

А.С. АМЕТОВ¹, д.м.н., профессор, Л.Л. КАМЫНИНА¹, к.м.н., О.А. РОЖДЕСТВЕНСКАЯ¹, Е.Ю. ПАШКОВА², к.м.н.

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

² Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва

МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ТЕСТОСТЕРОНА

Окислительный стресс является патогенетической основой прогрессирования СД2. Актуальной проблемой при СД2 является оценка антиоксидантных свойств препаратов тестостерона, используемых для коррекции мужского гипогонадизма (СД2-коморбидного заболевания). Цель: оценить антиоксидантные свойства заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона (ЗГТПТ) у пациентов с СД2. Материалы и методы: в рандомизированное (1:1) клиническое исследование включено 108 пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом. В основной группе в течение 12 мес. проводилась ЗГТПТ. Оценивалась динамика метаболических (гликемических и внегликемических) показателей и активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Для характеристики динамики окислительного стресса предложен расчетный индекс ΔOxS . Результаты: на фоне ЗГТПТ установлено улучшение метаболического и антиоксидантного статуса. Повышение активности СОД и ГПО на фоне ЗГТПТ составило $32,4 \pm 5,6$ Ед/л и 580 ± 68 Ед/мл соответственно ($p < 0,05$). Положительная динамика индекса ΔOxS отмечена только в основной группе, что свидетельствует о снижении окислительного стресса при проведении ЗГТПТ. Выводы: у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением проведение ЗГТПТ способствует не только улучшению метаболических параметров, но и элиминации окислительного стресса и глюкозолипотоксичности, и это может потенциально снизить риск прогрессирования СД2 и его осложнений.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
окислительный стресс
супероксиддисмутаза
глутатионпероксидаза
тестостерон
мужское здоровье

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется синдромом гипергликемии, обусловленным нарушением действия инсулина и/или его секреции. Высокая гипергликемия и вариабельность гликемии, а также плохое качество гликемического контроля ассоциируется с развитием инвалидизирующих и фатальных осложнений СД2. В последнее время установлено, что ключевым звеном в цепи патофизиологических нарушений при СД2 является развитие окислительного стресса, ассоциирующегося с образованием избыточного количества свободных радикалов, и прежде всего активных форм кислорода.

Висцеральное ожирение, ассоциированное с развитием СД2, отягощает достижение терапевтического эффекта вследствие развития глюкозолипотоксичности [1]. Увеличение депо висцерального жира изменяет нормальную

секрецию адипокинов и сопровождается развитием состояний лептинорезистентности и гипoadипонектинемии. Кроме того, акцентируется внимание на «диабетической дислипидемии», компонентами которой являются гипертриглицеридемия, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Характеризуя гендерные особенности СД2, следует отметить, что у мужчин отмечается снижение уровня тестостерона и развитие гипогонадизма. Между тем установлено, что проведение заместительной андрогенотерапии у пациентов с СД2 статистически достоверно значимо ассоциируется со снижением смертности [2]. Мужской гипогонадизм определяется как клинический синдром, обусловленный дефицитом андрогенов, который может негативно влиять на функции органов и качество жизни [3]. Необходимо обратить внимание на смешанный генез гипогонадизма при СД2. В его развитие вносят вклад возрастная андрогенодефицит (ВАД), висцеральное ожирение, нарушение углеводного и липидного метаболизма, дефицит витамина Д, скомпрометированная система антиоксидантной защиты.

СД2 и ВАД являются возраст-ассоциированными заболеваниями [4]. Вместе с тем даже физиологически протекающему процессу старения имплицитно снижение антиоксидантной защиты и повышение интенсив-

ности окислительного стресса. Исходя из свободнорадикальной теории, старение наступает вследствие нефизиологического образования избыточного количества активных частиц кислорода, являющихся промежуточными продуктами нормального аэробного метаболизма дыхательной цепи митохондрий. Детальный механизм процесса старения еще недостаточно изучен, однако неоспоримым является тот факт, что окислительный стресс в тестикулярных клетках запускает на клеточном уровне процесс апоптоза, что и обуславливает возрастное снижение качества мужского здоровья. Окислительный стресс вносит вклад в многофакторный патогенез эректильной дисфункции, т. к. свободные радикалы кислорода влияют на развитие как глюкозолипотоксичности, так и окислительного стресса в системе оксида азота [5].

