

Влияние гормонозаместительной терапии на кардиометаболические показатели у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском и гипогонадизмом

М.Н. Мамедов¹, Г.Г. Шарвадзе^{1,2}, А.А. Евдокимова¹

¹Отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №8» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Георгий Гелаевич Шарвадзе giga@bk.ru

Статья посвящена оценке влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) андрогенами на кардиометаболические показатели у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и андрогенодефицитным состоянием. В открытое рандомизированное клиническое исследование были включены 52 мужчины в возрасте 30–64 лет с высоким ССР и выявленным андрогенодефицитным состоянием. Мужчины были рандомизированы в 2 группы: группа контроля (ГК) (n = 26) продолжала получать прежнюю терапию, проводимую до исследования; основная группа (ОГ) (n = 26) на фоне прежней терапии получала ежедневные аппликации трансдермального геля с тестостероном (Андрогель) в суточной дозе 50 мг тестостерона в 5 г геля. Продолжительность исследования составила 180 дней. Динамика исследуемых показателей отслеживалась через 90 дней после начала лечения на промежуточном визите и через 180 дней от начала терапии — в конце лечения.

В конце исследования ЗГТ у мужчин с андрогенодефицитным состоянием и высоким ССР привела к нормализации уровня тестостерона у всех пациентов в ОГ и улучшению эректильной функции на 12 %. Терапия Андрогелем способствовала статистически значимому снижению артериального давления на 10 %, в ГК изменений практически не наблюдалось. ЗГТ способствовала небольшому, но достоверному снижению массы тела (в среднем на 2,8 кг) и окружности талии (в среднем на 1,7 см). Проведенная терапия также снизила концентрацию общего холестерина в среднем на 11 %, уровень триглицеридов уменьшился на 22 %. На фоне терапии отмечалось достоверное снижение уровня инсулина и глюкозы натощак. В целом курсовая терапия с применением трансдермального геля с тестостероном в совокупности привела к снижению уровня прогнозируемого суммарного ССР на 30 %. Таким образом, ЗГТ с применением препаратов тестостерона у мужчин с гипогонадизмом и высоким ССР приводит к нормализации уровня тестостерона, улучшению эректильной функции, нормализации основных кардиометаболических показателей.

Ключевые слова: андрогенодефицитное состояние, трансдермальный гель с тестостероном, кардиометаболические факторы риска

Impact of hormone replacement therapy on cardiac metabolic indicators in men with high cardiovascular risk and hypogonadism

M.N. Mamedov¹, G.G. Sharvadze², A.A. Yevdokimova¹

¹Department of Comorbidity Prevention, State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²City Polyclinic Eight, Moscow Healthcare Department

The paper evaluates the impact of hormone replacement therapy (HRT) with androgens on cardiac metabolic indicators in men with high cardiovascular risk (CVR) and androgen deficiency state. An open-label randomized clinical trial enrolled 52 men aged 30–64 years with high CVR and detected androgen-deficiency state. The men were randomized into 2 groups: a control group (CG) (n = 26) continued to receive the pre-trial therapy; during the previous therapy, a study group (SG) (n = 26) had daily applications of transdermal gel with testosterone (AndroGel) in a daily dose of 50 mg of testosterone in 5 g of the gel. The trial lasted 180 days. The changes in the indicators under study were traced 90 days after treatment initiation at an intermediate visit and 180 days after the initiation of treatment — at the end of its treatment.

At the end of the trial, HRT in men with androgen deficiency and high CVR led to normalization of testosterone levels in all the SG patients and to improvement in erectile function by 12 %. Androgen therapy caused a statistically significant reduction in blood pressure by 10 %; no changes were virtually observed in the CG. HRT promoted a slight, but significant weight loss (by an average of 2.8 kg) and waist circumference (by an average of 1.7 cm). The therapy performed also lowered the concentration of total cholesterol by an average of 11 % and that of triglycerides by 22 %. During the therapy, there was a significant decrease in fasting insulin and glucose levels. Overall, the course therapy with transdermal gel in combination with testosterone resulted in a reduction in the expected total CVR by 30 %. Thus, HRT using testosterone preparations in men with hypogonadism and high CVR led to normalization of testosterone levels and major cardiac metabolic indicators and to improvement in erectile function.

