P. Goncharov¹, G.V. Katsya¹, L.M. Gaivoronskaya², V.I. Zolodov², V.M. Uskov²

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia

The ATP III criteria of the metabolic syndrome (MS) comprise impaired fasting glucose (> 5.6 mmol/L), waist circumference > 102 cm, hypertension ($> 130/85$ mm Hg), high triglycerides (> 1.7 mmol/L) and low HDL-cholesterol (≤ 1.03 mmol/L). Aldosterone is currently recognized as a key factor in pathogenesis of cardiovascular diseases and insulin resistance, linking hypertension to MS and obesity. Those results prompted us to study the effects of testosterone administration on metabolic and hormonal parameters, including the effects on serum aldosterone on men with MS, lower-than-normal serum testosterone and chronic heart failure. Patients were included in research is older than 40 years. The study group received two injections with Testosterone undecanoate (1000 mg) with three month interval. After 24 weeks of testosterone treatment, there were significant declines of insulin and homeostatic model assessment and of serum aldosterone (but no changes in blood pressure). Serum glucose declined but not significantly. There was a slight increase in LDL-cholesterol and a decrease in triglycerides. Other variables of MS and other biochemical variables did not change. Echocardiographical variables did not change. The AMS showed improvements over the first 3 months after testosterone administration but, while sustained, there was no further improvement.

Thus, short-term introduction of Testosterone undecanoate within 24 weeks leads to improvement of some markers of MS, but the most expressed and low-studied effect is inhibitory action of testosterone on the increased concentration of aldosterone in serum.

Key words: testosterone, chronic heart failure, obesity, treatment

Введение

Более 10 лет назад сформировалось представление о наличии атерогенного эффекта тестостерона, которое основывалось на половых различиях в частоте встречаемости заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, с выраженным преобладанием у мужчин. С этих позиций введение андрогенов рассматривалось как дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. За последнее время в ряде исследований была проведена оценка взаимодействия андрогенов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сделано заключение, что андрогены не являются провоцирующим звеном в этиологии сердечно-сосудистой патологии [1–5]. В отличие от ранних представлений, результаты последних исследований выдвинули на передний план отрицательную роль низкого уровня андрогенов в заболеваемости сердечно-сосудистой системы [6–9]. Последние эпидемиологические исследования показали, что низкий уровень тестостерона является предиктором смертности пожилых мужчин [10–14], особенно смертности от сердечно-сосудистой патологии [10, 15, 16]. Результаты эпидемиологических наблюдений показали, что низкий уровень тестостерона, часто в комбинации с низким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ассоциируют с предикторами метаболического синдрома (МС) [17–24].

Дефицит тестостерона регистрируется приблизительно у 30 % мужчин в возрасте 40–79 лет [25]. Многочисленные исследования фиксируют обратную зависимость между уровнем тестостерона и выраженностью маркеров МС [26–31]. Регистрируется обратная зависимость между окружностью талии, надежным индикатором висцерального ожирения, и уровнем тестостерона по всем возрастным группам [32]. Показана взаимосвязь между ожирением/МС и нарушением метаболизма кортикостероидов [33, 34]. Альдостерон в настоящее время рассматривается как ключевой фактор в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и формировании инсулинорезистентности [35–40] и служит гормоном, связывающим гипертензию с МС и ожирением. Показано наличие негеномных механизмов действия альдостерона в процессе развития ожирения, толерантности к инсулину и сердечно-сосудистых заболеваний с поражением тканей сердца [41]. Эффекты альдостерона реализуются посредством минералокортикоидных рецепторов (MR), которые присутствуют не только в органах-мишенях, таких как почки, толстый кишечник, слюнные и потовые железы, но также в адипоцитах, кардиомиоцитах, фибробластах, скелетной мускулатуре, гладкомышечных структурах и сосудистом эндотелии. Экспрессия MR в тканях регистрируется при физиологических концентрациях альдостерона, и они обладают высокой аффинностью как к альдостерону, так и к кортизолу [42]. Исходя из этих результатов,

целью нашей работы являлось изучение эффектов кратковременной терапии тестостероном на маркеры МС у мужчин с дефицитом тестостерона в комбинации с клинически стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и оценка на этом фоне динамики альдостерона в плазме.