Тестостерон – гормон, оказывающий непосредственное влияние на качество мужского и метаболического здоровья. Гормон не только влияет на формирование первичных и вторичных мужских половых признаков и репродуктивную функцию, но и характеризуется анаболическим, липолитическим эффектом, а также участвует в эритропоэзе, формировании мужского поведения и обладает антидепрессивным действием.

Метаболический эффект тестостерона характеризуется влиянием на инсулинорезистентность, гомеостаз глюкозы и липидный обмен (рис. 1). Действие тестостерона ассоциируется с повышением экспрессии инсулинового рецептора, мембранного транспортера глюкозы GLUT4, субстрата инсулинового рецептора IRS и повышает интенсивность процесса фосфорилирования [6]. Характеризуя влияние тестостерона на липидный обмен, следует отметить обнаружение статистически достоверно значимой корреляции между уровнем тестостерона и составом

тела. При этом гипогонадизм ассоциируется с увеличением депо абдоминального жира и развитием висцерального ожирения [7]. Установлено взаимодействие между гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной осью, гипоталамическими центрами аппетита-насыщения и жировой тканью.

Трендом исследований последних лет является рассмотрение антиоксидантных свойств тестостерона и уточнение его антиоксидантного профиля. За последние 2 года число публикаций, рассматривающих проблему антиоксидантного эффекта тестостерона, удвоилось. Основными направлениями таких исследований являются следующие: уточнение взаимосвязи между коррекцией гипогонадизма и улучшением метаболических гликемических и внегликемических параметров у пациентов с СД2, изучение еще неуточненных патогенетических звеньев механизма развития окислительного стресса и функционирования антиоксидантной защиты, в т. ч. генетических аспектов, а также изучение влияния терапии СД2 и его осложнений на тестостероновый статус и антиоксидантный профиль. При этом в раскрытии антиоксидантных свойств тестостерона следует отметить важную роль экспериментальных исследований, не имеющих по этическим соображениям аналогов у человека. Однако внедрение в лабораторную практику определения активности ферментов системы антиоксидантной защиты предопределяет возможность лабораторной оценки антиоксидантных свойств плазмы крови у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

Окислительный стресс является защитным механизмом, предохраняющим клетки от повреждения. В дыхательной цепи митохондрий в физиологическом количестве образуются частицы активного кислорода. При этом в клетках имеется система антиоксидантной защиты, опосредуемая антиоксидантными ферментами. Глюкозотоксичность вызывает избыточное образование свободных радикалов кислорода, вследствие чего создается дисбаланс между их повреждающим эффектом и положительным воздействием эндогенных и экзогенных антиоксидантов, а также ферментной системой антиоксидантной защиты [9]. Установлено, что при СД2 интенсивность окислительного стресса усиливается вследствие снижения антиоксидантной защиты.

Ферментом, нейтрализующим свободнорадикальные частицы активного кислорода, является **супероксиддисмутаза (СОД)**, ключевой антиоксидантный фермент класса оксидоредуктаз, защищающий клетки от повреждающего воздействия активного кислорода. СОД находится на первой линии взаимодействия с частицами активного кислорода, снижает их токсичность посредством катализа (ускорения) дисмутазной реакции распада супероксидных радикалов на перекись водорода и молекулярный кислород. Впоследствии перекись водорода, образовавшаяся в реакциях окисления с участием СОД, разлагается под действием фермента каталазы.

Селенсодержащий фермент **глутатионпероксидаза (ГПО)** посредством GSH катализирует восстановление гидроперекисей липидов до спиртов, а также перекиси

Рисунок 1. Положительный эффект тестостерона на метаболизм углеводов, липидов и окислительный стресс
Адаптировано согласно Grossmann M. [8]



водорода до воды (H_2O_2 , ROOH). При этом восстановленный мономерный глутатион GSH переходит в дисульфид глутатиона GSSG с образованием соответствующего спирта и воды. Активность ГПО характеризует интенсивность функционирования глутатионового звена антиоксидантной системы. ГПО опосредует целостность мембран клеток и митохондрий [10].

