

Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
shurpesha@mail.ru

Аннотация

Цель. Обобщить современные данные о роли уровней андрогенов в развитии ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и кардиометаболического синдрома и выделить актуальные направления разработки эффективных терапевтических методов.

Материалы и методы. Обзор фундаментальных, клинических и экспериментальных данных проводился в базах данных научной литературы (PubMed) преимущественно с 2015 по 2020 г., посвященных роли гипогонадизма в развитии ожирения и СД 2 и терапевтическим возможностям назначения тестостеронзаместительной терапии.

Результаты. Существуют важные механизмы, влияющие на уровни андрогенов и риск развития кардиометаболического синдрома, в частности ожирения и СД 2. Андрогенный дефицит является самостоятельным фактором риска развития висцерального ожирения, инсулинорезистентности, ожирения и СД 2, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

Заключение. Тестостерон может играть профилактическую роль в развитии абдоминального ожирения, метаболического синдрома и последующего СД 2. Весомая роль андрогенов в развитии кардиометаболических заболеваний диктует необходимость проведения крупных проспективных популяционных исследований тестостеронзаместительной терапии у пациентов с ожирением и СД 2.

Ключевые слова: андрогены, тестостерон, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипогонадизм, андрогенный дефицит.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 25–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0020

The role of androgens in the development of obesity and type 2 diabetes

Tatiana Y. Demidova, Daria V. Skuridina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
shurpesha@mail.ru

Abstract

Purpose. To summarize current data on the role of androgen levels in the development of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic syndrome and highlight the current trends in the development of effective therapeutic methods.

Materials and methods. A review of fundamental, clinical and experimental data was carried out in the databases of scientific literature (PubMed) mainly from 2015 to 2020, dedicated to the role of hypogonadism in the development of obesity and type 2 diabetes mellitus and the therapeutic possibilities of prescribing testosterone replacement therapy.

Results. There are important mechanisms that affect androgen levels and the risk of developing cardiometabolic syndrome, in particular obesity and type 2 diabetes. Androgen deficiency is an independent risk factor for the development of visceral obesity, insulin resistance, obesity and type 2 diabetes, and increases the risk of cardiovascular disease and death.

Conclusion. Testosterone may play a preventive role in the development of abdominal obesity, metabolic syndrome and subsequent type 2 diabetes mellitus. The significant role of androgens in the development of cardiometabolic diseases dictates the need for large prospective population studies of testosterone replacement therapy in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus.

Key words: androgens, testosterone, obesity, type 2 diabetes mellitus, hypogonadism, androgen deficiency.

For citation: Demidova T.Y., Skuridina D.V. The role of androgens in the development of obesity and type 2 diabetes. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 25–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0020

Гипогонадизм, как компонент кардиометаболического синдрома

Кардиометаболический синдром включает группу метаболических нарушений, которые повышают риск развития и прогрессирования таких социально-значимых заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые атеросклеротические заболевания. Главными кардиометаболическими факторами риска являются артериальная гипертензия, инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение, дислипидемия [1, 2]. При этом определение самого метаболического синдрома и его компонентов имеет некоторые отличия по версиям различных авторитетных организа-

ций. Наиболее часто в литературе приводят данные IDF (International Diabetes Federation, Международной диабетической федерации) от 2005 г., где понятие метаболического синдрома включает наличие абдоминального ожирения в сочетании хотя бы с двумя из следующих факторов [3]:

- Уровень триглицеридов – более 1,7 ммоль/л.
- Холестерин липопротеидов высокой плотности – менее 1,0 ммоль/л (для мужчин).
- Систолическое артериальное давление (АД) – более 130 мм рт. ст, диастолическое АД – более 85 мм рт. ст.
- Глюкоза плазмы крови натощак – более 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).

