

УДК 616.379-008.64:616.12:616.69

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215383>Лучицький Є.В. , Лучицький В.Є. , Тронько М.Д. 

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Пізній гіпогонадізм у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, та його роль у розвитку серцево-судинних захворювань (огляд літератури)

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020;16(6):454-462. doi: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215383

Резюме. Тестостерон є гормоном, що відіграє ключову роль у вуглеводному, жировому та білковому метаболізмі в чоловіків. Зниження рівня тестостерону, пов'язане з віком, що посилюється розвитком і прогресуванням супутньої патології, перш за все цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, дисліпідемії, може мати суттєвий вплив на виникнення серцево-судинних захворювань у чоловіків і підвищення ризику передчасної смертності. В роботі наведений аналіз сучасних літературних даних щодо поширеності пізнього гіпогонадізму та його впливу на розвиток серцево-судинної патології в чоловіків. Проведений аналіз досліджень, наведених в пошуковій базі даних і базі даних MedLine, за ключовими словами «тестостерон», «чоловік», «пізній гіпогонадізм» і «серцево-судинні захворювання». Показана контраверсійність низки гіпотез щодо ролі андрогенного дефіциту в розвитку серцево-судинної патології в чоловіків. Однак визначено, що в більшості робіт показано зв'язок андрогенного дефіциту з розвитком метаболічних порушень, які є факторами розвитку метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу. В свою чергу, дана супутня патологія є прямим чинником, що призводить до раннього виникнення і прогресування судинної патології та пов'язаної з нею смертності в чоловіків старших вікових груп. Проведення терапії тестостероном необхідне в чоловіків з цукровим діабетом 2-го типу і підтвердженим клінічно та лабораторно дефіцитом тестостерону за умов дотримання стандартів її безпеки. З огляду на неоднозначні результати досліджень впливу тестостерону на розвиток серцево-судинних захворювань, дане питання потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; пізній гіпогонадізм; серцево-судинні захворювання; огляд

Тестостероновий дефіцит у чоловіків є глобальною проблемою, оскільки прогресуюче зниження рівня гормону в чоловіків старших вікових груп досить часто асоціюється з хронічними захворюваннями. Рівень тестостерону (Т) в крові після досягнення пікових значень в другій декаді життя знижується прогресивно з віком, починаючи з третьої декади життя, причому вік-залежне зниження рівня Т спричинене дефектами на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної сис-

теми, і його траєкторія залежить від генетичних чинників і коморбідних захворювань [1, 2]. Максимальна концентрація Т у крові чоловіків спостерігається у віці 25–30 років і після цього починає повільно знижуватися (приблизно на 1 % за рік), а концентрація вільного тестостерону (вТ) — на 2,7 %, причому рівень секстероїд-зв'язуючого глобуліну (ССЗГ) зростає на 2,7 % щорічно [3]. Необхідно відзначити, що вік-залежне зниження рівня Т демонструє велику інтраіндиві-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Лучицький Віталій Євгенович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: vitaliy.luchytskyi@gmail.com; контактний телефон: +38 (067) 793 69 32.

For correspondence: V. Luchytsky, PhD, Senior Research Fellow at the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: vitaliy.luchytskyi@gmail.com; phone: +38 (067) 793 69 32.

Full list of author information is available at the end of the article.

дуальну варіабельність [4]. Тестостеронова недостатність (ТН) у старіючих чоловіків супроводжується ендокринними та метаболічними порушеннями, несприятливим впливом на функцію багатьох органів і зниженням якості життя.

Підтверджена більша частота низьких рівнів Т у чоловіків з метаболічним синдромом (МС) і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, оскільки дефіцит тестостерону діагностується у 20–64 % чоловіків з ЦД 2-го типу [5–7]. Більше того, тривалі популяційні дослідження показали, що низькі рівні Т і ССЗГ є незалежними провісниками цих захворювань [8]. Показовим у цьому відношенні є синдром Клайнфельтера, що є вродженою формою первинного гіпогонадізму, діагностується в молодих чоловіків, у яких пізніше нерідко розвиваються ЦД 2-го типу і МС, і цей факт підтверджує, що низькі рівні Т передбачають розвиток цих патологій та серцево-судинних захворювань (ССЗ). Також одним із вагомих доказів ролі тестостерону у розвитку ССЗ є андроген-деприваційна терапія, що використовується для лікування локально-прогресуючого і метастатичного раку передміхурової залози. При застосуванні антиандрогенних препаратів поліпшується показник виживаності у хворих на рак передміхурової залози, але розвиваються метаболічні ускладнення та відзначається більш висока смертність від ССЗ [9]. Результати метааналізу когортних досліджень засвідчили, що особи чоловічої статі з низьким рівнем тестостерону схильні до розвитку ЦД 2-го типу [10]. Для пояснення зв'язку між тестостероном і цукровим діабетом запропоновані деякі механізми. Так, була чітко встановлена ключова роль інсулінорезистентності (ІР) в патогенезі ЦД 2-го типу та встановлений зворотний зв'язок між Т та ІР, а у чоловіків з дефіцитом тестостерону спостерігається більш високий рівень резистентності до інсуліну, що може додатково призвести до збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [11]. Доведено, що тестостерон може регулювати експресію важливих генів, що беруть участь у сигналізації інсуліну та поглинанні глюкози, таких як транспортер глюкози 4 (GLUT4) [12]. Порушений метаболізм ліпідів, спричинений дефіцитом тестостерону, може призвести до зниження чутливості до інсуліну та збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [13]. Тому вважають, що Т має захисний ефект щодо розвитку ЦД 2-го типу в чоловіків, а чоловіки з високим рівнем Т мають знижений ризик розвитку ЦД 2-го типу, однак точні молекулярні механізми, що лежать в основі зв'язку тестостерону з ЦД 2-го типу, досі недостатньо визначені.