Key words: androgen-deficiency state, transdermal gel with testosterone, cardiac metabolic risk factors

Введение

В последние годы возрастной гипогонадизм или возрастной андрогенный дефицит у мужчин рассматривается еще одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде исследований показана связь между уровнем тестостерона в сыворотке и показателями липидного спектра. В большинстве работ выявлена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и холестерином (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и отрицательная между содержанием в сыворотке общего, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и тестостерона [1].

В работе G. B. Phillips et al. (1994) была получена корреляция между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий [2]. L. Sieminska et al. (2003) доказали, что уровень свободного тестостерона достоверно ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом [3]. В исследовании M. Muller (2004) установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины «интима-медиа» сонной артерии [4].

Связь андрогенного дефицита с некоторыми кардиометаболическими показателями изучалась в исследовании TromsoStudy, которое показало, что концентрации общего тестостерона и гормона, связывающего половые стероиды (ГСПС), имели отрицательную корреляцию с систолическим артериальным давлением (АД) ($p < 0,001$). У мужчин с уровнем АД $> 140/90$ мм рт. ст., кроме того, было достоверно ниже содержание как общего, так и свободного тестостерона. Также выявлена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [5].

Еще в 70-х годах XX века впервые была продемонстрирована связь между половыми гормонами и уровнем глюкозы, инсулина, параметров липидного обмена у мужчин с инфарктом миокарда [6]. В последующем была подтверждена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и метаболического синдрома (МС) у мужчин [7].

Некоторые авторы рассматривают низкий уровень тестостерона как один из компонентов МС и самостоятельный фактор кардиоваскулярного риска у мужчин. По данным проспективных исследований, низкий уровень тестостерона предшествует развитию абдоминального ожирения, МС и сахарного диабета (СД) [8].

Таким образом, кардиометаболические факторы риска выступают в качестве объединяющего звена между развитием ССЗ и андрогенодефицитным состоянием.

С учетом того факта, что между метаболическими нарушениями и андрогенным дефицитом имеется патогенетическая связь, применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) может способствовать не-

которому улучшению показателей АД, показателей липидного спектра, оказать позитивное влияние на углеводный обмен, антропометрические показатели. В литературе подобные исследования малочисленны. Нет также данных о влиянии ЗГТ на коронарные события [9].

Целью данного исследования было оценить влияние ЗГТ андрогенами на кардиометаболические показатели у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и андрогенодефицитным состоянием.

Материалы и методы исследования

В открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование было включено 52 мужчины в возрасте 30–64 лет с наличием факторов риска ССЗ, высоким ССР и выявленным андрогенодефицитным состоянием.

Высокому ССР соответствовало ≥ 5 % пациентов согласно европейской шкале SCORE для стран высокого риска, что соответствовало наличию ≥ 2 из ниже перечисленных факторов риска:

- артериальная гипертензия (АГ) (по критериям Европейского общества гипертонии, 2009);
- высокий уровень общего ХС > 5 ммоль/л и ХС ЛПНП > 3 ммоль/л;
- курение.

Критерием андрогенного дефицита являлся уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л и/или свободного тестостерона $< 0,225$ нмоль/л. С целью изучения эффектов ЗГТ тестостероном мужчины были рандомизированы в 2 группы:

— первая (I) — группа контроля (ГК) ($n = 20$) — продолжала получать прежнюю терапию, проводимую до исследования (в большинстве случаев антигипертензивную терапию);

— вторая (II) — основная группа (ОГ) ($n = 20$) — на фоне прежней терапии стала получать ежедневные аппликации трансдермального геля с тестостероном (Андрогель, Безен) в суточной дозе 50 мг тестостерона в 5 г геля. Водно-спиртовой гель с 1 % тестостерона высыхает за несколько минут после аппликации на кожу предплечий, плеч и живота; при этом биодоступность тестостерона составляет приблизительно 9–14 %. Продолжительность исследования составила 180 дней. Динамика исследуемых показателей отслеживалась через 90 дней после начала лечения на промежуточном визите и через 180 дней от начала терапии — в конце лечения.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Критериями исключения являлись СД 1-го и 2-го типов, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени, хронический алкоголизм, онкологические заболева-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Значения
Длительность АГ (годы)	4,8 ± 0,4
Систолическое АД (САД) (мм рт. ст.)	158,3 ± 2,4
Диастолическое АД (ДАД) (мм рт. ст.)	100,3 ± 1,5
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	71,8 ± 1,2
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²)	30,7 ± 0,6
Обхват талии (см)	104,0 ± 0,6
Курение	36,2 %
Злоупотребление алкоголем	11,7 %
Низкая физическая активность	33,3 %
Нарушение питания	11,0 %
Наследственная отягощенность по ССЗ	31,7 %
Препараты, принимаемые на момент включения в исследование:	
– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	36,0 %
– антагонисты кальция	0 %
– β-адреноблокаторы	16,7 %
– диуретики	8,3 %
– статины	10,0 %

ния, периферический атеросклероз, врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом, приобретенный первичный гипогонадизм.