По данным L. Jahangiry и соавт., распространенность метаболического синдрома составляет 17% среди людей старше 40 лет, 29,7% – среди людей от 40 до 49 лет, 37,5% – в возрасте от 50 до 59 лет и более 44% среди людей в возрасте 60 лет [4]. Согласно данным The National Health and Nutrition Examination Survey (Национального обследования состояния здоровья и питания в США) с 2001 по 2012 г., распространенность метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин увеличивалась с возрастом, что косвенно свидетельствует о роли возрастного андрогенного дефицита в развитии кардиометаболических нарушений [5]. Проспективные данные показали, что мужчины с низким уровнем тестостерона на 40% чаще умирают от ССЗ, и более того, стали появляться сообщения о защитной роли андрогенов для сердечно-сосудистой системы [6, 7]. Например, в ряде исследований высказано предположение, что снижение уровня андрогенов, связанное с гипогонадизмом или андрогенной депривационной терапией, повышает риск развития ССЗ [8], а тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) вызывает улучшение параметров работы сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Но данные о влиянии ТЗТ на кардиометаболические риски противоречивы. В крупном метаанализе G. Corona и соавт. сообщается, что ТЗТ снижает смертность у пациентов с ССЗ. При этом 93 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (РКИ) показали нейтральное влияние ТЗТ на риск ССЗ [11]. Многими исследователями была продемонстрирована значительная потеря массы тела и улучшение метаболических параметров при длительной терапии инъекционным тестостероном [12].

Таким образом, и по настоящее время не стихает интерес к проблеме мужского гипогонадизма. В данном обзоре собраны последние данные о роли андрогенов, в частности тестостерона, в поддержании кардиометаболиче-

ского здоровья, и влиянии гипогонадизма на течение СД 2 и ожирения.

Андрогенные рецепторы

Андрогенные рецепторы задействованы в формировании пола, вторичных половых признаков, реализации репродуктивной функции мужчин, формировании костной ткани, в работе кровяной, иммунной и сердечно-сосудистой систем. Как известно, действие андрогенов реализуется не только через рецепторы на клеточной мембране, но и через ядерные рецепторы, оказывая влияние на транскрипцию целевых генов, а тем самым и на синтез белков, так называемая «геномная» передача сигнала (см. рисунок). При попадании в клетку тестостерон либо непосредственно сам связывается с рецептором, либо предварительно преобразуется в более активную форму – дигидротестостерон (под действием 5 α -редуктазы).

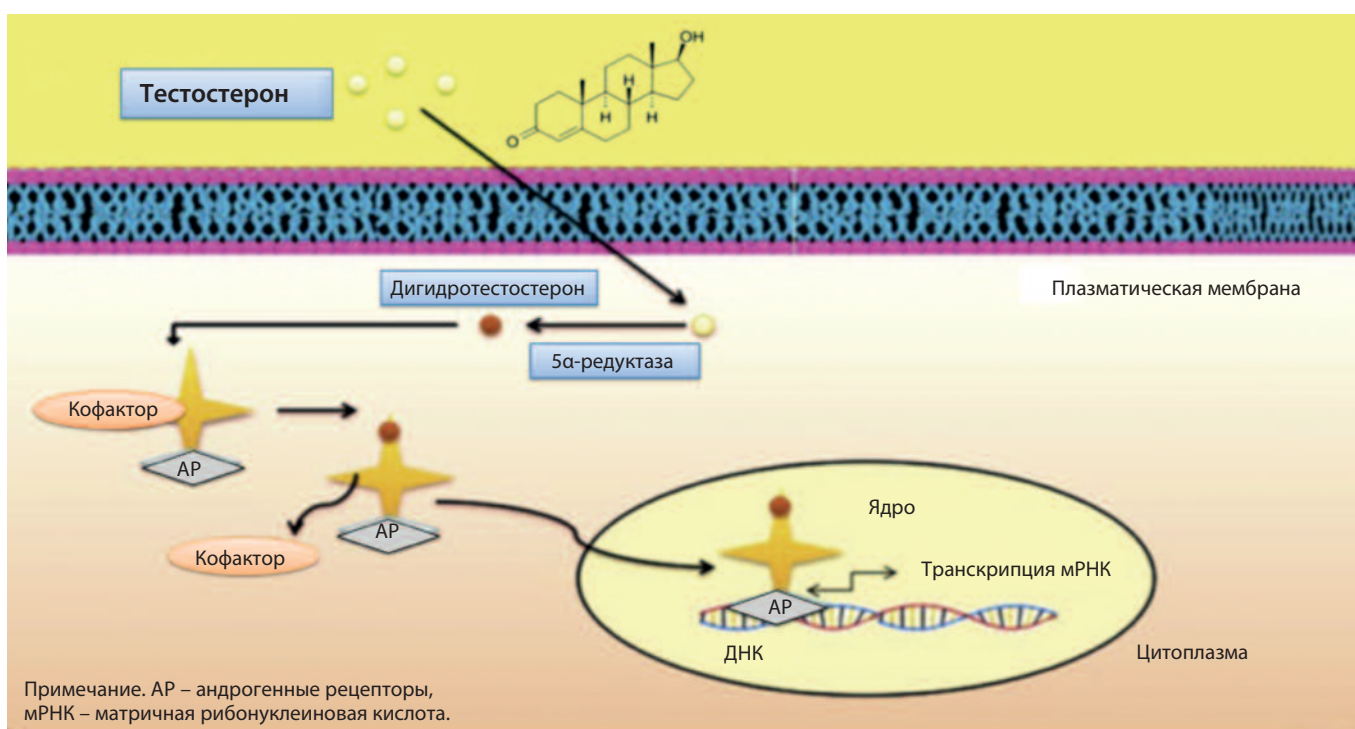
Андрогенный рецептор состоит из трех основных функциональных доменов:

