

Влияние тестостерона на соматическое здоровье мужчин

Профессор С.И. Гамидов¹⁻³, к.м.н. Р.И. Овчинников¹, к.м.н. А.Ю. Попова^{1,2}

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Для цитирования. С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова. Влияние тестостерона на соматическое здоровье мужчин // PMЖ. 2015. № 11. С. 606–609.

Клинические проявления снижения активности половых гормонов у мужчин, в настоящее время называемого мужским гипогонадизмом, хорошо известны с глубокой древности. Они включают в себя утрату полового влечения и эректильной функции, уменьшение мышечной массы и силы, изменения настроения и характера оволосения. Однако в течение последних 20 лет стали накапливаться сведения о том, что последствия гипогонадизма не ограничиваются изложенными выше изменениями. В частности, существует целый ряд доказательств существования связи между гипогонадизмом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Рассмотрению данного вопроса и посвящена настоящая работа.

На протяжении длительного времени было принято считать, что тестостерон оказывает неблагоприятное действие на вероятность развития и течение болезней ССС. Эта точка зрения была основана прежде всего на том, что мужчины чаще страдают подобными заболеваниями. Кроме того, известно, что эстрогены, исторически рассматриваемые в качестве антагонистов андрогенов, снижают риск развития сердечно-сосудистых нарушений у женщин. Последнее, в частности, доказывают ростом числа таких заболеваний после менопаузы.

В последние годы данная позиция подвергается серьезному пересмотру [1]. Методически верно выполненные исследования не подтвердили взаимосвязи между уровнем тестостерона в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у мужчин [2, 3]. В некоторых работах даже было показано, что более высокая концентрация гормона может обладать благоприятным эффектом [4, 5]. Лечение препаратами тестостерона также не сопровождается повышением частоты инфарктов миокарда, стенокардии или инсультов [6, 7], более того, предполагается снижение вероятности этих осложнений [8, 9]. В ряде работ показано также, что уровень тестостерона в крови у мужчин обратно связан со смертностью как от ССЗ, так и от всех причин в целом [10–12].

Природа отрицательного влияния снижения уровня тестостерона на развитие ССЗ окончательно не установлена. Тем не менее существующие данные указывают на то, что неблагоприятное действие гипогонадизма на ССС может осуществляться посредством метаболического синдрома (МС). Последний является хорошо известной комбинацией различных факторов сосудистого риска, в т. ч. нарушения толерантности к глюкозе, ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии. Риск развития МС у пациентов с гипогонадизмом значи-

тельно повышен [13–15]. Эти данные настолько убедительны, что было даже высказано предположение о целесообразности включения гипогонадизма в число критериев диагностики МС [13]. В то же время продолжается изучение вопросов, возникающих после изучения этих эпидемиологических данных. Что является причиной и что следствием: компоненты МС приводят к подавлению функции яичек или гипогонадизм способствует их развитию? Каковы механизмы этих взаимосвязей? Однозначного ответа на эти вопросы все еще не получено. Наиболее вероятным является существование двунаправленной связи между гипогонадизмом и МС.

Инсулинорезистентность (ИР), ведущий патофизиологический механизм развития МС и его осложнений, коррелирует с уровнем тестостерона в крови [16]. Пациенты с гипогонадизмом характеризуются более низкой чувствительностью к действию инсулина. Есть основания полагать, что гипогонадизм способствует развитию ИР. В частности, признаки резистентности к действию инсулина выявлены как в экспериментальной модели гипогонадизма [17], так и у мужчин с синдромом Клайнфельтера [18]. Кроме того, развитие изменений, характерных для МС, включая ИР, дислипидемию и ожирение, имеет место на фоне остро го гипогонадизма, вызванного медикаментозной терапией [19]. Подобная ситуация имеет место, в частности, при лечении рака предстательной железы (РПЖ) препаратами из группы аналогов гонадотропин-рилизинг гормона.