Материалы и методы

В общей сложности 62 пациента Воронежской медицинской академии старше 40 лет с клинически стабильной ХСН и симптомами гипогонадизма были приглашены для участия в данном исследовании. Критериями исключения являлись: нестабильная стенокардия; декомпенсация сердечной недостаточности; неконтролируемая гипертоническая болезнь; хроническая почечная недостаточность (креатинин крови > 150 мкмоль/л); простатический специфический антиген (ПСА) за пределами нормальных значений (общий – 0–4 нг/мл, свободный – 0–2,5 нг/мл).

После первичного скрининга 20 пациентов были исключены из исследования, так как их уровень тестостерона находился в нормальных пределах (12,7–23,4 нмоль/л). У оставшихся 42 пациентов основной диагноз включал ишемическую болезнь сердца, гипертензию II–III стадии, ХСН I–III стадии и МС. Терапия включала комбинацию различных групп препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, нитраты, статины. В период проведения исследования схема приема препаратов была неизменной. Только 26 из 42 пациентов дали согласие на участие в исследовании. Эта группа получала заместительную терапию на протяжении 24 недель (2 инъекции тестостерона ундеканоата 1000 мг с 3-месячным интервалом). Четверо пациентов из этой группы отказались от 2-й инъекции препарата. Эхокардиографию, контроль артериального давления (АД), измерение окружности талии и индекса массы тела (ИМТ) проводили до и через 3 мес после 2-й инъекции. Образцы крови брали для анализа на гормоны, гематологических исследований, оценки липидного спектра глюкозы натощак и других биохимических маркеров. Оценку андрогенного статуса (опросник AMS) проводили до, через 3 и 6 мес после введения тестостерона.

Образцы крови для всех анализов брали натощак в утренние часы (08.00–10.00 ч). Определение липидов (общий холестерин, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицериды определяли на анализаторе Hitachi 912. Другие биохимические параметры (аспартатаминотрансфераза, креатинин, билирубин, креатинфосфатдегидрогеназа и лактатдегидрогеназа) определяли на высокоскоростном полуавтоматическом анализаторе.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследованных показателей до ($n = 26$) и через 3 мес после ($n = 22$) введения 2-й инъекции тестостерона

Показатели	До введения тестостерона	Через 3 мес после 2-й инъекции	Значимость различий, p
Возраст, годы*	54,7 ± 6,6	53,9 ± 6,5	0,619
ИМТ, кг/м ²	33,6; 29,5/44,3	33,6; 30,1/44,3	0,910
Объем талии (см)	109,5; 100/140	107,0; 100/138	0,558
АД сист. мм рт. ст.	130; 120/150	130; 130/140	0,441
АД диаст. мм рт. ст.	80; 80/100	80; 80/90	0,615
ЛГ, мЕд/мл	2,8; 1,2/8,2	3,7; 1,3/9,6	0,299
ФСГ, мЕд/мл	4,4; 2,2/8,1	4,4; 1,6/11,2	0,894
Тестостерон, нмоль/л	7,6; 3,3/11,3	11,05; 5,3/18,2	0,004
Свободный тестостерон (расч.), пмоль/л	134; 66/225	176; 85,6/244	0,02
Биодоступный тестостерон, нмоль/л	3,1; 1,6/5,3	4,1; 2,0/5,7	0,048
ГСПГ, нмоль/л	35; 17,5/64	39,1; 25,2/100,1	0,318
ПСА, нг/мл	0,6; 0,1/2,3	0,75; 0,3/2,6	0,271
Свободный ПСА, нг/мл	0,12; 0,06/0,56	0,19; 0,07/0,7	0,066
Альдостерон, пмоль/л	411; 99/1416	183; 60/313	0,0007
НОМА	7,03; 2,3/15,9	3,7; 1,6/7,9	0,0005
Инсулин, мкЕд/мл	24,6; 10,1/47,5	12,5; 6,6/25,2	0,00004
ДГЭАС, мкмоль/л	2,6; 0,24/6,3	3,7; 0,34/9,8	0,491
ИФР-1, нг/мл	106,0; 70/150	107; 74/162	0,572
ЛПВП, ммоль/л	1,4; 1,0/1,6	1,3; 0,9/2,0	0,100
ЛПНП, ммоль/л	2,6; 1,5/3,9	3,3; 2,0/6,4	0,003
Триглицериды, моль/л	2,0; 1,1/3,3	1,47; 0,7/4,9	0,041
Холестерин, ммоль/л	4,9; 3,2/6,4	4,6; 3,0/5,2	0,096
Глюкоза, моль/л	5,9; 4,5/10,9	5,5; 4,1/9,9	0,073

Примечание. * — среднее ± Ст. откл; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1.

Тестостерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) определяли методом усиленной хемилюминесценции.

Инсулин, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС), ПСА и ГСПГ определяли иммунохемилюминесцентным методом, инсулиноподобный фактор роста-1 — иммуноферментным методом, альдостерон — РИА-методом.

Показатели свободного и биодоступного тестостерона рассчитывали, используя математическую

формулу A. Vermeulen et al. [43] в режиме онлайн на сайте ISSAM (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Измерение АД выполняли ручным методом. Средние показатели рассчитывали по результатам двух измерений с 2-минутным интервалом. Измерение АД и эхокардиографию проводили в положении лежа.

Для оценки андрогенного статуса и качества жизни использовали опросник AMS, который позволяет оценить 3 группы симптомов/жалоб: психологические, соматовегетативные и сексуальные. Количество баллов

Таблица 2. Сравнение показателей AMS (Me; 5–95-й процентиля) до, через 3 и 6 мес после введения тестостерона ундекааноата

Показатели AMS	До терапии	Через 3 мес после первой инъекции	Через 3 мес после 2-й инъекции	Достоверность различий
Общая сумма баллов	43; 29–63	34; 25–53	36; 25–48	$P_1 = 0,014$ $P_2 = 0,028$ $P_3 = NS$
% улучшения		17,5; 0–28	20; 2–32	$P_3 = 0,044$
Подгруппа соматических симптомов/жалоб	19; 14–30	15,5; 13–25	15,5; 11–23	$P_1 = 0,05$ $P_2 = 0,014$ $P_3 = NS$
% улучшения		16,5; 10–25	17,5; 7–36	$P_3 = NS$
Подгруппа психологических симптомов/жалоб	11,5; 7–22	10,0; 7–17	11,0; 6–17	$P_1 = NS$ $P_2 = NS$ $P_3 = NS$
% улучшения		14,5; 14–32	9,5; 16–30	NS
Подгруппа сексуальных симптомов/жалоб	12,0; 8–17	9,0; 5–13	9,0; 5–13	$P_1 = 0,004$ $P_2 = 0,001$ $P_3 = NS$
% улучшения		25; 0–40	29; 13–40	$P_3 = NS$

Примечание. P_1 – между базальными показателями и через 3 мес после первой инъекции; P_2 – между базальными показателями и через 3 мес после 2-й инъекции; P_3 – между первой и 2-й инъекциями.

больше 27 предполагает наличие тех или иных нарушений. Баллы в пределах 27–36 рассматриваются как слабые отклонения; 37–49 – как отклонения средней степени и > 50 – как выраженные нарушения [44–48].

Статистика

Данные представлены в виде медианы и 5% – 95 % процентилями. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка W. Значимость различий между отдельными группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0 for Windows (StatSoft, Inc.).

Результаты

У 25 из 26 обследованных пациентов регистрировались 3 и более диагностических критериев МС: гипертоническая болезнь – 100 %; окружность талии > 102 см – 92 %; триглицериды сыворотки $\geq 1,7$ ммоль/л – 69 %; нарушение глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л – 61 %; понижение уровня ЛПВП $\geq 1,03$ ммоль/л – 3,8 %.

В табл. 1 представлена динамика показателей до и через 6 мес действия тестостерона. Уровень тестостерона в сыворотке значительно повышался. Содержание альдостерона, инсулина и показатели индекса НОМА (Homeostatic model assessment, гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) снижались. Незначительно, но достоверно повышался уровень ЛПНП и од-

новременно снижался уровень триглицеридов. Остальные показатели не претерпевали значимых изменений.

После 6 мес заместительной терапии тестостероном не отмечались изменения в гематологических показателях, за исключением показателей скорости оседания эритроцитов, которые значимо снижались (данные не приводятся). Сывороточный креатинин и биохимические показатели функции печени также не изменялись. Показатели эхокардиографии характеризовались относительной стабильностью, без значимых различий в процессе проведения заместительной терапии (данные не приводятся).