- N-концевого домена регуляции транскрипции;
- ДНК-связывающего домена;
- лиганд-связывающего домена.

Связывание с рецептором сопровождается изменением конфигурации рецептора с последующим перемещением комплекса андроген/рецептор в ядро, где данный комплекс совместно с белками-корегуляторами активирует/или блокирует специфические последовательности ДНК. В конечном итоге это вызывает трансактивацию или подавление синтеза определенных белков.

Андрогены при помощи геномных и негеномных сигнальных путей принимают непосредственное участие в большинстве реакций, оказывающих влияние на метаболизмом глюкозы и липидов, регулируя синтез ряда ферментов, факторов ядерной транскрипции – γ -рецептор, активированный пролифератором пероксисом (PPARG),

Схема «геномной» передачи сигнала через андрогенные рецепторы [2].
Model of "genomic" androgen receptor signaling [2].



X-рецептор печени α (LXR-alpha, FOXO1). Также регулируют процессы пролиферации и дифференцировки адипоцитов и клеток эндотелия сосудов, участвуют в каскаде реакций воспаления, оказывают влияние на чувствительность гипоталамуса к лептину. Таким образом, андрогенные рецепторы имеют решающее значение для мужского метаболизма и регуляции энергетического баланса [2].

И на сегодняшний день сигнальные пути андрогенов рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени для предотвращения метаболических нарушений. Понимание структуры и функции лиганд-связывающего домена рецептора и его взаимодействия с белками-корегуляторами важны для разработки новых антагонистов и агонистов андрогенных рецепторов в отношении широкого спектра патологических состояний, среди которых и кардиометаболические заболевания.

Гипогонадизм и кардиометаболические риски

Многими исследователями показано, что наличие гипогонадизма повышает риск развития кардиометаболических заболеваний. Поздний гипогонадизм ассоциирован с такими факторами риска, как абдоминальное ожирение, гипергликемия, дислипидемия. Недавний метаанализ, проведенный G. Corona и соавт., показал, что низкий уровень тестостерона у стареющих мужчин является самостоятельным фактором риска ССЗ [13]. Кроме того, многочисленные исследования демонстрируют, что нормальный уровень тестостерона крови и назначение ТЗТ мужчинам с гипогонадизмом снижают риск развития смерти и ССЗ у пожилых мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском [14–20]. Таким образом, назначение ТЗТ мужчинам с гипогонадизмом и ССЗ может рассматриваться как дополнительная мера профилактики развития острых сердечно-сосудистых событий наряду с контролем других факторов риска (АД, глюкозы крови, липиды) [21]. Одно из самых последних наблюдений (F. Saad и соавт.) мужчин с гипогонадизмом, получавших ТЗТ в течение длительного времени (до 12 лет), показало уменьшение кардиометаболических факторов риска, снижение смертности и риска развития ССЗ [22]. А значит можно говорить о том, что для достижения максимальной пользы лечение тестостероном следует проводить последовательно в течение длительного времени.