Значительный интерес также представляет связь между гипогонадизмом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Данный вопрос изучают уже достаточно долго, и накоплен ряд важных сведений, многие из которых актуальны в контексте рассматриваемой проблемы. В частности, мужчины, страдающие СД 2-го типа, не только чаще имеют пониженный уровень тестостерона в крови [20], но наличие последнего у здоровых мужчин является прогностическим фактором развития у них СД в будущем [14]. Кроме того, применение препаратов тестостерона больными СД 2-го типа сопровождается снижением выраженности ИР и улучшением контроля над уровнем глюкозы в крови [21]. Точный механизм развития подобных благоприятных эффектов тестостерона не установлен, но рассматривается возможность того, что он связан с изменениями конституции, прежде всего в форме снижения объема жировой ткани.

В то же время гиперинсулинемия может оказывать подавляющее действие на эндокринную функцию яичек

[22]. Кроме того, показано, что подавление секреции инсулина приводит к повышению концентрации белка, связывающего в крови половые гормоны [23]. Это в свою очередь вызывает снижение биологической активности тестостерона. Подавление инсулином синтеза данного белка подтверждено в экспериментальных условиях [24]. В целом вопрос о влиянии инсулина на синтез тестостерона все еще далек от своего разрешения. Можно предполагать, что различные отклонения в синтезе инсулина могут, хотя и по-разному, но негативно отражаться на биологической активности тестостерона.

Существование обратной связи между объемом жировой ткани и уровнем тестостерона в крови подтверждено во многих исследованиях [25, 26]. Эта взаимосвязь, по-видимому, носит комплексный характер.

Жировая ткань и прежде всего ее забрюшинная часть секретирует большое количество биологически активных веществ, что позволяет ряду исследователей рассматривать ее как самостоятельный компонент эндокринной системы [27, 28]. Многие из этих веществ играют важную роль в развитии ИР, однако они также могут приводить к возникновению гипогонадизма. В частности, лептин, секреция которого жировой тканью при МС повышена, способен непосредственно подавлять чувствительность клеток Лейдига к лютеинизирующему гормону в результате взаимодействия со специфическими рецепторами [29].

Другой механизм связи между жировой тканью и тестостероном известен уже довольно давно и заключается в превращении андрогенов в эстрогены в жировых клетках в результате действия фермента ароматазы [30]. Таким образом, жировая ткань способна не только подавлять секрецию тестостерона, но и снижать его активность, повышая при этом концентрацию его естественных антагонистов.

Предполагается, впрочем, и существование обратного эффекта. В ряде экспериментальных работ показано, что тестостерон стимулирует липолиз в жировых клетках [28], угнетает поступление в них липидных молекул из крови [31], а также подавляет дифференцировку стволовых клеток в адипоциты [32]. Все эти данные указывают на то, что уровень тестостерона в крови влияет на жировую ткань. Подтверждением обоснованности предположений такого рода являются результаты клинических исследований, показавших возможность уменьшения объема жировой ткани у мужчин на фоне лечения препаратами тестостерона, о которых речь пойдет ниже.

На основании представленных выше данных о связи между жировой тканью и тестостероном предложено несколько теорий, объясняющих развитие гипогонадизма у больных с ожирением (и наоборот). Согласно одной из подобных теорий [33], жировые клетки превращают тестостерон в эстроген, а также синтезируют вещества, подавляющие функцию клеток Лейдига, приводя к развитию гипогонадизма. Это в свою очередь подавляет липолиз и стимулирует захват жировыми клетками липидов из крови, что ведет к увеличению объема жировой ткани и дальнейшему усилению метаболизма тестостерона. При этом вследствие повышенного уровня эстрогенов и адипоцитокинов угнетается гипоталамо-гипофизарная реакция на снижение концентрации тестостерона. Подобная гипотеза, в частности, объясняет тот факт, что у мужчин с ожирением и гипогонадизмом не отмечается компенсаторного повышения уровня лютеинизирующего и фолликуло-стимулирующего гормонов.

