

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

© Виктор Николаевич Федорец¹, Елена Юрьевна Загарских²,
Галина Александровна Прошай³, Владимир Станиславович Василенко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Токсовская межрайонная больница. 188664, Ленинградская область, п. Токсово, ул. Буланова, д. 18

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 18.06.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к печати: 28.09.2022

РЕЗЮМЕ. Введение. Дефекты гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы на всех уровнях приводят к возрастному снижению уровня тестостерона, которое способствует уменьшению секреции инсулина и ухудшению чувствительности к нему, а также снижению вазопротективного эффекта тестостерона и негативному влиянию на липидный обмен. Данные процессы характерны для естественного старения, однако их появление в молодом и среднем возрасте свидетельствует о преждевременном старении. **Материал и методы.** Обследовано 144 мужчины 35–55 лет: основная группа — мужчины с сахарным диабетом 2-го типа, полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, тревожно-депрессивными расстройствами; контрольная — практически здоровые мужчины. Определены уровни тестостерона, тиреотропного гормона, пролактина, лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке крови. Свободный тестостерон рассчитан по номограмме. Выраженность андрогенодефицита оценена методом анкетирования. **Результаты.** У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа выявлен первичный лабораторный и клинический андрогенный дефицит, различия в соотношении лютеинизирующего гормона и тестостерона между мужчинами основной и контрольной групп, характерные для раннего начала старения. Установлены корреляционные взаимосвязи тестостерона с показателями углеводного и липидного обмена, субъективными клиническими признаками андрогенодефицита. **Заключение.** Необходим целенаправленный поиск андрогенного дефицита в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистой патологией для назначения лечения при отсутствии противопоказаний к тестостерон-заместительной терапии с позиции борьбы с ранним старением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогенный дефицит; старение; сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистые заболевания.

THE STATE OF THE HYPOPHYSIS-GONADAL SYSTEM IN YOUNG AND MIDDLE AGE MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Victor N. Fedorets¹, Elena Yu. Zagarskikh², Galina A. Proshchai³, Vladimir S. Vasilenko¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

³ Toksovskaya interdistrict hospital. 188664, Leningrad Region, Toksovo village, str. Bulanova, 18

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com.

Received: 18.06.2022

Revised: 03.08.2022

Accepted: 28.09.2022

ABSTRACT. Background. Age-related decrease in testosterone levels is a consequence of defects in the hypothalamic-pituitary-gonadal system at all levels. The consequence of androgen deficiency is a decrease in insulin secretion and impaired sensitivity to it, as well as a decrease in the vasoprotective effect of testosterone and a negative effect on lipid metabolism. These processes are characteristic of natural aging, but their appearance in young and middle age indicates premature aging. **Materials and methods.** 144 men aged 35–55 years were examined: the main group — men with type 2 diabetes mellitus, polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders; the control group — practically healthy men. The levels of testosterone, thyroid-stimulating hormone, prolactin, luteinizing hormone, sex hormone-binding globulin in blood serum were determined. Free testosterone is calculated from the nomogram. The severity of androgen deficiency was assessed by the questionnaire method. **Results.** In patients with type 2 diabetes mellitus, primary laboratory and clinical androgen deficiency, differences in the ratio of luteinizing hormone and testosterone between men of the main and control groups, characteristic of the early onset of aging, were revealed. Correlations of testosterone with indicators of carbohydrate and lipid metabolism, subjective clinical signs of androgen deficiency have been established. **Conclusion.** A targeted search for androgen deficiency in the group of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology is needed to prescribe treatment in the absence of contraindications to testosterone replacement therapy from the position of combating early aging.

KEY WORDS: androgen deficiency; aging; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease.

ВВЕДЕНИЕ

С возрастом в связи с формированием возрастзависимых и патологических процессов происходит снижение адаптационного потенциала организма [1–4]. Определение состояния внутренних органов отражает в достаточной мере степень снижения функциональных резервов организма в сравнении с выявлением только внешних признаков старения [5].

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) — постепенное закономерное снижение уровня тестостерона (Т) с возрастом, не сопровождаемое снижением секреции гонадотропинов. По общепринятым критериям для установления диагноза ВАД необходимо выявить у пациента уровень общего Т ниже 12,1 нмоль/л и наличие клинических признаков гипогонадизма, таких как снижение либидо и сексуальной активности; снижение числа утренних и адекватных эрекций [5, 6].