Таким чином, в багатьох дослідженнях підтверджено, що дефіцит тестостерону призводить до розвитку ЦД 2-го типу, а в інших дослідженнях передбачають, що ЦД 2-го типу є фактором ризику для розвитку дефіциту тестостерону та порушення статусу статевих стероїдів [11, 14]. Вважають, що низькі рівні Т передбачають ризик розвитку не тільки ЦД 2-го типу, але й МС та його складових: ожиріння (О), артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії (ДЛ). Низка досліджень підтверджує, що існують комплексні взаємозв'язки між зниженими рівнями загального тестостерону (зТ),

вільного тестостерону у крові та підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу, ожиріння та МС незалежно від віку [15]. У чоловіків з ЦД 2-го типу, асоційованим з іншими складовими МС, також спостерігаються знижені рівні Т у крові, нерідко більш виражені. Так, при дослідженні гіпогонадізму у 1849 чоловіків з ожирінням (1451 без діабету і 398 діабетиків) встановлено, що на рівень тестостерону впливала також наявність ожиріння у досліджуваних осіб, оскільки була виявлена негативна кореляція між тестостероном та індексом маси тіла (ІМТ) незалежно від наявності ЦД, однак чоловіки з діабетом мали більш високу поширеність низького рівня вТ в усіх категоріях індексу маси тіла [5, 16]. Передбачається, що вісцеральне ожиріння є важливим фактором ризику розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу. Було висловлено припущення, що збільшення вісцеральної жирової тканини у чоловіків з гіперглікемією призводить до подальшого зниження концентрації тестостерону за рахунок підвищення конверсії до естрадіолу, що чинить пряму інгібуючу дію на гіпоталамо-гіпофізарно-гонаду віль. Вісцеральний жир виробляє запальні цитокіни, адипокіни, біохімічні модулятори та інші прозапальні фактори, в тому числі інтерлейкін-6, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини α , ангіотензиноген, фактор росту ендотелію судин, а також амілоїд А, що сприяє системному та периферичному запаленню судин і дисфункції. Також було встановлено, що рівень вТ у крові в чоловіків з ожирінням є низьким і корелює обернено зі ступенем ожиріння [17].

Зниження рівня Т у сироватці крові в літніх чоловіків з раком передміхурової залози, які отримують андрогендеприваційну терапію, збільшує в організмі жирову масу [18]. Проведений метааналіз 12 когортних досліджень засвідчив, що високий рівень зТ був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ЦД 2-го типу в чоловіків [10]. Крім того, високий рівень вТ також був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику ЦД 2-го типу в чоловіків. Отримані вище результати свідчать про те, що тестостерон має важливий захисний ефект проти розвитку ЦД 2-го типу серед чоловіків, а чоловіки з більш високим рівнем тестостерону мають знижений ризик розвитку ЦД 2-го типу порівняно з тими, в кого нижчий рівень тестостерону. Встановлений обернений зв'язок між тестостероном і резистентністю до інсуліну, оскільки чоловіки з дефіцитом тестостерону мають більш високий рівень резистентності до інсуліну, що може додатково призвести до збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [10].

Обстеження чоловіків ($42,9 \pm 12,9$ року) засвідчило, що вага (> 99 кг), ІМТ (> 29 од.) та окружність талії (ОТ) (> 99 см) були предикторами розвитку ІР [19]. В обстежених чоловіків показники ожиріння (ІМТ, ОТ, відсоток жиру) негативно корелювали з показниками зТ і вТ та позитивно корелювали з рівнями інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Показники ІЛ-6 також негативно корелювали з показниками концентрації зТ і вТ, вказуючи на можливість прямого впливу цього ключового прозапального цитокіну на порушення функції клітин Лейдіга, а також із захворюваннями коронарних артерій і смертністю [20–22].

Запалення є важливим для зв'язку О і ЦД 2-го типу, оскільки низькі рівні Т у чоловіків асоційовані з прозапальним профілем [22], а також з раннім розвитком у таких пацієнтів статевих розладів, серед яких провідну роль відіграє еректильна дисфункція [23, 24].

Низкою досліджень, проведених за останні три декади, встановлено, що Т відіграє суттєву роль у гомеостазі глюкози та метаболізмі ліпідів.

МС, головними компонентами якого є вісцеральне О, ІР, порушена толерантність до глюкози, АГ, дисліпідемія та прозапальний і тромбогенний стани, є кластером чинників ризику, що сприяють ЦД 2-го типу, атеросклерозу і серцево-судинній захворюваності та смертності [25].