Нарушения липидного обмена, проявляющиеся в форме атерогенной дислипидемии, также коррелируют с уровнем тестостерона в крови. При этом мужчины с

гипогонадизмом имеют склонность к повышению уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [34, 35], в то время как концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в этой группе понижена [36]. Эти нарушения могут быть скорректированы путем применения препаратов тестостерона. Показана также связь снижения концентрации тестостерона в крови и артериальной гипертензии [37].

Ведущим механизмом развития ССЗ является эндотелиальная дисфункция. Все описанные выше сосудистые факторы риска оказывают негативное действие на функциональное состояние эндотелия, что ведет к развитию атеросклероза и его осложнений. В то же время гипогонадизм может непосредственно вызывать повреждение эндотелия. В эксперименте на крысах Y.L. Lu et al. обнаружили, что кастрация и введение антагонистов 5- α -редуктазы, нарушающих превращение тестостерона в его биологически активную форму дигидротестостерон, сопровождаются выраженными изменениями в эндотелиальных клетках [38]. При микроскопическом исследовании эндотелиальные клетки были сморщенными, их форма – измененной, а межклеточные соединения – нарушенными. Кроме того, многие эндотелиальные клетки были покрыты эритроцитами. В группе кастрированных животных эти изменения были более выраженными, и они частично подвергались обратному развитию в результате введения тестостерона.

Предполагается также, что тестостерон и другие андрогены стимулируют пролиферацию в костном мозге предшественников эндотелиальных клеток, а также их выход в кровоток и соединение с областями дефектов эндотелия. У молодых мужчин с гипогонадизмом отмечено снижение концентрации предшественников эндотелиальных клеток в крови, при этом заместительная терапия привела к существенному росту этих показателей [39]. Кроме того, биологически активной форма тестостерона – дигидротестостерон также стимулирует пролиферацию самих эндотелиальных клеток сосудов. Подобный эффект дигидротестостерона показан в экспериментах с использованием аорты быка [40] и сосудов человека [41].

Тестостерон также влияет на выделение эндотелиальными клетками различных пара- и аутокринных медиаторов, а также цитокинов. В частности, показано, что гипогонадизм сопровождается повышением уровня эндотелина-1, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием [42]. Лечение препаратами тестостерона сопровождалось снижением концентрации данного вещества. Тестостерон также подавляет синтез в эндотелии многих цитокинов [43], оказывающих негативное действие на функцию этих клеток.

Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов является важным этапом развития атеросклероза. На этот процесс также оказывает влияние уровень андрогенов в крови. Тестостерон и дигидротестостерон обладают антипролиферативным, проапоптотическим действием в отношении гладкомышечных клеток сосудов [44, 45], что может давать антиатерогенный эффект.

Представленные выше данные о влиянии уровня андрогенов на развитие МС указывают на то, что наряду с прямым действием на эндотелий тестостерон также может оказывать свое влияние опосредованно через развитие различных сосудистых нарушений. Основным практическим следствием этого является теоретическая возможность устранения сосудистых факторов риска и, соответственно, предотвращения или замедления развития сердечно-сосудистых нарушений путем коррекции сниженного уровня тестостерона. Подобного

эффекта можно достичь путем применения препаратов тестостерона.

Длительное время не существовало удобных в применении и эффективных препаратов тестостерона, однако на данный момент стал доступным ряд новых, высокоэффективных средств, значительно расширивших возможности коррекции уровня тестостерона. Среди этих средств есть различные формы препаратов, включая пероральные (применяются ограниченно), для в/м введения, кожного применения, а также имплантируемые гранулы, содержащие тестостерон.