Методы исследования

Стандартный опрос проводился по специально разработанной для данного исследования анкете (на основании анкет ARIC, ВОЗ и ГНИЦ ПМ).

Эректильная дисфункция оценивалась с помощью опросника МИЭФ (R.C. Rosen et al., 1997), который позволяет в баллах оценить 5 компонентов половой функции: эрекция, оргазм, половое влечение, удовлетворение от полового акта и общее сексуальное удовлетворение. Нормальной эректильной функцией считалось количество баллов 22–25, легкой степенью нарушения эрекции – 17–21 балл, умеренно-легкой степенью – 12–16 баллов, умеренной степенью – 8–11, тяжелой степенью нарушений считалась сумма баллов 5–7.

Исследование андрогенного статуса включало клиническую оценку дефицита андрогенов с использованием стандартной международной анкеты AMS, состоящей из 17 вопросов с оценкой ответов по 5-балльной шкале. Симптомы дефицита андрогенов считали невыраженными при количестве баллов 17–26, легкими – 27–36, выраженными – 37–49 и тяжелыми > 50.

Андрогенодефицитное состояние или гипогонадизм диагностировались при наличии нижеперечисленных признаков:

- клинические симптомы гипогонадизма;
- ≥ 37 баллов по опроснику AMS;
- уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л и/или свободного тестостерона < 0,225 нмоль/л.

Инструментальные и биохимические методы исследования включали: антропометрическое обследование (САД и ДАД в покое); липиды крови (общий ХС, ХС ЛПНП, триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП); уровень глюкозы в венозной крови натощак; уровень иммунореактивного инсулина в крови натощак; уровни тестостерона и ГСПС; уровень свободного тестостерона.

Динамика кардиометаболических показателей, уровня общего тестостерона, ГСПС, а также выраженности клинических проявлений андрогенного дефицита, эректильной функции отслеживались до лечения, через 90 дней – промежуточный визит и через 180 дней от начала терапии – в конце лечения. Для оценки эффективности проводимой терапии до и после исследования пациентам определяли суммарный ССР (европейская шкала SCORE), сумму баллов по опроснику AMS и опроснику МИЭФ.

Статистический анализ

Для оценки эффективности лечения использовался обобщенный дисперсионно-ковариационный анализ с помощью процедур PROC GLM и PROC REG. Эффекты делились на непрерывные или двоичные (показатели эффективности) переменные. Применялись стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента и критерий Фишера. Доверительный интервал для показателей эффективности составлял 95 %.

Результаты исследования

Влияние трансдермального геля тестостерона на основные кардиометаболические показатели у мужчин с гипогонадизмом и высоким сердечно-сосудистым риском

На фоне ЗГТ у пациентов с гипогонадизмом и высоким ССР мы получили нормализацию уровня тестостерона у всех пациентов ОГ, который стал достоверно выше, чем у ГК (рис. 1).

Проведенное курсовое лечение в ОГ способствовало достоверному улучшению эректильной функции на 12,6 %, тогда как в ГК средние показатели не подверглись статистически значимым изменениям.

Большинство пациентов обеих групп исходно имели высокий и очень высокий суммарный ССР, что обусловлено сочетанием нескольких факторов риска различной степени выраженности. В частности, у многих пациентов с высоким ССР и гипогонадизмом была диагностирована АГ I–II степени. На промежуточном визите терапия тестостероном привела к статистически значимому снижению САД на 10 %, и эта тенденция сохранилась до конца лечения. В ГК изменений практически не наблюдалось. Аналогичная картина

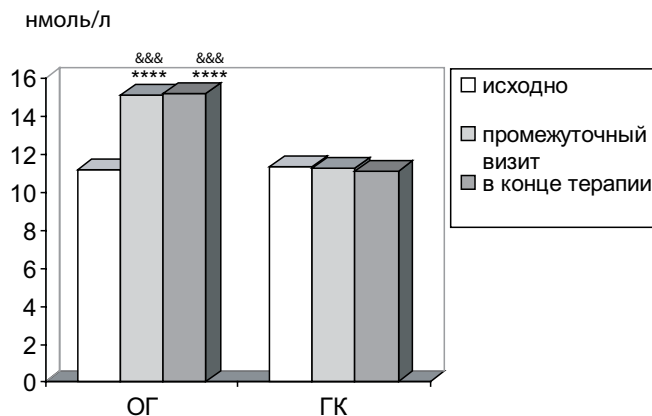


Рис. 1. Изменение уровня общего тестостерона на фоне ЗГТ.