Так, в экспериментальной модели при проведении биопсии яичек показано, что фармакологическая коррекция антиоксидантного статуса с использованием аминокислотной опции способствует улучшению тестикулярной функции у стареющих особей крыс мужского пола. Предполагаемый механизм заключается в усилении синтеза тестостерона и увеличении количества спермы [11]. Кроме того, предполагается, что действие аминокислотного антиоксиданта таурина способствует улучшению сперматогенеза путем элиминации окислительного стресса в сперматогониях при модулировании активности Cu/Zn СОД на трансляционном уровне [12]. В настоящее время СОД1 рассматривается в качестве транскрипционного фактора [13]. Более того, антиоксидантное действие экзогенных антиоксидантов, оказываемое на тестикулярную ткань, ассоциируется с повышением уровня тестостерона и антиоксидантным действием тестостерона [14].

Андрогенный дефицит способствует ухудшению качества мужского здоровья. Андрогенный дефицит и висцеральное ожирение являются взаимоотягощающими состояниями. При этом гипогонадизм вызывает изменение параметров липидограммы и, соответственно, нежелательное повышение интенсивности перекисного окисления липидов под действием их свободнорадикального окисления [7].

Тестостерон оказывает метаболический и антиоксидантный эффект не только на гонады. Гормон влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и окислительно-восстановительный баланс миокарда. Так, снижение уровня тестостерона вызывает развитие окислительного стресса в кардиомиоцитах и повышение уровня СОД и ГП. При этом заместительная терапия тестостероном снижает интенсивность окислительного стресса в кардиомиоцитах посредством патогенетического пути, независимого от андрогенного рецептора, что подтверждается повышением активности СОД и ГП. Исследователи полагают, что возможна экстраполяция полученных в экспериментальной мышинной модели результатов на человека, и ожидают подтверждение антиоксидантных свойств тестостерона у мужчин [15].

В ставшем классическим исследовании Moscow Study, включившем мужчин с метаболическим синдромом русской популяции, продемонстрирована положительная динамика тестостеронового статуса, гликемических и внегликемических метаболических параметров, изменение маркеров цитокинового противовоспалительного ответа. Однако при этом следует отметить отсутствие данных, касающихся изменения антиоксидантной активности в ответ на введение препаратов тестостерона [16].

Оценка системного окислительного стресса в последнее десятилетие претерпела трансляционный переход из области сугубо научных исследований в клиническую эндокринологическую практику. В настоящее время, учитывая доступность данного исследования, клиницистам предоставляется возможность оценки интенсивности окислительного стресса для своевременного принятия терапевтического решения, способствующего устранению его негативных последствий. Представляет интерес возможность исследования наряду с метаболическими также и антиоксидантными свойствами препаратов тестостерона при коррекции мужского гипогонадизма у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить антиоксидантные свойства заместительной терапии препаратами тестостерона у пациентов с СД2, висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

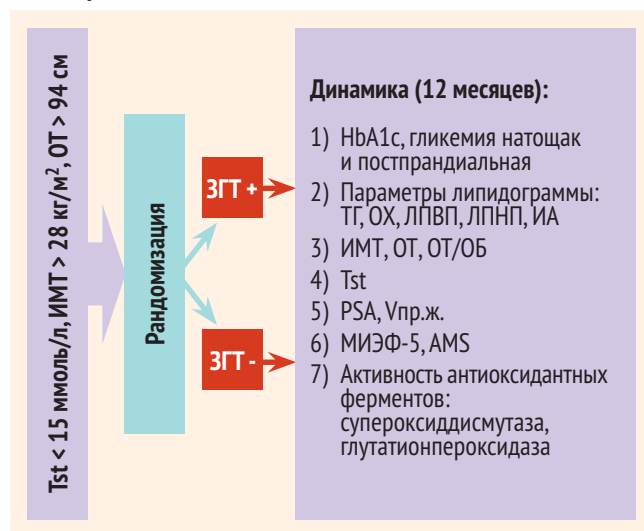
В клиническое наблюдательное исследование включено 108 пациентов с СД2 и андрогенным дефицитом, обратившихся на амбулаторный прием в КДЦ ГКБ №81 г. Москвы и медицинский центр «ПОЛИКЛИНИК.РУ». Медиана возраста пациентов – $56,7 \pm 8,5$ года, длительность установления диагноза – $6,5 \pm 3,5$ года. Пациенты