Широкое применение в современной клинической практике получили препараты тестостерона для в/м введения. В большинстве случаев они позволяют достичь максимальной концентрации тестостерона в плазме крови в течение 72 ч после введения. В течение последующих 10–21 сут уровень тестостерона прогрессивно снижается. Наиболее часто применяют масляные растворы тестостерона энантата и ципионата, которые вводят в дозах от 200 до 400 мг каждые 3–4 нед. [46]. Существенным недостатком подобных препаратов является наличие при их применении значительных колебаний уровня тестостерона в крови. При этом в первые дни после введения уровень тестостерона часто значительно превышает физиологические значения, а в последние – уступает им.

С целью преодоления этих недостатков, а также для достижения более удобного режима назначения был создан тестостерон ундеканат для в/м введения. Данный препарат имеет уникальные фармакокинетические характеристики – при его применении стабильный уровень тестостерона в пределах физиологических значений достигается в течение 3 сут после введения и сохраняется около 12 нед. [47]. В связи с этим интервал между в/м инъекциями тестостерона ундеканата (10–14 нед. или 4 р./год) почти в 5 раз превышает таковой для тестостерона энантата или ципионата (2–3 нед. или 17–26 инъекций/год). Эта особенность делает данный препарат более удобным для проведения длительной заместительной терапии.

Одна ампула препарата содержит 1000 мг тестостерона ундеканата в 4 мл касторового масла. Содержимое ампулы следует вводить очень медленно (в течение примерно 60 с) глубоко в ягодичную область. После введения тестостерона ундеканат постепенно выделяется в кровь, где он расщепляется эстеразами сыворотки с образованием тестостерона. Интервал между 1-й и 2-й инъекциями должен составлять 6 нед., между последующими – 12 нед. При применении тестостерона ундеканата рекомендуется измерять уровень тестостерона в плазме 1 р./год.

Среди препаратов тестостерона для кожного применения выделяют пластыри и гели. Первые пластыри, содержащие тестостерон, были предложены в начале 1990-х гг. и предназначались для аппликации на кожу мошонки. Помимо неудобств, связанных с фиксацией, применение подобных пластырей сопровождается повышенным уровнем дигидротестостерона в крови, что объясняется восстановлением вводимого тестостерона 5- α -редуктазой, содержащейся в коже мошонки [48]. Этого недостатка лишены пластыри для применения вне мошонки, однако они часто (~32% случаев) вызывают раздражение кожи, а у 12% пациентов развивается аллергический дерматит [49]. Содержащие тестостерон гели реже вызывают раздражение кожи и позволяют добиться адекватного уровня гормона в крови. Предложена также форма для аппликации на слизистую щęki.

В настоящее время продолжается разработка препаратов тестостерона, имплантируемых подкожно в форме гранул и микрокапсул [50]. Эти препараты отличаются значительной длительностью действия (до 6 мес.), но имеют и существенные недостатки, основным из которых является необходимость проведения хирургических вмешательств при установке и удалении.

Тестостерон-заместительная терапия, как и любая другая форма лечения, сопряжена с риском развития побочных эффектов и осложнений, определяющих противопоказания к назначению препаратов тестостерона, а также объем наблюдения за пациентами в период подобного лечения. Традиционным опасением, связанным с применением препаратов тестостерона, является возможность повышения риска развития и/или прогрессирования РПЖ. В этой связи до начала, а также периодически в период проведения заместительной терапии необходимо выполнять пальцевое ректальное исследование и исследование уровня простатического специфического антигена в крови. Необходимо отметить, что накапливается все больше данных о том, что нормализация уровня тестостерона не сопровождается сколь-нибудь заметным негативным действием на течение РПЖ [51]. Кроме того, всем мужчинам до начала лечения, а также каждые 3 мес. в течение 1-го года терапии и ежегодно в дальнейшем необходимо проводить исследование уровня гематокрита. Это связано с тем, что тестостерон стимулирует эритропоэз, и у части больных значительное увеличение количества эритроцитов может сопровождаться опасным повышением вязкости крови.