Примечание: **** – $p < 0,0001$ достоверность различия по сравнению с исходным уровнем; &&& – $p < 0,001$ достоверность различия по сравнению с ГК

отмечалась в отношении ДАД: оно снизилось в среднем на 10 % в ОГ, что является достоверным в отношении исходного уровня и ГК. ЗГТ способствовала небольшому, но достоверному снижению массы тела. Исходно у пациентов с высоким ССР и гипогонадизмом в ОГ средняя масса тела составила $94,9 \pm 3,5$ кг, на промежуточном визите отмечено ее снижение в среднем на 1,3 кг, а в конце ЗГТ – на 2,8 кг. В ГК наблюдалось небольшое, но достоверное увеличение массы тела. На фоне терапии отмечалась аналогичная динамика ИМТ (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей ИМТ

Показатель	ОГ	ГК
Исходный ИМТ, кг/м ²	$30,31 \pm 0,78$	$29,54 \pm 1,00$
ИМТ на промежуточном визите, кг/м ²	$29,92 \pm 0,74^*$	$29,94 \pm 1,02^*$
ИМТ после лечения, кг/м ²	$29,42 \pm 0,74^{***}$	$30,13 \pm 1,03^{***}$

Примечание. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ достоверность различия по сравнению с исходным уровнем.

Оценка терапии с применением трансдермального тестостерона на промежуточном визите показала снижение окружности талии в среднем на 1,7 см, в процессе дальнейшей терапии также отмечалась тенденция к незначительному, но достоверному его снижению. В ГК была получена противоположная динамика.

Все пациенты с высоким ССР и гипогонадизмом имели мягкую и умеренную гиперхолестеринемию. Проведенная терапия способствовала снижению концентрации общего ХС в среднем на 11 %. В ГК за время наблюдения не выявлена динамика уровня общего ХС. Концентрация ХС ЛПНП подверглась достоверному снижению в среднем на 12 %. В ГК отмечалась

противоположная тенденция. ЗГТ способствовала снижению концентрации ТГ по сравнению с исходным уровнем на 22 %. В ГК изменения концентрации ТГ отсутствовали. Концентрация ХС ЛПВП до исследования в обеих группах находилась в пределах нормы. Курсовая ЗГТ не повлияла на уровень ХС ЛПВП в крови. В ГК уровень ХС ЛПВП в крови также не изменился (рис. 2).

На фоне терапии трансдермальным тестостероном отмечалось достоверное снижение уровня инсулина в ОГ, а в ГК изменения отсутствовали. Проведенная терапия также способствовала небольшому, но статистически значимому снижению концентрации глюкозы в крови. А в ГК наблюдали обратную тенденцию. У пациентов с высоким ССР и гипогонадизмом уровень С-реактивного белка на момент обследования был выше нормы. ЗГТ способствовала незначительному, статистически не значимому снижению концент-

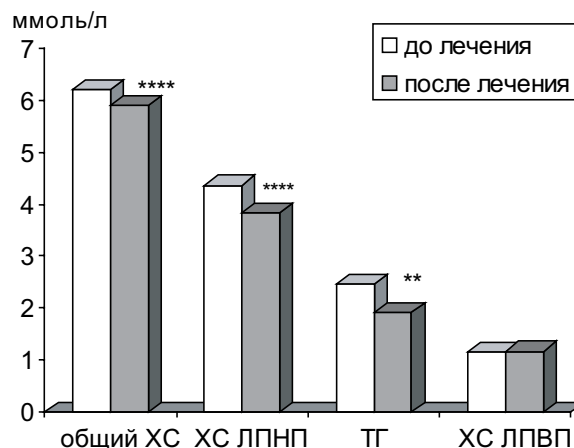


Рис. 2. Изменение параметров липидного спектра после курсовой терапии трансдермальным гелем тестостерона.