Структурные возрастные изменения в ткани яичек характеризуются атрофией за счет фиброза базальной мембраны канальцев, снижением количества клеток Лейдига, нарушением их реакции на стимулирующее влияние лютеинизирующего гормона (ЛГ) и приводящих к снижению уровня Т. Гипоксия ткани яичек возникает вследствие сосудистых изменений [5, 7, 8].

Происходящие в гипоталамусе и гипофизе атрофические процессы понижают секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ), что нарушает импульсную секрецию ЛГ и фолли-

кулостимулирующего гормона (ФСГ), после чего следуют нарушения суточного ритма секреции Т с установлением стабильно низкого уровня в течение суток [5, 7, 8].

Механизм снижения уровня Т при нормальном ЛГ с возрастом заключается в том, что только более выраженный дефицит андрогенов в сравнении с молодым возрастом обеспечивает стимуляцию ЛГ в связи с инертностью коры головного мозга к поступающим периферическим импульсам [7]. К тому же сопряженное с возрастом ингибирующее действие Т увеличивает уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [5].

Дефицит андрогенов предопределяет прогрессирующее увеличение массы тела, формируя не только ожирение, но и ассоциированные с ним метаболические нарушения: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, сахарный диабет (СД) 2-го типа [9].

Ожирение характеризуется увеличением конверсии андрогенов в эстрогены под действием повышенной активности ароматазы жировой ткани, вследствие этого снижается секреция ГРГ и ЛГ, а затем и уменьшается секреция Т в клетках Лейдига [10].

Доказан вазопротективный эффект Т, поэтому андрогенодефицит рассматривается основным фактором риска возникновения острого инфаркта миокарда у мужчин не только с сахарным диабетом, но и без него [8]. При этом развитие ишемической болезни сердца (ИБС) возможно у мужчин с андрогенодефицитом в молодом возрасте [11].

Состояние дефицита андрогенов характеризуется снижением положительного влияния Т на вазодилатацию и продукцию NO, в связи с чем формируется артериальная гипертензия (АГ) [12, 13]. Кроме того, развитие одновременно АГ и безболевого ишемии миокарда чаще выявляется у мужчин с ВАД [5, 14].

Коморбидность усугубляет андрогенный дефицит, что объясняет выявление более низких уровней Т у мужчин с ИБС и СД 2-го типа в сравнении с пациентами без ИБС [15, 16].

Понимание того, что ВАД возникает вследствие дефектов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы на всех уровнях, объясняет необходимость прицельной диагностики дефицита Т в группах риска, а именно с СД 2-го типа, кардиоваскулярными заболеваниями для последующего проведения тестостерон-заместительной терапии при исключении противопоказаний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние системы гипофиз–гонады мужчин молодого и среднего возраста с СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 144 мужчины старше 35 и моложе 55 лет: 117 из них составили основную группу и имели СД 2-го типа, полиморбидную сердечно-сосудистую патологию (ПССП) (ИБС (стенокардия I–II функционального класса), гипертоническая болезнь II стадии), тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и 27 практически здоровых мужчин составили группу контроля. Дополнительно мужчин разделили по возрасту: молодой или средний. В основной группе 52 мужчины молодого возраста и 65 среднего, в группе контроля 16 мужчин молодого возраста и 14 среднего. ТДР установлены психотерапевтом.

Всем пациентам проведено лабораторное обследование на иммунохимическом анализаторе Architect I 1000 sr (Abbott Diagnostics, США). Определены уровни Т, ГСПГ, ЛГ, пролактин, тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. По номограмме с использованием уровня общего Т и ГСПГ рассчитали свободный Т [17].

Опросники МИЭФ-5 и Шкала старения мужчины AMS использовались для субъективного определения степени выраженности андрогенодефицита [18, 19].

Для статистического анализа использовался пакет программ Microsoft Excel 14.0, Statistica 10 и SPSS 17.0.1. При сравнении групп применялись непараметрические методы — критерий Краскела–Уоллиса. Критерием статистической значимости считали значение $p < 0,05$. Корреляционный анализ применен для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями (ро-Спирмена и r-Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности гормонального фона и показатели андрогенного статуса у обследованных мужчин с сахарным диабетом 2-го типа представлены в таблице 1.