Таблица. Основные метаболические характеристики пациентов основной и контрольной групп на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа ЗГТ(+) n = 54	Контрольная группа ЗГТ(-) n = 54	p
Возраст, годы	$62,5 \pm 8,1$	$59,6 \pm 8,1$	0,58
Длительность заболевания, годы	$5,1 \pm 4,4$	$4,6 \pm 3,4$	0,24
Прием метформина, %	74,2	72,3	0,97
Общий холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,1$	$6,3 \pm 0,6$	0,46
Триглицериды, ммоль/л	$2,6 \pm 1,4$	$2,4 \pm 1,3$	0,41
Индекс атерогенности	$5,7 \pm 2,1$	$6,1 \pm 2,0$	0,64
HbA1c, %	$7,9 \pm 1,8$	$7,8 \pm 1,5$	0,75
Тестостерон общий, ммоль/л	$10,3 \pm 3,8$	$10,1 \pm 2,1$	0,72
ИМТ, кг/м ²	$32,2 \pm 4,2$	$32,8 \pm 4,4$	0,69
Окружность талии, см	$104,7 \pm 9,4$	$106,5 \pm 10,2$	0,87
Объем простаты, мл	$24,4 \pm 7,5$	$25,4 \pm 8,1$	0,81
Супероксиддисмутаза, Ед/мл	$218,6 \pm 55,7$	$208,5 \pm 56,4$	0,87
Глутатионпероксидаза, Ед/л	$6\,556,6 \pm 1\,516,7$	$6\,010,8 \pm 957,6$	0,74

имели избыточную массу тела или висцеральное ожирение ($ИМТ = 32,5 \pm 3,4 \text{ кг/м}^2$). Схема сахароснижающей, гиполипидемической и антиагрегантной терапии оставалась стабильной в течение исследования. Основную группу составили 62 пациента, получающих препараты тестостерона в виде геля тестостерона наочно 1 пакет в сутки (5 г геля = 50 мг тестостерона; дата регистрации: 29.12.06/р; регистрационный номер: ЛС-000869). В контрольной группе пациентов андрогенотерапия не проводилась. Метаболические и антропометрические характеристики пациентов основной и контрольной подгрупп были сопоставимыми (табл.). Продолжительность исследования составила 12 мес., что исключало влияние вклада сезонного фактора в системный антиоксидантный ответ. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Рисунок 2. Дизайн исследования по оценке антиоксидантных свойств андрогенной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



В ходе исследования определена динамика антиоксидантных, метаболических и антропометрических показателей. Интенсивность окислительного стресса оценивалась в соответствии с динамикой активности ферментов антиоксидантной защиты – СОД и ГПО. Для оценки активности антиоксидантных ферментов и параметров липидограммы использован биохимический анализатор Vital Flexor Jounior (Vital Scientific N.V., Нидерланды). Активность ферментов оценена спектрометрически: СОД – в процессе ингибирования реакции восстановления формазанов из солей тетразолия, ГПО – по интенсивности реакции уменьшения окисления НАДФ в НАДФ+ в присутствии данного фермента. Уровень окислительного стресса в периферических органах-мишенях не исследовался, т. к. это предполагало биопсийный забор материала.