Примечание: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,0001$ достоверность различия по сравнению с исходным уровнем показателей

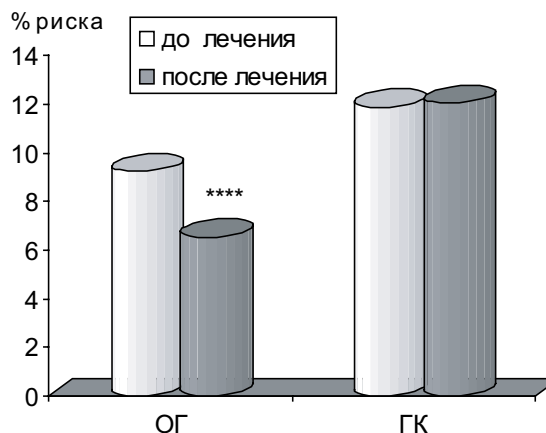


Рис. 3. Влияние курсовой ЗГТ на уровень суммарного ССР.

Примечание: **** – $p < 0,0001$ достоверность различия с исходным уровнем и с ГК



Стоит быть мужчиной!



**Контролируемая терапия
дефицита тестостерона**



Россия, 123557, г. Москва,
Средний Тишинский пер., д. 28.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68



рации этого маркера воспаления. В ГК его концентрация не изменилась.

В завершение изучения влияния ЗГТ на кардиометаболические показатели была проанализирована динамика суммарного ССР. Высокий суммарный ССР являлся одним из критериев включения пациентов в исследование. Курсовая терапия с применением трансдермального тестостерона достоверно привела к снижению уровня суммарного ССР на 30 % по сравнению как с исходным уровнем, так и с ГК (рис. 3). Однако среднестатистические показатели суммарного ССР после ЗГТ по-прежнему оставались в диапазоне высокого риска.

Обсуждение

Польза и безопасность ЗГТ является предметом дискуссии. Одним из наиболее часто применяемых препаратов на современном этапе является трансдермальный гель тестостерона (Андрогель), выпускающийся в двух дозах — 5 г и 10 г геля. При применении этого количества геля тестостерон поступает в организм в дозе 5 мг/сут и 10 мг/сут соответственно. Трансдермальный путь введения тестостерона представляет собой эффективную альтернативу инъекционным андрогенам. Трансдермальные пластыри с тестостероном нормализуют сывороточные концентрации тестостерона и способствуют обратному развитию симптомов андрогенной недостаточности у мужчин с гипогонадизмом. Однако применение закрытых систем, т. е. тестостероновых пластырей, ограничивается часто возникающими кожными раздражениями и/или неудовлетворительной комплаентностью пациентов. При применении трансдермальных гелей обе эти проблемы сводятся к минимуму. В целом трансдермальный гель с тестостероном обеспечивает гибкий режим дозирования и редко вызывает кожные раздражения и, соответственно, редко приводит к прекращению терапии. Эффективность этого препарата была подтверждена многочисленными исследованиями на пациентах с гипогонадизмом и некоторыми факторами риска ССЗ, в частности АГ, дислипидемией, инсулинорезистентностью, СД 2-го типа и ожирением [10, 11]. Этот препарат мы и использовали в нашей работе.

В первую очередь эффективность ЗГТ оценивается по динамике уровня тестостерона. По данным Е.Н. Арининой, происходит достоверный рост уровня свободного и общего тестостерона на фоне терапии тестостероном, а также стабильное поддержание физиологической концентрации этого параметра в дальнейшем [8]. Наряду с этим отмечается постепенное, но стабильное снижение уровней эстрадиола, ГСПС, гипофизарных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов). В нашем исследовании терапия с применением трансдермального тестостерона привела к увеличению концентрации общего

тестостерона в крови у обследуемых пациентов на 35,7 % по сравнению с исходным уровнем. Эти изменения сопровождались статистически значимым увеличением концентрации свободного тестостерона и снижением уровня ГСПС. Повторный опрос пациентов по опроснику AMS также продемонстрировал уменьшение клинических проявлений возрастного гипогонадизма у пациентов с высоким ССР. В то время как у пациентов, не получавших ЗГТ (ГК), уровни гормонов за период наблюдения не изменились.