На фоне постоянного появления большого количества работ, показывающих позитивный эффект физиологического уровня тестостерона, в том числе достигаемого при заместительной терапии, на кардиометаболические риски у мужчин, существуют также работы, не усматривающие такой связи. Стоит отметить, что некоторые из этих работ имели проблемы с дизайном и статистикой. Так, например, R. Vigen и соавт. [23] сообщали о повышении частоты развития инфарктов миокарда, инсультов и смертей у мужчин, получавших препараты тестостерона, по сравнению с мужчинами, не получавшими лечения. Однако в этом исследовании использовалась непроверенная статистическая методология. В дальнейшем полученные данные были пересмотрены: процент нежелательных явлений у мужчин, получавших тестостерон, оказался вдвое ниже, по сравнению с мужчинами, не получавшими лечения. В итоге данная публикация была

отозвана. В другом исследовании W. Finkle и соавт. сообщалось о повышении частоты нефатальных инфарктов миокарда в течение 90 дней после назначения тестостерона по сравнению с предыдущими 12 мес. Тем не менее частота инфаркта миокарда после назначения препарата была низкой, контрольной группы не было, а возникшие методологические нарушения сделали результаты и этого исследования весьма сомнительными [24].

В недавнем обзоре G. Rastrelli и соавт. [25] обратили внимание, что метаанализ наблюдательных исследований продемонстрировал значительные улучшения почти по всем факторам риска (жировая масса, безжировая масса, масса тела, окружность талии, индекс массы тела, гликемия натощак, индекс НОМА-IR, липидный профиль, систолическое и диастолическое АД), а метаанализ РКИ не выявил влияния ТЗТ на массу тела, окружность талии, индекс массы тела, АД и липидный профиль [26, 27].

Возможно, разница в результатах обусловлена более тяжелой степенью гипогонадизма и более длительным периодом наблюдения в обсервационных исследованиях по сравнению с РКИ.

Таким образом, при анализе выводов из исследований необходимо уделять пристальное внимание их методологии и статистическому анализу.

В любом случае очевидно, что вопрос долгосрочного влияния заместительной терапии тестостероном на риск развития ССЗ является очень актуальным и его необходимо продолжать изучать в специально разработанных и более долгосрочных исследованиях.

Также перспективным на сегодняшний день представляется оценка эффективности и безопасности назначения низких доз тестостерона в сочетании с препаратами инкретинового ряда пациентам с гипогонадизмом и метаболическим синдромом [28].

Гипогонадизм и абдоминальное ожирение

Очевидно, что даже при отсутствии других компонентов метаболического синдрома у людей с ожирением риск развития ССЗ выше, чем у лиц с нормальной массой тела [29]. А низкий уровень тестостерона может играть одну из ключевых ролей в развитии абдоминального ожирения, приводя к накоплению висцеральной жировой ткани по причине снижения тормозящих сигналов в адипогенезе и захвате липидов [30]. Еще доклинические исследования показали, что дефицит тестостерона снижает липолиз [31]. При этом связь между ожирением и гипогонадизмом является двунаправленной. В многочисленных исследованиях ожирение ассоциировано с низким уровнем тестостерона. Ожирение приводит к повышенному синтезу лептина и воспалительных цитокинов, а также ароматизации тестостерона в эстрадиол в периферической жировой ткани. Эстрадиол, лептин и провоспалительные цитокины оказывают ингибирующее влияние на выработку лютеинизирующего гормона гипофизом, что приводит к подавлению выработки тестостерона [32].

Соответственно, как нормализация массы тела может повысить уровень тестостерона, так и назначение ТЗТ при гипогонадизме у мужчин с ожирением может оказывать эффект снижения веса преимущественно за счет уменьшения висцеральной жировой ткани [33–35].

Кроме того, на сегодняшний день известно, что терапия тестостероном увеличивает мышечную массу тела [36].

Наблюдения показывают, что у пациентов с ожирением и снижением уровня общего тестостерона в сыворотке от 8 до 12 нмоль/л возникают клинические проявления гипогонадизма, а при снижении тестостерона ниже 8 нмоль/л усугубляется ИР и повышаются кардиометаболические риски [37]. Поэтому контроль уровня тестостерона у мужчин с ожирением для диагностики гипогонадизма и назначения при необходимости ТЗТ столь важен для предотвращения тяжелых неблагоприятных метаболических эффектов [38].