В качестве оценочного показателя степени снижения повреждающего действия свободнорадикального окисления в условиях глюкозолипотоксичности предложен показатель динамики интенсивности окислительного стресса ΔOXS . Показатель ΔOXS является полуколиче-

ственным и свидетельствует о динамике выраженности окислительного стресса в условиях глюкозолипотоксичности. Показатель отражает динамику интенсивности окислительного стресса, обусловленную изменением нескольких составляющих, предопределяющих его интенсивность $\Delta OXS = (\text{отношение снижения липидов}) \times (\text{отношение снижения HbA1c}) \times (\text{отношение снижения СОД}) \times (\text{отношение снижения ГПО})$, доли (рис. 3). Смещение ΔOXS в интервале от 0 до 1 свидетельствует о снижении выраженности окислительного стресса. Показатель ΔOXS предусматривает динамическую оценку четырех основных параметров, усиливающих интенсивность окислительного стресса, к которым относятся:

- гипергликемия, запуская каскад избыточного образования свободных радикалов кислорода,
- гиперлипидемия, определяющая количество метаболического субстрата, вступающего в реакцию перекисного окисления липидов,
- снижение антиоксидантной активности СОД (первичного сквеллера свободных радикалов),
- снижение активности ГПО, антиоксидантного фермента глутатионового цикла (сквеллера свободных радикалов на второй линии антиоксидантной защиты).

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии со стандартом NGSP оценена динамика интегрального показателя гликемического контроля – уровня гликированного гемоглобина HbA1c (анализатор гемоглобина DS5 VARIANT®II TURBO, BIO-RAD, США). С помощью иммунотурбиметрического метода определены параметры липидограммы – триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), холестерин в составе липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности с использованием автоматического биохимического анализатора Vitros 5,1FS (Ortho Clinical Diagnostics Johnson & Johnson, США). Рассчитан индекс атерогенности (ИА). Концентрация общего тестостерона определена методом усиленной хемилюминесценции (автоматический иммуно-

Рисунок 3. Показатель динамики окислительного стресса – индекс ΔOXS



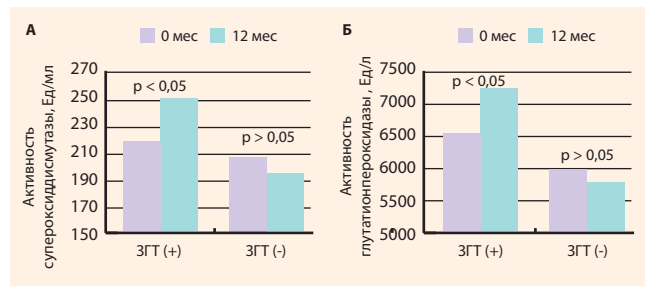
диагностический анализатор Vitros 3600, Ortho Clinical Diagnostics Johnson & Johnson). Методом УЗИ оценен объем предстательной железы Упр.ж. Определен уровень общего простат-специфического антигена ПСА. Методом письменного опроса определен уровень балльной оценки по опросникам МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной дисфункции – IIEF-5 International index of erectile function) и шкалы AMS (Aging Males' Symptoms – шкалы старения мужчины).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета статистических программ Statistica6.0 for Windows. Использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Различия рассматривались как достоверно статистически значимые при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

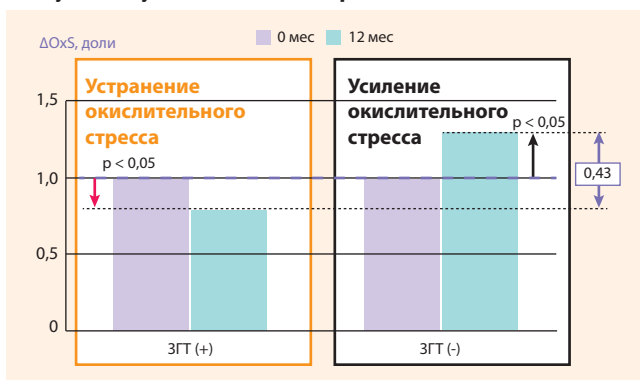
В проведенном на кафедре эндокринологии и диabetологии РМАПО исследовании зарегистрировано повышение активности ферментов антиоксидантной защиты в основной группе пациентов, применявших заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона. При этом в контрольной группе пациентов отмечена недостоверно статистическая значимая тенденция к снижению уровня антиоксидантных ферментов, что объяснимо с точки зрения прогрессирования течения СД2 и ВАД, а также закономерно обусловлено процессом старения в рамках истощения системы anti-aging. Динамика межгруппового различия в течение 12 мес. составила 1 384 Ед/мл и 52,3 Ед/л для СОД и ГПО соответственно (рис. 4). Сопоставимые данные о состоянии углеводного и липидного обмена у пациентов контрольной и основной групп (табл.) исключали различный вклад глюкозолипотоксичности в функционирование про- и антиоксидантных систем. Отсюда следует, что использование заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона у пациентов с СД2 и гипогонадизмом смешанного генеза способствует улучшению качества антиоксидантной защиты и подтверждает значимость антиоксидантных свойств андрогенотерапии при ее включении в комплексную терапию СД2 у пациентов с висцеральным ожирением и гипогонадизмом.