Одним из позитивных эффектов ЗГТ является улучшение эректильной функции у мужчин с эректильной дисфункцией [12, 13]. В нашем исследовании отмечалось улучшение эректильной функции на 11,3 %. Это согласуется с данными плацебо-контролируемого исследования the TIMES2 Study, в котором отмечалось улучшение эректильной функции на 26 %. Безусловно, с помощью только ЗГТ невозможно существенно улучшить эректильную функцию, поскольку в ее развитие большой вклад вносят другие сердечно-сосудистые факторы риска [14].

В условиях сочетания основных сердечно-сосудистых факторов риска и гипогонадизма влияние ЗГТ на такие параметры, как АД, инсулинорезистентность, дислипидемия и избыточная масса тела, является важным аргументом для ее применения. Эффекты тестостерон-терапии на основные факторы риска хорошо изучены у пациентов с СД 2-го типа и МС [15]. В ранее цитируемом исследовании D. Кароог курсовая терапия препаратом тестостерона Сустаном в суточной дозе 200 мг способствовала снижению общего ХС на $0,4 \pm 0,17$ ммоль/л, ХС ЛПНП — на $0,23 \pm 0,15$ ммоль/л, ТГ — на $0,4 \pm 0,3$ ммоль/л, глюкозы натощак — на $1,58 \pm 0,68$ ммоль/л и недостоверному снижению САД и ДАД в среднем на 0,34 мм рт. ст., при этом уровни инсулина, ХС ЛПВП и ИМТ не менялись [16]. Схожие данные получены и при использовании трансдермальной формы тестостерона. По данным A. Neufelder, при сочетании тестостерон-терапии с изменением образа жизни (физические нагрузки и диета) отмечается значительная динамика метаболических показателей, включая окружность талии, гликированный гемоглобин, ТГ и ХС ЛПВП [11]. В нашем исследовании применение трансдермального тестостерона способствовало снижению САД на 9,5 %, а ДАД — на 9,2 % по сравнению с исходным уровнем. Курсовая терапия также привела к статистически значимому уменьшению окружности талии на 2 см. Среди показателей липидного спектра наибольшему снижению подверглись ТГ, хотя концентрации общего ХС и ХС ЛПНП также достоверно снизились. Необходимо отметить, что позитивные эффекты ЗГТ не решают проблемы коррекции кардиометаболических показателей целиком. Концентрации иммунореактивного инсулина и глюкозы натощак в крови снизились незначительно.

В конечном итоге все эти изменения способствовали положительной динамике суммарного ССР. Он снизился на 30 %. Полученные данные согласуются с результатами российских и зарубежных исследований по изучению эффектов тестостерона. В целом обзор литературных данных демонстрирует, что позитивный эффект ЗГТ может быть обусловлен несколькими механизмами: прямым снижением периферической сосудистой резистентности, улучшением эндотелиальной функции, влиянием на обмен и синтез ХС в печени, снижением инсулинорезистентности [17].

Заключение

Подводя итог проведенной работе, можно сделать следующее заключение: ЗГТ с применением трансдермального геля тестостерона у мужчин с андрогенодефицитным состоянием и высоким ССР не только приводит к нормализации уровня тестостерона и улучшению эректильной функции, но и к уменьшению основных кардиометаболических нарушений. Эти позитивные эффекты ЗГТ, усиливая эффекты кардиологических препаратов, могут способствовать снижению прогнозируемого суммарного ССР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002;5(2):98–102.
2. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14(5):701–6.
3. Siemińska L., Wójcieszowska C., Swietochowska E. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis. *Med Sci Monit* 2003;9(5):CR162–6.
4. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L. et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004;109(17):2074–9.
5. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):65–71.
6. Phillips G.B., Gerald B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *PNAS* 1977;74:1729–33.
7. Simon D., Charles M.A., Nahoul K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):682–5.
8. Аринина Е.Н., Аристархова О.Ю., Верткин А.Л. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания. *Рус мед журн* 2008;№ спец:17–21.
9. Мамедов М.Н. Эректильная дисфункция, андрогендефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья. Научно-методическое пособие. М.: Медицинская книга, 2008. С. 118.
10. Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4500–10.
11. 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(6):726–33.
12. Aversa A., Isidori A.M., Spera G. et al. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003;58(5):632–8.
13. Francis S.H., Corbin J.D. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. *Cur Urol Rep* 2003;4:457–65.
14. McKinlay J.B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;12 Suppl 4:6–12.
15. Rhoden E.L., Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of the 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2348–51.
16. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Euro J Endocrinol* 2006;154:899–906.
17. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит. М.: Практическая медицина, 2006. С. 150–160.