По данным D. Francosmano и соавт. ТЗТ тестостероном ундеcanoатом в течение 60 мес вызвала значительное снижение массы тела, уменьшение окружности талии и улучшение чувствительности к инсулину, липидного профиля, систолического и диастолического АД у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом [39].

Функциональный гипогонадизм, связанный с ожирением, можно контролировать с помощью диетотерапии и физических упражнений. Результаты испытаний, в которых приняли участие 567 пациентов, показали, что низкокалорийная диета приводит к достоверному повышению общего уровня тестостерона в конечной точке. Однако уровень повышения тестостерона не так высок. Метаанализ 13 опубликованных исследований продемонстрировал, что среднее снижение массы тела на 9,8% на фоне диетотерапии было связано с увеличением общего тестостерона всего на 2,0 нмоль/л. Метарегрессионный анализ показал, что каждые 5 кг снижения массы тела вызывают увеличение тестостерона на 1 нмоль/л [40].

Результаты бариатрической хирургии по нормализации уровня тестостерона более убедительны, чем только изменения образа жизни, что дает возможность рассматривать бариатрическое вмешательство как эффективный и быстрый способ нормализации тестостерона при ожирении [41, 42]. Значительное устойчивое увеличение общего и свободного тестостерона после бариатрической хирургии наблюдалось по сравнению с дооперационными значениями в 5 систематических метаанализах [39, 41, 43–45].

Гипогонадизм и сахарный диабет 2-го типа

Одним из основных факторов, способствующих развитию СД 2 у пациентов мужского пола, является снижение уровня тестостерона, которое, как было показано, является маркером ИР и развития ССЗ [46, 47]. Метаанализ показал, что у мужчин с СД 2 значительно снижены уровни общего тестостерона и свободного тестостерона [48]. Риск СД 2 повышается у мужчин с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в сыворотке <40 нмоль/л и тестостерона <7 нмоль/л [46].

Существует множество механизмов взаимосвязи между низким уровнем тестостерона в сыворотке крови, СД 2, ИР и висцеральным ожирением [49]. ИР рассматривают как основной опосредующий фактор между низким уровнем свободного тестостерона и ГСПГ у мужчин и развитием СД 2, что подтвердило широко известное исследование TIMES2 [50, 51].

Многие клинические испытания с участием мужчин с гипогонадизмом и СД 2 показали, что ТЗТ уменьшает окружность талии, гликозилированный гемоглобин, глюкозу натощак и триглицериды [52–54]. Кроме того, тестостерон снижал ИР, способствуя липолизу и миогенезу. Представляет интерес, что резкая отмена тестостерона у пациентов с гипогонадизмом в течение 2 нед снижала чувствительность к инсулину без изменений в составе тела, что может указывать на прямое влияние тестостерона на ИР [55].

Тесную патогенетическую связь между гипогонадизмом и СД 2, а также возможность предотвращения перехода предиабета в СД 2 при коррекции имеющегося гипогонадизма подтверждают данные опубликованного в 2021 г. двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Так, длительное, в течение 2 лет, использование ТЗТ у гипогонадных мужчин на фоне изменения образа жизни лучше предотвращало развитие СД 2 по сравнению с плацебо [56].

У мужчин с СД 2 и низким общим уровнем тестостерона был отмечен более высокий риск смерти и сердечно-сосудистых событий вне зависимости от возраста [57], что в очередной раз позволяет рассматривать гипогонадизм как самостоятельный фактор риска развития кардиометаболических заболеваний [58, 59]. Описанные выше механизмы патогенетической связи и положительные метаболические эффекты ТЗТ при гипогонадизме подчеркивают крайнюю необходимость выявления и последующей коррекции данного состояния у мужчин. Это отражено во многих международных и Российских руководствах [60–63].

Для инициации ТЗТ международные и российские ассоциации рекомендуют использовать трансдермальные гелевые формы тестостерона. Это представляется максимально обоснованным с точки зрения безопасности, быстрой отмены при необходимости, удобства применения, контролируемости уровня тестостерона [60, 64, 65].