В соответствии с таблицей 1 у пациентов с СД 2-го типа установлен дефицит андрогенов, вторичные причины снижения уровня Т исключены.

Среди специфических симптомов для андрогенного дефицита у мужчин отмечались: нарушение эректильной функции, снижение либидо и мышечной силы, потливость, депрессия, нарушение сна, нервозность. По результатам анкетирования у обследованных установлена эректильная дисфункция (опросник МИЭФ-5) и выявлены симптомы андрогенодефицита (шкала старения мужчины AMS), степень выраженности от умеренной до выраженной.

В таблицах 2–4 представлены уровни Т общего, ЛГ и их соотношения в указанных группах.

Увеличение соотношения ЛГ и тестостерона в основной группе мужчин как в молодом, так и в среднем возрасте в сравнении с контрольной группой объясняется снижением чувствительности гонад к стимулирующему влиянию ЛГ, характерным для более старшего возраста.

Таблица 1

Сравнительная характеристика мужчин с сахарным диабетом 2-го типа (n = 117) по показателям гормонального фона и андрогенного статуса

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$
Тестостерон, нмоль/л	7,2[4,5;9,9]
ГСПГ, нмоль/л	41,9[35,8; 53,7]
Свободный тестостерон, пмоль/л	129,3[84,4; 192,1]
Пролактин, мЕд/л	214,9[169,5; 261,1]
ЛГ, мМЕд/мл	4,9[2,5;7,1]
ТТГ, мЕд/л	1,9[1,1;2,7]
AMS, баллы	45[40;51]
МИЭФ-5, баллы	10[7;14]

Следовательно, можно говорить о преждевременном старении у мужчин с СД 2, ПССП, ТДР. Установлены статистические различия в концентрации общего Т в сыворотке крови между пациентами основной группы в зависимости от возраста: более низкие уровни характерны для мужчин среднего возраста.

Ранее нами были опубликованы результаты исследования состояния углеводного и липидного обмена у мужчин с СД 2-го типа, ПССП, ТДР [20].

В ходе проведенного корреляционного анализа установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи общего Т с уровнями глюкозы, инсулина, холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, гликированного гемоглобина, индексом инсулинорезистентности, индексом массы тела, и положительные — с уровнем ХС липопротеинов высокой плотности. Взаимосвязь между уровнем Т и показателями липидного обмена повышает риск ССЗ у пациентов с дефицитом андрогенов [5].

Клинические симптомы дефицита Т негативно влияют на качество жизни мужчин, часто

приводя к возникновению депрессии. Выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи Т с симптомами андрогенодефицита (AMS) и положительные — с эректильной дисфункцией (МИЭФ-5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная с третьего десятилетия жизни отмечается возрастное снижение уровня Т в среднем на 0,1 нмоль/л в год, связанное с прогрессивным снижением передачи сигналов гипоталамо-гипофизарной системы и формированием недостаточности яичек из-за уменьшения количества клеток Лейдига и нарушения их ответа на действие ЛГ [21].

Проведенное нами исследование выявило наличие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом без вторичных причин снижения уровня Т. Уровни тестостерона в сыворотке крови были ниже такового у мужчин контрольной группы соответствующего возраста, при этом в подгруппе обследованных среднего возраста андрогенодефицит выражен сильнее. Рассчитанное соотношение ЛГ и Т у всех мужчин молодого и среднего

Таблица 2

Сравнение пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 2-го типа и контрольной группы

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$		Статистики критерия
	СД 2, ПССП, ТДР, молодой возраст (n=52)	Здоровые, молодой возраст (n=14)	
Тестостерон, нмоль/л	7,45[4,8;9,9]	18,3[15,4;22,3]	$3,1 \cdot 10^{-40}$
ЛГ, мМЕд/мл	4,85[2,7;7,0]	4,4[3,3;5,4]	0,006
ЛГ/тестостерон	0,67[0,34;1,31]	0,23[0,17;0,34]	$3,5 \cdot 10^{-16}$

Таблица 3

Сравнение пациентов среднего возраста с сахарным диабетом 2-го типа и контрольной группы

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$		Статистики критерия
	СД 2, ПССП, ТДР, средний возраст (n=65)	Здоровые, средний возраст (n=13)	
Тестостерон, нмоль/л	6,9[4,5;9,0]	17,2[14,2;19,5]	$5,3 \cdot 10^{-43}$
ЛГ, мМЕд/мл	5,5[2,5;7,1]	4,7[3,9;6,1]	0,180
ЛГ/тестостерон	0,78[0,30;1,5]	0,27[0,21;0,43]	$1,1 \cdot 10^{-9}$