Проведені дослідження свідчать, що гіпотестостеронемію в чоловіків з діабетом можуть викликати обидва чинники — інсулінова резистентність і сама глюкоза [26]. Після прийому їжі з глюкозою (глюкозного навантаження) спостерігалось вірогідне зниження рівнів загального та вільного тестостерону в чоловіків [26]. Одночасно проведений метааналіз 12 когортних досліджень засвідчив, що високий рівень зТ був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ЦД 2-го типу в чоловіків. Крім того, високий рівень вТ також був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику ЦД 2-го типу в чоловіків. Отримані вище результати свідчать про те, що тестостерон має важливий захисний ефект проти розвитку ЦД 2-го типу серед чоловіків, а чоловіки з більш високим рівнем тестостерону мають знижений ризик розвитку ЦД 2-го типу порівняно з тими, у кого нижчий рівень тестостерону. Встановлений обернений зв'язок між тестостероном і резистентністю до інсуліну, оскільки чоловіки з дефіцитом тестостерону мають більш високий рівень резистентності до інсуліну, що може додатково призвести до збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [10].

Встановлено, що ІЛ-6 і TNF- α , два основних цитокіни запалення, пов'язані з ІР при ЦД 2-го типу, здатні зменшити продукцію тестостерону клітинами Лейдіга [27], причому вони пригнічують секрецію гіпоталамічного гонадотропін-рилізінг-гормону [28].

Тобто підтверджується двосторонній (бідирикторальний) зв'язок між дефіцитом тестостерону та ризиком ЦД 2-го типу в чоловіків.

Встановлено, що андрогени є корисними для ендотеліальних клітин (ЕК), оскільки вони індують продукцію оксиду азоту, проліферацію, рухливість і ріст ЕК та інгібують активацію запальних цитокінів та індукцію прокоагулянтних і адгезивних властивостей в ЕК, запобігаючи розвитку ендотеліальної дисфункції, що є істотним початковим кроком у розвитку судинної патології, включаючи атеросклероз [29]. Крім того, андрогени контролюють проліферацію та функцію ЕК [30]. Вони також стимулюють функцію ЕК, оскільки доказано, що зменшення числа попередників ендотеліальних клітин корелює з підвищеним ризиком розвитку ССЗ у чоловіків [31–33]. Вважають, що андрогени в фізіологічних концентраціях чинять захисний ефект на міокард і серцево-судинну систему

за рахунок того, що в фізіологічних концентраціях у крові підтримують ріст і проліферацію ЕК, що є важливим для відновлення ендотелію в пошкоджених судинах, та/або позитивно впливають на еректильну функцію, що є важливим фактором ССЗ [34]. Андрогени в фізіологічних дозах чинять протективний вплив на міокард. Точний механізм цих ефектів необхідно детально вивчати, ймовірно, що він є плейотропним і включає обидва шляхи: прямий, опосередкований андрогеновими рецепторами, та непрямий — через поліпшення ліпідного профілю, зменшення гіпертонії, відкладення жиру, хронічного запалення та інших серцево-судинних факторів ризику [29]. Продемонстровано, що андрогенодефіцит і еректильна дисфункція розглядаються як сурогатні маркери випадків ССЗ. Гіпогонадний стан асоційований із ССЗ та церебросудинними захворюваннями, можливо, через їх асоціацію з чинниками кардіометаболічного ризику. Вважають, що андрогени в фізіологічних концентраціях, швидше за все, чинять захисний ефект на міокард і серцево-судинну систему взагалі, оскільки було встановлено, що дефіцит тестостерону асоційований з підвищеним серцево-судинним ризиком у людей, а лікування тестостероном чинить сприятливий вплив на серцево-судинний ризик [34].

В низці досліджень встановлювали зв'язок гіпогонадного стану в чоловіків похилого віку зі смертністю [35, 38]. Визначення взаємозв'язку між низькими рівнями Т у крові в чоловіків з віковим гіпогонадизмом і загальною та серцево-судинною смертністю у 2599 чоловіків 40–79 років, за даними проспективного дослідження The European Male Ageing Study (EMAS) [35], показало, що чоловіки середнього та старшого віку з тяжким перебігом гіпогонадизму мали в 5 разів більший ризик смертності від всіх причин порівняно з чоловіками без симптомів пізнього гіпогонадизму (ПГ). Порівняно з еугонадними чоловіками мультиваріантний ризик смертності був удвічі вищий у тих пацієнтів, які мали низький рівень зТ у крові ($< 8,0$ нмоль/л) незалежно від симптоматики, та утричі вищий при рівнях зТ у крові $< 8,0$ нмоль/л та наявності трьох статевих симптомів (зниженого лібідо та ранкових ерекцій і еректильної дисфункції) [36]. Подібні ризики спостерігалися щодо серцево-судинної смертності, однак автори зазначили, що спостереження щодо зв'язку між ПГ і смертністю не було специфічним для серцево-судинних захворювань, оскільки після коригування асоціація не відзначалася. Отримані дані, на думку авторів, засвідчили, що дефіцит тестостерону був пов'язаний зі значним збільшенням ризику смертності від усіх причин, смертності від ССЗ і раку. Виявлення сексуальних симптомів та низького рівня Т дає важливу можливість виявити підгрупу чоловіків з особливо високим ризиком смертності. Патологічна основа цих даних залишається незрозумілою [37, 38].