Заключение

Нормальный уровень сывороточного тестостерона может играть профилактическую роль в развитии абдоминального ожирения, метаболического синдрома и последующего СД 2. Большинство современных исследований демонстрируют преимущества ТЗТ для лечения мужчин с андрогенным дефицитом и кардиометаболическими рисками, однако необходимо продолжение подобных широкомасштабных исследований для достоверного и окончательного доказательства позитивного влияния тестостерон-терапии на смертность от ССЗ.

Предположительно значимая роль дефицита андрогенов в развитии и прогрессировании кардиометаболических заболеваний диктует необходимость более детального изучения рецепторных механизмов действия андрогенов и проведения крупных проспективных популяционных исследований ТЗТ, особенно у пациентов с ожирением и СД 2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A et al. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 545–57.
- Kirlangic, Omer Faruk et al. The Effects of Androgens on Cardiometabolic Syndrome: Current Therapeutic Concepts. *Sexual Medicine* 2020; 8: 132–55. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.02.006
- Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 2002; 288: 2709–16.
- Jahangiry L, Shojaezadeh D, Montazeri A et al. Healthrelated quality of life among people Participating in a metabolic syndrome E-screening program: a Web-based study. *Int J Prev Med* 2016; 7: 27.
- Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol* 2018; 259: 216–9.
- Kato D, Tabuchi H, Uno S. Safety, efficacy, and Persistence of long-term Mirabegron treatment for overactive Bladder in the daily clinical setting: interim (1-year) report from a Japanese post-Marketing Surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 14–23.
- Huang CK, Lee SO, Chang E et al. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases. *J Endocrinol* 2016; 229: R1-R16.
- Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Мишугин С.В. Метаболические нарушения при андрогенной депривации: роль эндокринолога в управлении. *Терапия*. 2018; 5: 91–5. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.91-95 [Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu., Mishugin S.V. Metabolicheskie narusheniia pri androgennoi deprivatsii: rol' endokrinologa v upravlenii. *Terapiia*. 2018; 5: 91–5. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.91-95 (in Russian).]
- Elsherbiny A, Tricomi M, Bhatt D et al. State-of-the-Art: a review of cardiovascular effects of testosterone replacement therapy in adult males. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 35.
- Tsujimura A. The relationship between testosterone deficiency and men's health. *World J Mens Health* 2013; 31: 126–35.
- Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G et al. Testosterone and cardiovascular risk: meta-analysis of interventional studies. *J Sex Med* 2018; 15: 820–38.
- Cunningham GR. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J Androl* 2015; 17: 192–6.
- Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G et al. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* 2018; 15: 1260–71.
- Anderson JL, May HT, Lappe DL et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an Integrated health care system. *Am J Cardiol* 2016; 117: 794–9.
- Basaria S, Harman SM, Travison TG et al. 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. *JAMA* 2015; 314: 570–81.
- Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 491–9.
- Gagliano-Juca T, Iclli TB, Pencina KM et al. Effects of testosterone replacement on Electrocardiographic parameters in men: findings from two randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1478–85.
- Sharma R, Oni OA, Gupta K et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; 36: 2706–15.
- Traish AM, Haider A, Haider KS et al. Long-term testosterone therapy improves cardiometabolic function and reduces risk of cardiovascular disease in men with hypogonadism: a real-life observational registry study comparing treated and Untreated (control) groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22: 414–33.
- Wallis CJ, Lo K, Lee Y et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 498–506.
- Haider A, Yassin A, Haider KS et al. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 251–61.
- Saad F, Caliber M, Doros G et al. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male* 2020; 23: 81–92.
- Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829–36.
- Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; 9: e85805.
- Rastrelli G, Filippi S, Sforza A et al. Metabolic syndrome in male hypogonadism. *Front Horm Res* 2018; 49: 131–55.
- Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al. Therapy OF endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R99–R116.
- Corona G, Giagulli VA, Maseroli E et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a metaanalysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 967–81.
- Arinno A, Apaijai N, Kaewtep P et al. Combination of lowdose testosterone and vildagliptin confers cardioprotection in castrated obese rats. *J Endocrinol* 2019; 240: 467–81.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016; 387: 957–67.
- Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404.
- Dubois V, Laurent MR, Jardi F et al. Androgen deficiency exacerbates high-fat diet-induced metabolic alterations in male mice. *Endocrinology* 2016; 157: 648–65.
- Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 602–12.
- Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019; 14: 321–34.
- Cheng J, Han B, Li Q et al. Testosterone: Relationships with metabolic disorders in men—an observational study from SPECT-China. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 4547658.
- Gururani K, Jose J, George PV. Testosterone as a marker of coronary artery disease severity in middle aged males. *Indian Heart J* 2016; 68 (Suppl. 3): S16–S20.
- Host C, Gormsen LC, Hougaard DM et al. Acute and shortterm chronic testosterone fluctuation effects on glucose homeostasis, insulin sensitivity, and adiponectin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1088-E1096.

37. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol* 2014; 220: R37–R55.
38. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MG et al. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev* 2019; 20:1148–58.
39. Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 527470.
40. Corona G, Rastrelli G, Morelli A et al. Treatment of functional hypogonadism besides Pharmacological substitution. *World J Mens Health* 2020; 38 (3): 256–70. DOI: 10.5534/wjmh.190061
41. Di Vincenzo A, Busetto L, Vettor R et al. Obesity, male reproductive function and bariatric surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 769.
42. Lee Y, Dang JT, Switzer N et al. Impact of bariatric surgery on male sex hormones and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2019; 29: 334–46.
43. Corona G, Vignozzi L, Sforza A et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418 (Pt. 2): 120–33.
44. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 390–408.
45. Xu J, Wu Q, Zhang Y et al. Effect of bariatric surgery on male sexual function: a meta-analysis and systematic review. *Sex Med* 2019; 7: 270–81.
46. Liu X, Jiang J, Liu X et al. Association of serum testosterone with different classes of glucose metabolism and the mediation effect of obesity: the Henan Rural Cohort Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3133.
47. O'Reilly MW, Glisic M, Kumarendran B et al. Serum testosterone, sex hormone-binding globulin and sex-specific risk of incident type 2 diabetes in a retrospective primary care cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 90: 145–54.
48. Zhang J, Li X, Cai Z et al. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *Aging Male* 2019; 1–12.
49. Mohammed M, Al-Habori M, Abdullateef A et al. Impact of metabolic syndrome factors on testosterone and SHBG in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 4926789.
50. Souteiro P, Belo S, Oliveira SC et al. Insulin resistance and sex hormone-binding globulin are independently correlated with low free testosterone levels in obese males. *Andrologia* 2018; 50: e13035.
51. Jones TH, Arver S, Behre HM et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011; 34: 828–37.
52. Dimitriadis GK, Randeva HS, Aftab S et al. Metabolic phenotype of male obesity-related secondary hypogonadism pre-replacement and post-replacement therapy with intramuscular testosterone undecanoate therapy. *Endocrine* 2018; 60: 175–84.
53. Wittert G, Atlantis E, Allan C et al. Testosterone therapy to prevent type 2 diabetes mellitus in at-risk men (T4DM): design and implementation of a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 (4): 772–80. DOI: org/10.1111/dom.13601
54. Yassin A, Haider A, Haider KS et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from Prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019; 42: 1104–11.
55. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4254–9.
56. Wittert G, Bracken K et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9 (1): 32–45. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3
57. Ramachandran S, Hackett GI, Strange RC. Sex hormone binding globulin: a review of its interactions with testosterone and age, and its impact on mortality in men with type 2 diabetes. *Sex Med Rev* 2019; 7: 669–78.
58. Malipatil NS, Yadegarfar G, Lunt M et al. Male hypogonadism: 14-year prospective outcome in 550 men with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019; 2: e00064.
59. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8: 272–83.
60. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (4). [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu defitsita testosterona (gipogonadizma) u muzhchin s sakharnym diabetom. Ozhirenie i metabolizm. 2017; 14 (4) (in Russian).]
61. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes mellitus. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
62. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/28_2
63. Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU Int* 2019; 124 (5): 722–29. DOI: 10.1111/bju.14899.
64. Salonia A (Chair), Bettocchi C, Carvalho J et al. Male Hypogonadism. *EUA*, 2021. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health>
65. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020; 00: 1–18. DOI: 10.1111/andr.12770

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Скуридина Дарья Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shurpesha@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6899-4457

Daria V. Skuridina – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shurpesha@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6899-4457

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021