Таблица 4

Сравнение пациентов молодого и среднего возраста с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$		Статистики критерия
	СД 2, ПССП, ТДР, молодой возраст (n=52)	СД 2, ПССП, ТДР, средний возраст (n=65)	
Тестостерон, нмоль/л	7,45[4,8;9,9]	6,9[4,5;9,0]	0,027
ЛГ, мМЕд/мл	4,85[2,7;7,0]	5,5[2,5;7,1]	0,212
ЛГ/тестостерон	0,67[0,34;1,31]	0,78[0,30;1,5]	0,053

возраста с СД 2-го типа выше, чем в контрольной группе, что показывает снижение чувствительности гонад к стимулирующему влиянию гипоталамуса.

Установлена эректильная дисфункция по опроснику МИЭФ-5 и выявлены симптомы дефицита андрогенов по шкале старения мужчины AMS от умеренной степени выраженности до выраженной.

Выявленные корреляционные взаимосвязи Т с показателями углеводного и липидного обмена актуализируют необходимость диагностики ВАД и его своевременного лечения при отсутствии противопоказаний к тестостерон-заместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Чурилов Л.П., Утехин В.И. Метаболическая логистика стресса, сахарный диабет и труды Бернардо Альберто Усяя. Педиатр. 2015; 6(3): 104–11. DOI: 10.17816/PED63104-111.
4. Плакуев А.Н., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. Экология человека. 2011; (4): 17–25.
5. Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А., Мамедов М.Н. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(4): 532–8.
6. 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): 83–92. <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>.
7. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. Андрология и генитальная хирургия. 2015; 16(1): 95–101. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101.
8. Печерский А.В. Диагностика и лечение частичного возрастного андрогенного дефицита. Учебное пособие. М-во здравоохранения Рос. Федерации, ГБОУ ВПО Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова, каф. урологии. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2015.
9. Toczylowski K., Hirnle T., Harasiuk D. et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. Journal of translational medicine. 2019; 17(1): 310. DOI: 10.1186/s12967-019-2060-7.
10. Моргунов Л.Ю. Ожирение у мужчин в России: лечение тестостероном. Лечение и профилактика. 2014; 2(10): 92–8.
11. Daka B., Langer R.D., Larsson C.A. et al. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus. BMC endocrine disorders. 2015; 15: 35. DOI: 10.1186/s12902-015-0034-1.
12. Azad N., Pitale S., Barnes W.E., Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(7): 3064–8. DOI: 10.1210/jc.2002-020632.
13. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 18(2): 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048.
14. Курникова А.А., Шукшина Л.М., Шукшин Д.В. Возрастной андрогенный дефицит у больных сахарным диабетом 2 типа, взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Евразийский кардиологический журнал. 2016; (3): 73.
15. Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2012; 4 (24): 74–81.
16. Madhu S.V., Aslam M., Aiman A.J. et al. Prevalence of hypogonadism in male Type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. Indian J Endocrinol Metab. 2017; 21(1): 31–7. DOI: 10.4103/2230-8210.195999.
17. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Практ. медицина; 2016.
18. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999; 11: 319–26.
19. Heinemann L.A.J., Zimmermann T., Vermeulen A. et al. A new 'aging males' symptoms' rating scale. Aging Male. 1999; 2: 105–14.
20. Прошай Г.А., Загарских Е.Ю., Парцерняк С.А., Парцерняк А.С. Преимущество включения андрогензаместительной терапии и аудиовизуальной коррекции в профилактике преждевременного старения. Успехи геронтологии. 2020; 33(2): 385–90. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.024.
21. Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M.W. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. Eur J Endocrinol. 2017; 177(3): R125–43. DOI: 10.1530/EJE-17-0124.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endokrinologiya: Rossijskie klinicheskie rekomendacii [Endocrinology: Russian Clinical Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (in Russian).
2. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ., 2007. (in Russian).
3. Churilov L.P., Utekhin V.I. Metabolicheskaya logistika stressa, saharnyj diabet i trudy Bernardo Al'berto Usaya [Metabolic logistics of stress, diabetes mellitus and the works of Bernardo Alberto Usai]. *Pediatr.* 2015; 6(3): 104–111. DOI: 10.17816/PED63104-111. (in Russian).