Рисунок 4. Динамика уровня супероксиддисмутазы (а) и глутатионпероксидазы (б) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при использовании андрогенотерапии и в ее отсутствие



В проведенном исследовании продемонстрировано, что использование заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона сопровождалось снижением показателя ΔOxS и снижением выраженности окислительного стресса. При этом в основной группе пациентов отмечено повышение уровня общего тестостерона с $10,2 \pm 3,7$ до $14,3 \pm 4,4$ нмоль/л ($p < 0,0001$) и снижение данного показателя в контрольной группе с $10,0 \pm 1,8$ до $9,7 \pm 1,5$ нмоль/л ($p = 0,0004$). При этом в контрольной группе пациентов выявлено возрастание показателя ΔOxS , что свидетельствовало об усилении окислительного стресса и его негативных метаболических последствий. Уровень общего тестостерона на момент выхода из исследования не превышал 12 нмоль/л, свободного тестостерона – 225 пмоль/л, что явилось лабораторным подтверждением гипогонадизма. (рис. 5). Межгрупповое различие уровня общего тестостерона составило 4,6 нмоль/л ($p < 0,0001$) и свидетельствовало о преимуществе использования андрогенотерапии.

Рисунок 5. Динамика интенсивности окислительного стресса (индекса ΔOxS) на фоне андрогенотерапии и в ее отсутствие у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа



Использование андрогенотерапии способствует улучшению «традиционных» метаболических показателей гликемического и метаболического контроля. Так, межгрупповое различие динамики HbA1c составило 0,9%, ТГ – 0,4 ммоль/л, ОХ – 0,4 ммоль/л, ЛПНП – 0,9 ммоль/л, ЛПВП – 0,3 ммоль/л. Все различия оценивались как статистически значимые $p < 0,05$. Необходимо отметить и улучшение качества мужского здоровья, оцениваемого по балльным шкалам МИЭФ-5 и AMS. Так, показатель МИЭФ-5 в ходе исследования изменился с $14,8 \pm 4,6$ до $18,5 \pm 5,1$ балла ($p < 0,05$), что свидетельствовало о клиническом устранении андрогенодефицита и эректильной дисфункции. При этом отмечена также и положительная динамика балльной оценки по шкале AMS с $37,4 \pm 8,7$ до $30,4 \pm 7,8$ балла ($p < 0,05$), подтверждающей положительную динамику (от средней до слабой степени выраженности) клинической симптоматики, ассоциированной со старением мужчины.

Важно отметить, что в ходе представляемого исследования подтверждена безопасность использования пре-


паратов тестостерона для коррекции мужского гипогонадизма у пациентов с СД2. В основной группе динамика уровня ПСА составила $0,14 \pm 0,07$ нг/мл ($p > 0,05$), при этом не было зарегистрировано достоверно значимого увеличения объема предстательной железы ($+0,23 \pm 0,07$ мл, $p > 0,05$). При проведении андрогенотерапии не было выявлено случаев развития новообразований мужской половой системы.