Дещо раніше зв'язок між тестостероновим дефіцитом і підвищеним ризиком смертності спостерігався в деяких дослідженнях [37]. Низькі рівні зТ і вТ були асоційовані з підвищеним 20-річним ризи-

ком розвитку смертності від ССЗ у старших чоловіків, у яких причинно-специфічна смертність була пов'язана з віком, ожирінням і стилем життя [39]. Комбінація низького рівня Т і МС асоційована з підвищеною смертністю від ССЗ у чоловіків старше 40-річного віку [40]. Метааналіз взаємозв'язку між зТ і ССЗ у здорових чоловіків виявив оціночний ризик 1,01 (0,95–1,08) у чоловіків, молодших за 70 років, та 0,84 (0,76–0,92) у чоловіків віком старше 70 років [41]. В одному з останніх досліджень автори не знайшли асоціації між рівнями зТ і смертністю від ССЗ та онкозахворювань [42]. В дослідженій когорті померли 128 чоловіків (що становило 12,7 %), у яких були виявлені позитивна асоціація смертності з ССЗГ (ВШ 1,24; 95% ДІ 1,00–1,54) та інверсивні асоціації смертності від усіх причин з рівнями зТ (ВШ 0,87; 95% ДІ 0,77–0,97) і вТ (ВШ 0,84; 95% ДІ 0,73–0,97). Однак не виявлені асоціації з рівнями зТ для специфічно-причинної смертності. Отримані результати, на думку авторів, засвідчили, що нижчі рівні Т та вищі рівні ССЗГ асоційовані з підвищеним ризиком смертності від усіх причин в чоловіків.

Необхідно зазначити, що декілька метааналізів не виявили зв'язку між рівнями зТ та ризиком розвитку ССЗ [43]. Метааналіз 19 статей засвідчив слабку незалежну асоціацію зТ і ССЗ у здорових чоловіків і підтвердив наявність ризику розвитку в них ССЗ при зменшенні рівнів зТ на одне стандартне відхилення (95% ДІ 0,83–0,96). Встановлено, що вікові дослідження даної популяції та роки публікації модифікували відношення між рівнями Т і ССЗ. У чоловіків віком молодше 70 років визначений сумарний ВР становив 1,01 (0,95–1,08), а в дослідженнях серед чоловіків старше 70 років — 0,84 (0,76–0,92) [40]. Автори вважають, що Т у чоловіків може чинити слабкий протективний вплив на розвиток ССЗ. Водночас низький рівень Т у чоловіків може свідчити про погане загальне здоров'я. Було показано, що низький базальний рівень Т у крові передбачає смертність від усіх причин. Ці результати передбачають, що низький рівень Т може розглядатися як маркер стану поганого загального здоров'я, негативного прогнозу частіше, ніж специфічні чинники ризику ССЗ.

Водночас метааналіз 37 обсерваційних досліджень 1988–2017 років, що включав 43 041 пацієнта, середній вік яких становив 63,5 року, середній час спостереження — 333 тижні, підтвердив, що низький рівень зТ у крові прогнозує смертність від усіх причин та серцево-судинну смертність від ССЗ, а також захворюваність на СС-патологію, коли враховувалися як нескоректовані, так і скоректовані моделі (ВШ 1,26 (1,17–1,36), 1,54 (1,25–1,89) та 1,17 (1,01–1,36), всі показники $P < 0,05$) [44]. Також метарегресійний аналіз показав, що ризик смертності від ССЗ був обернено пропорційний до середнього віку обстежених. Таким чином, вперше було показано, що низький рівень Т прогнозує не тільки смертність у пацієнтів з ССЗ, але й захворюваність на ССЗ, тобто є маркером ризику розвитку ССЗ. Однак деякі автори не підтверджують асоціації між рівнями Т у крові та смертністю від ССЗ [45].

Таким чином, низький рівень Т у крові вірогідно корелює з серцево-судинними чинниками ризику та показниками серцево-судинних подій, а також з ризиком смертності. Зростання ССЗ асоціюється з медичними кофакторами: ожирінням, ЦД 2-го типу, АГ, МС. В дослідженнях було показано, що лікування гіпогонадних станів може модерувати більшість медичних кофакторів і таким чином знижувати серцево-судинні ризики [46].

Основна мета тестостеронової замісної терапії (ТЗТ) у чоловіків з ожирінням, МС, ЦД 2-го типу і низьким рівнем тестостерону полягає у підвищенні концентрації Т до фізіологічних концентрацій з метою поліпшення симптомів і біологічних наслідків гіпогонадізму. ТЗТ у гіпогонадних чоловіків з ЦД 2-го типу повинна мати за мету сприятливий вплив на багатократні результати, включаючи статеve здоров'я, загальне самопочуття, композицію тіла, зменшення факторів ризику ССЗ, включаючи центральне ожиріння, глікемічний контроль і атерогенний ліпідний профіль. Дані щодо впливу ТЗТ на метаболізм глюкози неоднозначні [47].

Встановлено, що ТЗТ може знизити рівень глікованого гемоглобіну, загального холестерину та тригліцеридів у літніх чоловіків із гіпогонадним станом, знизити ризик розвитку в них діабету [48], зменшує жирові відкладення в організмі та поліпшує показники ІР, глікемічного контролю, знижує гіперхолестеринемію у чоловіків з ЦД 2-го типу та низьким рівнем Т в крові [45, 49, 50].