4. Plakuev A.N., Yur'eva M.Yu., Yur'ev Yu.Yu. Sovremennye kontseptsii stareniya i otsenka biologicheskogo vozrasta cheloveka. [Modern concepts of aging and assessment of human biological age]. *Ehkologiya cheloveka.* 2011; (4): 17–25. (in Russian).
5. Sharvadze G.G., Kurbatov D.G., Poddubskaya E.A., Mamedov M.N. Androgen-defitsitnoe sostoyanie i serdechno-sosudistye zabolevaniya: aktual'nye voprosy komorbidnosti v klinicheskoy praktike [Androgen deficiency and cardiovascular diseases: topical issues of comorbidity in clinical practice]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2010; 6(4): 532–8. (in Russian).
6. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. i dr. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu defitsita testostetona (gipogonadizma) u muzhchin s sakharnym diabetom. [Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men with diabetes]. *Ozhirenie i metabolism.* 2017; 14(4): 83–92. <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>. (in Russian).
7. Pashkova E.Yu., Rozhdestvenskaya O.A. Vozrastnoj androgennyj defitsit u muzhchin: ehtiologiya, klinika, diagnostika, lechenie [Age-related androgen deficiency in men: etiology, clinic, diagnosis, treatment]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2015; 16(1): 95–101. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101. (in Russian).
8. Pecherskij A.V. Diagnostika i lechenie chastichnogo vozrastnogo androgennogo defitsita: uchebnoe posobie [Diagnosis and treatment of partial age-related androgen deficiency: a textbook]. M-vo zdravookhraneniya Ros. Federatsii, GBOU VPO Severo-Zapadnyj gos. med. un-t im. I.I. Mechnikova, Kaf. urologii. Sankt-Peterburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova. 2015. (in Russian).
9. Toczyłowski K., Hirnle T., Harasiuk D. et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. *Journal of translational medicine.* 2019; 17(1): 310. DOI: 10.1186/s12967-019-2060-7.
10. Morgunov L.Yu. Ozhirenie u muzhchin v Rossii: lechenie testosteronom [Obesity in men in Russia: testosterone treatment]. *Lechenie i profilaktika.* 2014; 2(10): 92–8. (in Russian).
11. Daka B., Langer R.D., Larsson C.A. et al. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus. *BMC endocrine disorders.* 2015; 15: 35. DOI: 10.1186/s12902-015-0034-1.
12. Azad N., Pitale S., Barnes W.E., Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7): 3064–8. DOI: 10.1210/jc.2002-020632.
13. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 18(2): 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048.
14. Kurnikova A.A., Shukshina L.M., Shukshin D.V. Vozrastnoj androgennyj defitsit u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa, vzaimosvyaz' s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Age-related androgen deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus, relationship with cardiovascular diseases]. *Evrasijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2016; (3): 73. (in Russian).
15. Verbovoj A.F., Vorozhtsova E.I. Vozrastnoj androgennyj defitsit u muzhchin s sakharnym diabetom 2 tipa i ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Age-related androgen deficiency in men with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Meditsinskie nauki.* 2012; 4 (24): 74–81. (in Russian).
16. Madhu S.V., Aslam M., Aiman A.J. et al. Prevalence of hypogonadism in male Type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017; 21(1): 31–7. DOI: 10.4103/2230-8210.195999.
17. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Obsledovanie muzhchiny. 2-e izd., dop. i pererab. [Examination of a man]. Moskva: Prakt. meditsina Publ; 2016. (in Russian).
18. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999; 11: 319–26.
19. Heinemann L.A.J., Zimmermann T., Vermeulen A. et al. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male.* 1999; 2: 105–14.
20. Proshhaj G.A., Zagarskikh E.Yu., Partsernyak S.A., Partsernyak A.S. Preimushhestvo vklucheniya androgenezamestitel'noj terapii i audiovizual'noj korrektsii v profilaktike prezhdvremennogo stareniya [Advantage of including androgen replacement therapy and audiovisual correction in the prevention of premature aging]. *Uspekhi gerontologii.* 2020; 33(2): 385–90. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.024. (in Russian).
21. Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M.W. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(3): R125–43. DOI: 10.1530/EJE-17-0124.