Использование андрогенотерапии способствует улучшению «традиционных» метаболических показателей гликемического и метаболического контроля

В основной группе пациентов с СД2, использующих в дополнение к основной сахароснижающей и гиполипидемической терапии препараты тестостерона, продемонстрировано повышение активности антиоксидантных ферментов – СОД и ГПО, рассматриваемых в качестве основных показателей интенсивности окислительного стресса (рис. 5). Таким образом, повышение активности ферментов на фоне проведения андрогенотерапии свидетельствует об уменьшении интенсивности окислительного стресса и его отрицательных метаболических последствий. При этом уменьшение количества свободных радикалов кислорода устраняет метаболические предпосылки формирования отрицательной метаболической памяти. Устранение образования избыточного количества свободных радикалов кислорода при коррекции гипогонадизма способствует устранению отмечаемой при СД2 глюкозолипотоксичности [1].

Результаты проведенного исследования не только подтвердили метаболическую эффективность и безопасность использования андрогенотерапии в реальной клинической практике, но и свидетельствуют о ее положительных антиоксидантных свойствах. Таким образом, применение заместительной терапии препаратами тестостерона ассоциируется с повышением активности ферментов СОД и ГПО, маркеров антиоксидантной защиты, прерывающих каскад свободнорадикального окисления. Устранение окислительного стресса на фоне использования препаратов тестостерона может способствовать предотвращению прогрессирования и развития осложнений СД2.

ВЫВОДЫ

1. Использование в комплексной терапии СД2 заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона с целью коррекции уровня тестостерона способствует снижению отрицательных последствий окислительного стресса.
2. Коррекция андрогенного дефицита сопровождается положительной динамикой показателей антиоксидантного профиля, что также ассоциируется и с положительной динамикой метаболического статуса у пациентов с СД2.
3. Антиоксидантные свойства тестостерона могут способствовать формированию положительной метаболической памяти и предотвращению прогрессирования СД2 и его осложнений. Вследствие этого при сочетании СД2 с висцеральным ожирением у пациентов с гипогонадизмом при отсутствии противопоказаний должна быть использована заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотягивающие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения. *Врач*, 2014, 4: 21-23.
2. 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, 169(6): 725-33.
3. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology. Male reproductive health and dysfunction. *Internistische Praxis*, 2011, 51(4): 751.
4. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Андрология и генитальная хирургия*, 2015, 1: 95-101.
5. Гусакова Д.А., Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Симаков В.В. Роль окислительного стресса в патофизиологическом механизме эректильной дисфункции. *Consilium Medicum*, 2013, 15(7): 28-31.
6. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(8): 479-93.
7. De Maddalena C, Vodo S, Petroni A, Aloisi AM. Impact of testosterone on body fat composition. *J Cell Physiol*, 2012, 227(12): 3744-8.
8. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol*, 2014 Jan 27, 220(3): R37-55.
9. Araki E, Nishikawa T. Oxidative stress: A cause and therapeutic target of diabetic complications. *J Diabetes Investig*, 2010, 1(3): 90-6.
10. Aprioku JS. Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis. *J Reprod Infertil*, 2013, 14(4): 158-72.
11. Yang J, Zong X, Wu G, Lin S, Feng Y, Hu J. Taurine increases testicular function in aged rats by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Amino Acids*, 2015 Aug, 47(8): 1549-58.
12. Higuchi M, Celino FT, Shimizu-Yamaguchi S, Miura C, Miura T. Taurine plays an important role in the protection of spermatogonia from oxidative stress. *Amino Acids*, 2012, 43(6): 2359-69.
13. Fatani AJ, Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Al-Assaf A, Parmar MY, Ahmed MM. Lutein dietary supplementation attenuates streptozotocin-induced testicular damage and oxidative stress in diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 204.
14. Tsang CK, Liu Y, Thomas J, Zhang Y, Zheng XF. Superoxide dismutase 1 acts as a nuclear transcription factor to regulate oxidative stress resistance. *Nat Commun*, 2014 Mar 19, 5: 3446.
15. Zhang L, Wu S, Ruan Y, Hong L, Xing X, Lai W. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol Med Rep*, 2011, 4(6): 1183-8.
16. Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Ожирение и метаболизм*, 2010, 26: 36-43.