Следует отметить, что одним из исторически бытовавших предубеждений, ограничивавших применение препаратов тестостерона, являлись опасения возможного негативного влияния на ССС. Однако, как мы уже указывали выше, лучшее понимание истинной природы взаимосвязи между уровнем тестостерона в крови и социальными факторами риска создало предпосылки к изучению возможности коррекции последних в результате заместительной терапии препаратами тестостерона.

В литературе широко представлены результаты исследований влияния препаратов тестостерона на различные элементы МС [21, 52–64]. Наиболее подробно изучено действие препаратов тестостерона на избыточную жировую ткань. В целом ряде исследований показано, что гормонозаместительная терапия ведет к увеличению мышечной и уменьшению жировой массы. Следует отметить, что уменьшение жировой массы происходит в значительной мере за счет наиболее важной, с клинической точки зрения, абдоминальной ее части [54].

Так, в дважды слепом рандомизированном исследовании, проведенном P.J. Snyder et al., 108 мужчин в возрасте старше 65 лет, страдавших гипогонадизмом, получали лечение препаратом тестостерона или плацебо в течение 36 мес. [55]. По окончании исследования в группе, получавшей тестостерон, было отмечено снижение массы жировой ткани в среднем на 3 кг и повышение безжировой массы тела на 1,9 кг. Среди принимавших плацебо достоверных изменений отмечено не было. Возможность снижения выраженности или предотвращения развития ожирения и других компонентов МС в результате введения экзогенного тестостерона подтверждена и в исследованиях на животных [65].

Применение препаратов тестостерона может также приводить к нормализации уровня АД. Возможность подобного действия показана в исследованиях у мужчин, страдающих ожирением и СД 2-го типа [60, 66]. При этом отмечено, что восстановление нормального уровня тестостерона в крови в результате заместительной

терапии у больных с ИР сопровождается нормализацией уровня глюкозы в крови [60].

Влияние лечения препаратами тестостерона на липидный статус является неоднозначным. Было показано, что подобное лечение может приводить к снижению концентрации ХС ЛПВП – потенциально неблагоприятному эффекту. В то же время анализ различных фракций этой формы липопротеидов показал, что применение тестостерона преимущественно снижает концентрацию 3с формы, имеющей наименьшее значение для антиатерогенных свойств данного типа липопротеидов [67, 68]. При этом уровни других фракций, являющихся значительно более важными, даже повышались.

Между тем концентрация ХС ЛПНП, обладающего выраженной атерогенной активностью, на фоне лечения тестостероном, по данным большинства проведенных исследований, снижалась. Также было отмечено снижение и уровня общего ХС.

В исследовании M. Zitzmann et al. было изучено влияние лечения тестостероном на уровень липидов в крови, а также АД у 66 мужчин с гипогонадизмом [69]. Проведенное лечение привело к достоверному снижению уровня ЛПНП, а также систолического и диастолического АД. В то же время концентрация ХС ЛПВП за период лечения выросла.

Выше мы указывали, что гипогонадизм способен оказывать негативное влияние на эндотелий, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. Последняя, наряду с гипогонадизмом, является ведущим патогенетическим механизмом развития эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений у мужчин, страдающих МС. Эти сведения в сочетании с приведенными выше данными о благоприятных эффектах применения препаратов тестостерона на ССС указывают на то, что подобное лечение может также корректировать эндотелиальную дисфункцию.