Метааналіз 5 рандомізованих клінічних досліджень (351 пацієнт, які приймали ТЗТ в середньому протягом 6,5 міс.) [51] засвідчив, що рівні глюкози натще знижувалися на $1,1 \text{ ммоль/л}^{-1}$ (95% ДІ $-1,88, -0,31$), рівні інсуліну натще — на $-2,73 \text{ мМО/л}^{-1}$ ($-3,62, -1,84$), рівні глікованого гемоглобіну — на $-0,87 \%$ ($-1,32, -0,42 \%$). ТЗТ у чоловіків з МС призводила до вірогідного зниження рівня глюкози в крові натще, HbA1c, індексу НОМА, концентрації ТГ, ОТ і підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [52]. Метааналіз 30 плацебо-контрольованих досліджень, в яких оцінювали ефект ТЗТ на серцево-судинні події, підтвердив безпеку ТЗТ і відсутність підвищеного ризику ССЗ [53, 54]. ТЗТ протягом 6 років у 156 пацієнтів віком $61,17 \pm 6,18$ року з ЦД 2-го типу, ожирінням і дефіцитом Т призвела до зниження ОТ, ваги, рівнів глюкози натще, глікованого гемоглобіну, поліпшення показників артеріального тиску, ліпідів, СРБ, ферментів печінки [55].

Клінічне дослідження в чоловіків зі зниженим рівнем біодоступного тестостерону та ЦД 2-го типу виявило, що терапія тестостероном поліпшує тілобудову та знижує рівень холестерину ЛПВЩ [56]. Нещодавно проведене клінічне дослідження показало, що лікування тестостероном у чоловіків із ЦД 2-го типу підвищує чутливість до інсуліну та знижує в них показники хронічного запалення [57]. В експериментальних дослідженнях з використанням моделі мишей з ЦД 2-го типу встановлено, що заміщення тес-

тестостероном може поліпшити гомеостаз глюкози [58]. Однак у плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні 88 чоловіків з ЦД 2-го типу та низькими рівнями зТ не встановлено вірогідного зниження показників глюкози в крові та індексу інсулінорезистентності [59].

Таким чином, хоч вищезазначені результати строго передбачають, що ТЗТ має захисну роль щодо розвитку цукрового діабету, отримані результати є все ще недостатніми для підтвердження цього факту, визначення дозування та підходів.

В низці досліджень показаний позитивний вплив андрогенів на серцево-судинну систему в чоловіків. Тестостеронова замісна терапія серед осіб з серцевою недостатністю сприятливо впливала на фізичну справність, силу м'язів і показники інсулінорезистентності [60]. Автори провели дослідження впливу ТЗТ у чоловіків з хронічною серцевою недостатністю. Було обстежено 70 чоловіків (середній вік — 70 років) із хронічною серцевою недостатністю, які приймали препарат Т пролонгованої дії (35 пацієнтів) або плацебо (35 пацієнтів). До і після курсу терапії всім пацієнтам проводили обстеження (ЕКГ, тести з навантаженням, тест максимального скорочення квадрицепса (*quadriceps maximal voluntary contraction*, MVC), вимірювання ізокінетичної сили, вимірювання барорефлексивної чутливості (*baroreflex sensitivity*, BRS). Після отриманої ТЗТ у обстежених поліпшувалися піковий показник споживання кисню, ізометрична сила квадрицепса, барорефлекторна чутливість і показник максимального довільного скорочення квадрицепса, тоді як у групі, яка отримувала плацебо, вірогідних змін зазначених показників не спостерігалось. Отримані результати, на думку авторів, свідчать про позитивні ефекти тестостерону в чоловіків з помірною хронічною серцевою недостатністю [61]. Дослідження впливу ТЗТ на серцево-судинні чинники ризику та атеросклерозу, проведені у 50 чоловіків середнього віку (57 ± 8 років) з ПГ і МС, які приймали протягом 24 міс. препарат Т тривалої дії або плацебо, продемонстрували, що після лікування ймовірно поліпшення показників НОМА-IR, СРБ і товщини каротидної *intima media* ($P < 0,001$) порівняно з плацебо, а також ймовірно зменшення ОТ і маси вісцерального жиру як маркерів атеросклерозу в чоловіків з МС [46].

Дослідження впливу замісної тестостеронової терапії в чоловіків з ЦД 2-го типу і дефіцитом Т на загальну смертність від усіх причин були проведені у 578 чоловіків з ЦД 2-го типу та серцевою недостатністю (середній час спостереження — $5,8 \pm 1,3$ року) [60]. Знижений рівень тестостерону в крові спостерігався у 240 пацієнтів, і 58 з них отримували ТЗТ. За період дослідження померли 72 пацієнти (12 %). Частота смертності в еугонадних чоловіків і нелікованих осіб з ТН становила 9 та 20 % відповідно, а в чоловіків з ЦД 2-го типу та ТН, лікованих тестостероном, частота смертності становила 8,6 %, що вірогідно нижче показника в нелікованих чоловіків з ТН. Автори заключають, що замісна тестостеронова терапія у осіб з ЦД 2-го типу, Т-недостатністю

та серцевою недостатністю сприятливо впливає на стан серцево-судинної системи, фізичний стан, силу м'язів, показники інсулінорезистентності.