Результаты оценки андрогенного статуса и качества жизни по опроснику AMS приведены в табл. 2. Уже через 3 мес после первой инъекции наблюдалось улучшение показателей подгрупп соматических и особенно сексуальных симптомов/жалоб, но не психологических. В течение 3 последующих месяцев после 2-й инъекции дальнейших изменений не наблюдалось.

Обсуждение

В этом непродолжительном (24 нед) исследовании с введением тестостерона группе мужчин с ХСН и МС и уровнем тестостерона ниже нормальных значений выявлен ряд интересных наблюдений. В динамике показателей альдостерона и инсулина в крови, а также расчетных показателей инсулинорезистентности НОМА прослеживались значимые положительные изменения, хотя они не ассоциировались с изменениями в пока-

зателях АД и глюкозы ($p = 0,558$ и $p = 0,073$ соответственно). Содержание триглицеридов значимо снизилось, а ЛПНП увеличилось. Остальные показатели МС на протяжении 24 недель заместительной терапии не изменялись. Последние публикации показывают, что изменения в показателях МС наступают в основном через 6–12 мес заместительной терапии. Изменения в липидном спектре появляются уже через 4 нед и достигают максимума через 6–12 мес наряду со снижением количества жировой ткани и увеличением нежировой (тощей) массы тела. Чувствительность инсулина может повышаться уже в течение нескольких дней, но эффект на метаболизм глюкозы начинает проявляться только через 3–12 мес терапии [49]. В более поздних работах выявлены обнадеживающие результаты положительного влияния терапии тестостероном на метаболизм и выносливость у пациентов с ХСН [50–53]. В нашем исследовании показатели эхокардиографии не претерпевали значимых изменений, что, возможно, указывает на необходимость в данном случае более продолжительной терапии тестостероном. Как правило, для проявления положительного эффекта на объем и силу мышечной ткани требуется более продолжительный период введения тестостерона [49]. Побочные эффекты на гематологические показатели и содержание ПСА не наблюдались. Наши данные подтверждают результаты других исследований, демонстрирующих положительные эффекты терапии тестостероном на МС [24, 52, 53]. Новым аспектом

является восстановление уровня альдостерона при нормализации уровня тестостерона под действием заместительной терапии и его потенциальные эффекты на гипертензию и инсулинорезистентность [38, 39]. После введения тестостерона уровень альдостерона значительно снижался, в то время как показатели окружности талии за этот период не изменялись. Поэтому можно предполагать, что снижение альдостерона непосредственно связано с действием самого тестостерона. Имеется лишь 1 исследование на крысах, где показано, что тестостерон посредством подавления активности синтетазы альдостерона подавляет базальную и стимулируемую ангиотензином II секрецию альдостерона [54].

Таким образом, результаты нашей работы показали целесообразность более продолжительной терапии тестостероном для выявления его эффектов на показатели МС, включая его влияние на баланс альдостерона в плане его потенциального эффекта на АД и сердечно-сосудистую систему. Показано, что тестостерон улучшает показатели НОМА [55, 56], и представляется важным выяснить, обеспечивает ли нормализация уровня альдостерона положительный вклад в повышение чувствительности ткани к инсулину и улучшение контроля гликемии. Хроническое повышение уровня альдостерона у больных с МС, сердечно-сосудистой патологией и повышенным уровнем АД требует включения в терапию блокаторов МР, типа верошпирана, наряду с гипотензивными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24:183–217.
2. Liu P.Y., Death A.K., Handelsman D.J. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24:313–40.
3. Jones R.D., Nettleship J.E., Kapoor D. et al. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:141–54.
4. Shabsigh R., Rajfer J., Aversa A. et al. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2006;60:1087–92.
5. Shabsigh R., Katz M., Yan G., Makhsida N. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 2005;96:67M–72M.
6. Corona G., Forti G., Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male* 2008;11:193–9.
7. Traish A.M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30:23–32.
8. Yassin A.A., Saad F., Gooren L.J. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia* 2008;40:259–64.
9. Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* 2009;32:587–98.
10. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694–701.
11. Shores M.M., Moceri V.M., Gruenewald D.A. et al. Low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk: a preliminary study of men in a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:2077–81.
12. Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L., Kivlahan D.R. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006;166:1660–5.
13. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan;93(1):68–75. Epub 2007 Oct 2.
14. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med* 2007;167:2249–54.
15. Tibblin G., Adlerberth A., Lindstedt G., Bjorntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes* 1996;45:1605–9.
16. Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D. et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010;96:1821–5.
17. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8:272–83.
18. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-

analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40:189–207.