Данный вопрос к настоящему времени изучен недостаточно подробно, однако есть отдельные сведения, позволяющие предполагать, что обсуждаемые эффекты, действительно, имеют место. В частности, продемонстрировано благоприятное действие лечения препаратами тестостерона на отдельные нарушения, играющие важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Фармакотерапия, приводившая к нормализации уровня тестостерона в крови, сопровождалась снижением концентраций провоспалительных цитокинов [70] и эндотелина-1 [42], а также повышением концентрации эндотелиальных клеток-предшественников [71]. Эти результаты являются весьма многообещающими, и данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Препараты тестостерона способны оказывать и непосредственное благоприятное действие на ССС. В частности, показано, что тестостерон вызывает расширение коронарных артерий. Подобный эффект продемонстрирован как в экспериментальных [72], так и в клинических [73] условиях. Предполагается, что это связано с активацией калиевых каналов. Возможное клиническое значение этих данных продемонстрировано в рандомизированном дважды слепом исследовании действия тестостерона на результаты теста с физической нагрузкой у мужчин со стабильной стенокардией напряжения [8]. В группе, получавшей тестостерон, отмечено повышение переносимости физической нагрузки, которое оценивали по изменениям электрокардиограммы. Степень улучшения была большей у пациентов, исходно имевших более тяжелые гормональные нарушения. Существование подобного эффекта подтверждено и в ряде других работ [8, 74–79]. Интересно, что

впервые благоприятное действие тестостерона на стенокардию напряжения было описано более 60 лет назад [74].

Таким образом, гипогонадизм является важным патогенетическим элементом развития МС и ССЗ у мужчин. Связь между снижением уровня тестостерона и сосудистыми факторами риска, прежде всего ожирением и ИР, является двунаправленной, т. е. обе группы нарушений взаимно усугубляют друг друга, формируя порочный круг. Одним из перспективных способов коррекции подобных нарушений является использование препаратов тестостерона, доступных в настоящее время в удобной для клинического применения форме. Все эти препараты оказывают свое действие одинаковым способом и содержат одно и то же действующее вещество, однако пути его доставки в системный кровоток и через него к тканям и органам различны. Выбирая наиболее подходящий для каждого конкретного случая препарат, следует учитывать многие факторы, включая индивидуальные предпочтения пациента.

Литература

1. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В., Гасанов Р.В. Патогенез эректильной дисфункции при метаболическом синдроме // Вестник Российской академии медицинских наук. 2008. № 2. С. 21–26.
2. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease // *Endocr Rev.* 2003. Vol. 24. P. 183–217.
3. Jones R.D., Nettleship J.E., Kapoor D., Jones H.T., Channer K.S. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005. Vol. 5. P. 141–154.
4. Hak A.E., Wittman J.C., de Jong F.H., Geerlings M.I., Hofman A., Pols H.A. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87. P. 3632–3639.
5. Svaritberg J. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome // *Int J Impot Res.* 2007. Vol. 19. P. 124–128.
6. Hajjar R.R., Kaiser F.E., Morley J.E. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997. Vol. 82. P. 3793–3796.
7. Shabshigh R., Katz M., Yan G., Makhida N. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy // *Am J Cardiol.* 2005. Vol. 96. P. 67–72.
8. English K.M., Steeds R.P., Jones T.H., Diver M.J., Channer K.S. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 1906–1911.
9. Malkin C.J., Pugh P.J., West J.N., van Beek E.J., Jones T.H., Channer K.S. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 57–64.
10. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study // *Circulation.* 2007. Vol. 116. P. 2694–2701.
11. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study // *Arch Intern Med.* 2007. Vol. 167. P. 2249–2254.
12. Araujo A.B., Kupelian V., Page S.T., Handelsman D.J., Bremner W.J., McKinlay J.B. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men // *Arch Intern Med.* 2007. Vol. 167. P. 1252–1260.
13. Laaksonen D.E., 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. Vol. 27. P. 1036–1041.
14. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 490–494.
15. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I., Lamberts S.W., van der Schouw Y.T. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2618–2623.
16. Kapoor D., Malkin C.J., Channer K.S., Jones T.H. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005. Vol. 63. P. 239–250.
17. Holmang A., Bjorntorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats // *Acta Physiol Scand.* 1992. Vol. 146. P. 505–510.
18. Yesilova Z., Oktenli C., Sanisoglu S.Y. et al. Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyperinsulinemic euglycemic clamp study // *Endocrine.* 2005. Vol. 27. P. 11–15.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>