В декількох дослідженнях спостерігалось, що тестостеронова терапія у гіпогонадних чоловіків знижує ризик загальної смертності порівняно з нелікованими гіпогонадними чоловіками [62, 63]. В ретроспективному дослідженні [64] встановлена менша смертність у ветеранів, які приймали ТЗТ, порівняно з групою нелікованих осіб. Водночас F.C. Wu вважає: проведені дослідження та отримані результати не дають підстав зробити висновок, що ТЗТ фактично знижує показник смертності, та свідчать, що низький рівень Т та сексуальна дисфункція є «вікном» для поліпшення загального здоров'я та виживаності в чоловіків [65].

В двох більш нових дослідженнях повідомили про зниження ризику серцево-судинних подій у чоловіків, в яких нормалізувався рівень Т у крові після ТЗТ, порівняно з чоловіками, які мали постійно низькі рівні Т [66, 67].

Метааналіз 31 рандомізованого дослідження за 2010–2018 роки, в яких визначали вплив ТЗТ на смертність та ризик розвитку серцево-судинних подій, зафіксував, що терапія препаратами тестостерону не асоціюється зі збільшенням смертності або захворюваності на ССЗ. Однак у розглянутих дослідженнях мала місце коротка тривалість ТЗТ (до 3 років). Дослідження впливу ТЗТ на ризик розвитку серцево-судинних подій у чоловіків із вторинним гіпогонадизмом було проведене К.М. Pantalone et al. (2019). Автори обстежили 165 чоловіків, які приймали ТЗТ, та 210 чоловіків, які не приймали ТЗТ. В групі чоловіків, які приймали ТЗТ, поширеність ССЗ становила 20,0 % vs 17,1 % в групі порівняння ($P = 0,478$). Середній міжквартильний діапазон (IQR) віку (роки) та ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) становив 55 (49, 62) і 35,6 (32,1, 40,1) в групі лікування та 55 (49, 61,7) і 36,3 (32,1, 40,8) в групі порівняння. Виявлено 12 (7,3 %) подій в групі лікування та 16 (7,6 %) в групі порівняння. Середній час (роки) до події становив 2,1 (IQR 0,9, 4,6) і 1,8 (IQR 0,6, 3,4) для груп лікування і порівняння відповідно. Вірогідної різниці ризику комбінованої серцево-судинної кінцевої точки між групою лікування і групою порівняння не відзначалося, відношення ризиків становило 0,81 (95% ДІ 0,38–1,71; $P = 0,57$). Отримані результати засвідчили, що у чоловіків з дефіцитом Т і помірною поширеністю встановленого ССЗ не спостерігалось ні захисного, ні несприятливого впливу ТЗТ на ризик розвитку інфаркту міокарда, ССЗ і смертності від усіх причин [68].

З огляду на неоднозначні результати впливу ТЗТ у чоловіків з ЦД 2-го типу та тестостероновою недостатністю ефекти ТЗТ на серцево-судинну систему та серцево-судинну смертність потребують подальших досліджень [54, 69].

Рекомендації щодо лікування МС та ЦД 2-го типу включають оцінку серцево-судинного ризику, зміну дієти, фізичні навантаження, зниження ваги та лікування окремих компонентів МС [54]. Під час лікування

тестостероном моніторинг повинен включати оцінку поліпшення симптомів, глікемічного контролю, рівнів ліпідів, гематокриту та потенційних несприятливих ефектів, включаючи ССЗ та захворювання простати в чоловіків старшого віку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора: Є.В. Лучицький — концепція та написання статті; В.Є. Лучицький — участь у написанні та оформленні статті до друку; М.Д. Тронько — концепція статті.

References

1. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi:10.1056/NEJMoa0911101.
2. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2737-45. doi:10.1210/jc.2007-1972.
3. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):549-55. doi:10.1210/jc.2006-1859.
4. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl*. 2014 Mar-Apr;16(2):192-202. doi:10.4103/1008-682X.122336.
5. Luchytsky VYe, Luchytsky YeV, Tron'ko MD. Testosterone replacement therapy in men with type 2 diabetes mellitus with testosterone deficiency syndrome. *Endokrynolohiya*. 2016;21(4):321-326. (in Ukrainian).
6. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med*. 2008 Mar;66(3):103-9.
7. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Jun;14(3):226-34. doi:10.1097/MED.0b013e32814db856.
8. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1036-41. doi:10.2337/diacare.27.5.1036.
9. Choong K, Basaria S. Emerging cardiometabolic complications of androgen deprivation therapy. *Aging Male*. 2010 Mar;13(1):1-9. doi:10.3109/13685530903410625.
10. Yao QM, Wang B, An XF, Zhang JA, Ding L. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018 Jan;7(1):220-231. doi:10.1530/EC-17-0253.
11. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol*. 2014 Jan 27;220(3):R37-55. doi:10.1530/JOE-13-0393.
12. Mitsuhashi K, Senmaru T, Fukuda T, et al. Testosterone stimulates glucose uptake and GLUT4 translocation through LKB1/AMPK signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*. 2016 Jan;51(1):174-84. doi:10.1007/s12020-015-0666-y.
13. Chakrabarti P, Kandror KV. The role of mTOR in lipid homeostasis and diabetes progression. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Oct;22(5):340-6. doi:10.1097/MED.000000000000187.
14. Haring R, Itermann T, Völzke H, et al. Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. *Aging Male*. 2010 Dec;13(4):247-57. doi:10.3109/13685538.2010.487553.
15. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011 Feb;40(1):189-207. doi:10.1093/ije/dyq158.
16. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006 Jul;60(7):762-9. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x.
17. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006 Dec;57(4):505-28.
18. Faris JE, Smith MR. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Jun;17(3):240-6. doi:10.1097/MED.0b013e3283391fd1.
19. Contreras PH, Serrano FG, Salgado AM, Vigil P. Insulin Sensitivity and Testicular Function in a Cohort of Adult Males Suspected of Being Insulin-Resistant. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 26;5:190. doi:10.3389/fmed.2018.00190.
20. Firtser S, Juonala M, Magnussen CG, et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24-45 years. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):257-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.020.
21. Soisson V, Brailly-Tabard S, Empana JP, et al. Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness: importance of low-grade inflammation in elderly men. *Atherosclerosis*. 2012 Jul;223(1):244-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.009.
22. Spitzer M, Huang G, Basaria S, Travison TG, Bhasin S. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Jul;9(7):414-24. doi:10.1038/nrendo.2013.73.
23. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C; CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ*. 2010 Jun 15;340:c2573. doi:10.1136/bmj.c2573.
24. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med*. 2009 May;6(5):1232-47. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x.
25. Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Nov;53(8):901-7. doi:10.1590/s0004-27302009000800002.
26. Caronia LM, Dwyer AA, Hayden D, Amati F, Pitteloud N, Hayes FJ. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):291-6.

doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04486.x.

27. Hong CY, Park JH, Ahn RS, et al. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Biol.* 2004 Apr;24(7):2593-604. doi:10.1128/mcb.24.7.2593-2604.2004.

28. Watanobe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology.* 2003 Nov;144(11):4868-75. doi:10.1210/en.2003-0644.

29. Chistiakov DA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vasc Health Risk Manag.* 2018 Oct 15;14:283-290. doi:10.2147/VHRM.S173259.

30. Torres-Estay V, Carreño DV, San Francisco IF, Sotomayor P, Godoy AS, Smith GJ. Androgen receptor in human endothelial cells. *J Endocrinol.* 2015 Mar;224(3):R131-7. doi:10.1530/JOE-14-0611.

31. Flores-Ramírez R, Uribe-Longoria A, Rangel-Fuentes MM, et al. Intracoronary infusion of CD133+ endothelial progenitor cells improves heart function and quality of life in patients with chronic post-infarct heart insufficiency. *Cardiovasc Revasc Med.* 2010 Apr-Jun;11(2):72-8. doi:10.1016/j.carrev.2009.04.001.

32. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Apr 10;49(14):1566-71. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.037.

33. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):593-600. doi:10.1056/NEJMoa022287.

34. Yeap BB. Androgens and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Jun;17(3):269-76. doi:10.1097/MED.0b013e3283383031.

35. Pye SR, Huhtaniemi IT, Finn JD, et al; EMAS Study Group. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1357-66. doi:10.1210/jc.2013-2052.

36. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):179-89. doi:10.1210/jc.2011-1617.

37. Haring R, Völzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J.* 2010 Jun;31(12):1494-501. doi:10.1093/eurheartj/ehq009.

38. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):68-75. doi:10.1210/jc.2007-1792.

39. Lin JW, Lee JK, Wu CK, et al. Metabolic syndrome, testosterone, and cardiovascular mortality in men. *J Sex Med.* 2011 Aug;8(8):2350-60. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02343.x.

40. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011 Jun;97(11):870-5. doi:10.1136/hrt.2010.210757.

41. Schederecker F, Cecil A, Prehn C, et al. Sex hormone-binding globulin, androgens and mortality: the KORA-F4 cohort

study. *Endocr Connect.* 2020 Mar 1;9(4):326-36. doi:10.1530/EC-20-0080.

42. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013 May 7;217(3):R47-71. doi:10.1530/JOE-12-0582.

43. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3007-19. doi:10.1210/jc.2011-1137.

44. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med.* 2018 Sep;15(9):1260-1271. doi:10.1016/j.jsxm.2018.06.012.

45. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep;161(3):435-42. doi:10.1530/EJE-09-0284.

46. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2010 Oct;7(10):3495-503. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01931.x.

47. Cunningham GR. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J Androl.* 2015 Mar-Apr;17(2):192-6. doi:10.4103/1008-682X.148068.

48. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Salman M, Al-Ansari A. Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid profile, Diabetes Mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia.* 2017 Dec;49(10). doi:10.1111/and.12768.

49. Permpongkosol S, Khupulsup K, Leelaphiwat S, Pavattananusorn S, Thongpradit S, Petchthong T. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men With Late-Onset Hypogonadism. *J Sex Med.* 2016 Aug;13(8):1199-211. doi:10.1016/j.jsxm.2016.06.003.

50. Yassin AA, Nettleship J, Almejadi Y, Salman M, Saad F. Effects of continuous long-term testosterone therapy (TTh) on anthropometric, endocrine and metabolic parameters for up to 10 years in 115 hypogonadal elderly men: real-life experience from an observational registry study. *Andrologia.* 2016 Sep;48(7):793-9. doi:10.1111/and.12514.

51. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Li H, Wang KJ. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl.* 2014 Jan-Feb;16(1):146-52. doi:10.4103/1008-682X.122346.

52. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2011 Jan;8(1):272-83. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x.

53. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):29-39. doi:10.4065/82.1.29.

54. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al.

Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2560-75. doi:10.1210/jc.2009-2575.

55. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with «diabetes»: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol. 2014;2014:683515. doi:10.1155/2014/683515.*

56. Magnussen LV, Glinborg D, Hermann P, Hougaard DM, Højlund K, Andersen M. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab. 2016 Oct;18(10):980-9. doi:10.1111/dom.12701.*

57. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care. 2016 Jan;39(1):82-91. doi:10.2337/dc15-1518.*

58. Pal M, Gupta S. Testosterone supplementation improves glucose homeostasis despite increasing hepatic insulin resistance in male mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes. 2016 Dec 12;6(12):e236. doi:10.1038/mtd.2016.45.*

59. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2098-107. doi:10.2337/dc13-2845.*

60. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J. 2006 Jan;27(1):57-64. doi:10.1093/eurheartj/ehi443.*

61. 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 Sep 1;54(10):919-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.078.*

62. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased

risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol. 2013 Oct 21;169(6):725-33. doi:10.1530/EJE-13-0321.*

63. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother. 2014 Sep;48(9):1138-1144. doi:10.1177/1060028014539918.*

64. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):2050-8. doi:10.1210/jc.2011-2591.*

65. Wu FC. Caveat emptor: does testosterone treatment reduce mortality in men? *J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):1884-6. doi:10.1210/jc.2012-1977.*

66. Anderson JL, May HT, Lappé 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 Mar 1;117(5):794-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.063.*

67. 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 Oct 21;36(40):2706-15. doi:10.1093/eurheartj/ehv346.*

68. Pantalone KM, George J, Ji X, et al. Testosterone replacement therapy and the risk of adverse cardiovascular outcomes and mortality. *Basic Clin Androl. 2019 Mar 29;29:5. doi:10.1186/s12610-019-0085-7.*

69. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Mar;78(3):330-7. doi:10.1111/cen.12092.*

Отримано/Received 25.08.2020

Рецензовано/Revised 30.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.10.2020 ■

Information about authors

Evgen Luchytskyi, MD, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evgenluchytskyi@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-4894-5110>.

Vitalii Luchytskyi, MD, Doctor of Medical Sciences Senior Research Fellow at the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vitaliyluchytskyi@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3515-3264>.

Mykola Tronko, Academician, Doctor of Medical Sciences, professor, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>.

Лучицкий Е.В., Лучицкий В.Е., Тронько Н.Д.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Поздний гипогонадизм у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа, и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

Резюме. Тестостерон является гормоном, который играет ключевую роль в углеводном, жировом и белковом метаболизме у мужчин. Снижение уровней тестостерона, связанное с возрастом, которое усиливается развитием и прогрессированием сопутствующей патологии, прежде всего сахарного диабета 2-го типа, ожирения, дислипидемии, может иметь су-

щественное влияние на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и повышение риска преждевременной смертности. В работе представлен анализ современных литературных данных о распространенности позднего гипогонадизма и его влияния на развитие сердечно-сосудистой патологии у мужчин. Проведен анализ исследований, пред-

ставленних в пошуковій базі даних і базі даних MedLine, по ключевим словам «тестостерон», «мужчина», «поздний гипогонадизм» и «сердечно-сосудистые заболевания». Показана контрарверсійність ряду гіпотез о ролі андрогенодефіцита в розвитку серцево-сосудистої патології у чоловіків. Однак определено, что в большинстве работ показана связь андрогенодефіцита с развитием метаболіческих нарушений, которые являются факторами развития метаболіческого синдрома, ожирения, сахарного диабета 2-го типа. В свою очередь, данные сопутствующие заболевания являются прямыми факторами, приводящими к раннему возникновению

и прогрессированию сосудистой патологии и связанной с ней смертностью у мужчин старших возрастных групп. Проведение терапии тестостероном необходимо у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и подтвержденным клинически и лабораторно дефицитом тестостерона при условии соблюдения стандартов ее безопасности. Ввиду неоднозначных результатов исследований влияния тестостерона на развитие сердечно-сосудистых заболеваний данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; поздний гипогонадизм; сердечно-сосудистые заболевания; обзор

E.V. Luchytskyy, V.E. Luchytskiy, M.D. Tronko

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Late-onset hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus and its role in the development of cardiovascular diseases (literature review)

Abstract. Testosterone is a hormone that plays a key role in carbohydrate, fat and protein metabolism in men. Age-related decrease in testosterone levels, which is facilitated by the development and progression of comorbidities, especially type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, can have a significant impact on the development of cardiovascular diseases in men and increase the risk of premature death. The paper presents an analysis of modern literature data on the prevalence of late-onset hypogonadism and its impact on the development of cardiovascular pathology in men. An analysis of researches presented in the search database and MedLine database was performed using the keywords "testosterone", "male", "late-onset hypogonadism", and "cardiovascular diseases". The controversy of a number of hypotheses about the role of androgen deficiency in the develop-

ment of cardiovascular pathology in men is shown. However, it was determined that most studies showed the correlation between androgen deficiency and the development of metabolic disorders, which are factors for the development of metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus. In turn, these comorbidities are direct factors that lead to the early onset and progression of vascular pathology and associated mortality in older men. Testosterone therapy is necessary in men with type 2 diabetes mellitus and clinically and laboratory confirmed testosterone deficiency, provided that its safety standards are met. Due to ambiguous results regarding the effect of testosterone on the development of cardiovascular disease, this issue needs further study.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; late-onset hypogonadism; cardiovascular diseases; review