19. Goncharov N.P., Katsya G.V., Chagina N.A. Three definitions of the metabolic syndrome applied to a sample of obese men and their relation with serum testosterone. *Aging Male* 2008;11(3):118–22.
20. Kalme T., Seppala M., Qiao Q. et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1550–6.
21. Kupelian V., Page S.T., Araujo A.B. et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:843–50.
22. Кацья Г.В., Гончаров Н.П., Чагина Н.А. Нарушение баланса стероидных гормонов при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин моложе 40 лет. *Пробл эндокринологии* 2011;57(4):7–12.
23. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I. et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2618–23.
24. Saad F., Gooren L.J. The role of testosterone in the etiology and treatment of obesity, the metabolic syndrome, and diabetes mellitus type 2. *J Obes* 2011; 2011. pii: 471584. doi: 10.1155/2011/471584. Epub 2010 Aug 10.
25. Traish A.M., Kypreos K.E. Testosterone and cardiovascular disease: An old idea with modern clinical implications. *Atherosclerosis* 2011 Feb;214(2):244–8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2010.08.078.
26. Kaplan S.A., Meehan A.G., Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol* 2006;176:1524–7; discussion 1527–8.
27. Allan C.A., Strauss B.J., Burger H.G. et al. The association between obesity and the diagnosis of androgen deficiency in symptomatic ageing men. *Med J Aust* 2006;185:424–7.
28. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:226–34.
29. Allan C.A., Strauss B.J., McLachlan R.I. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int J Impot Res* 2007;19:448–57.
30. Mohr B.A., Bhasin S., Link C.L. et al. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 2006;155:443–52.

31. Rodriguez A., Muller D.C., Metter E.J. et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3568–72.
32. Svartberg J., von Muhlen D., Sundsfjord J., Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol* 2004;19:657–63.
33. Roberge C., Carpentier A.C., Langlois M.F. et al. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1465–78.
34. Krug A.W., Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008;51:1252–8.
35. Catena C., Lapenna R., Baroselli S. et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3457–63.
36. Stas S., Whaley-Connell A., Habibi J. et al. Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-aldosterone system stimulation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and cardiac remodeling. *Endocrinology* 2007;148:3773–80.
37. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Бутрова С.А. Количественные и качественные параметры надпочечникового стероидогенеза у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением. *Пробл эндокринологии* 2008;6:16–21.
38. Hannemann A., Meisinger C., Bidlingmaier M. et al. Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two German populations. *Eur J Endocrinol* 2011;164:751–8.
39. Briet M., Schiffrin E.L. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:163–72.
40. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009;150:776–83.
41. Vinson G.P., Coghlan J.P. Expanding view of aldosterone action, with an emphasis on rapid action. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:410–6.
42. Caprio M., Feve B., Claes A. et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *The FASEB Journal* 2007;21:2185–94.
43. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A clinical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666–72.
44. Hintikka J., Niskanen L., Koivumaa-Honkanen H. et al. Hypogonadism,

decreased sexual desire, and long-term depression in middle-aged men. *J Sex Med* 2009;6:2049–57.

45. Shores M.M., Kivlahan D.R., Sadak T.I. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry* 2009;70:1009–16.
46. Heinemann L.A. Aging Males' Symptoms scale: a standardized instrument for the practice. *J Endocrinol Invest* 2005;28:34–8.
47. Moore C., Huebler D., Zimmermann T. et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004;46:80–7.
48. Daig I., Heinemann L.A., Kim S. et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:77.
49. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011;165:675–85.
50. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:919–27.
51. Malkin C.J., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone and heart failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;17:262–8.
52. Jones T.H., Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009;207:318–27.
53. Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828–37.
54. Kau M.M., Lo M.J., Wang S.W., Tsai S.C. et al. Inhibition of aldosterone production by testosterone in male rats. *Metabolism* 1999;48:1108–14.
55. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009;30:726–33.
56. Awersa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-age men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010;7:3495–503.