

Фундаментальные концепции, относящиеся к вопросам дефицита тестостерона и его лечения: консенсусные рекомендации группы международных экспертов

Моргенталер А., Цицман М., Трэйш А.М., Фокс А.В., Джонс Т.Х., Магги М., Арвер С., Аверса А., Чан Дж.К.Н., Добс А.С., Хакетт Дж., Хеллстром В.Дж., Лим П., Люненфелд Б., Мсхалая Г.Ж., Шульман К.К., Торрес Л.О

Бостонская клиника мужского здоровья и Гарвардская медицинская школа, г. Бостон, штат Массачусетс, США (А.М.); Центр репродуктологии и андрологии, Мюнстерская университетская клиника, г. Мюнстер, Германия (М.З.); кафедра биохимии и кафедра урологии, медицинская школа Бостонского университета, штат Массачусетс, США (А.М.Т.); группа фармацевтической медицины, Институт фармацевтических исследований, факультет биомедицинских исследований, Лондонский королевский колледж, г. Лондон, Англия (А.В.Ф.); диабетологический и эндокринологический центр Robert Hague, клиника Barnsley национальной службы здравоохранения, г. Барнсли, Великобритания (Т.Н.Д.); кафедра медицинской сексологии и андрологии, Флорентийский университет, г. Флоренция, Италия (М.М.); медицинский факультет с центром андрологии и медицинской сексологии, университетская клиника Karolinska, г. Стокгольм, Швеция (S.A.); университет Magna Grecia, г. Катанцаро, Италия (А.А.); Гонконгский институт изучения сахарного диабета и ожирения, китайский университет Гонконга, г. Гонконг (J.C.N.C.); медицинская школа при университете Джона Хопкинса, г. Балтимор, штат Мэриленд, США (A.S.D.); клиника Доброй Надежды, г. Саттон Колдфилд, Великобритания (G.I.H.); андрологическое подразделение кафедры урологии, медицинская школа университета Tulane, г. Новый Орлеан, штат Луизиана, США (W.J.H.); клиника Gleneagles, г. Сингапур, и Военно-морская медицинская академия, Индонезия (P.L.); биомедицинский факультет университета Bar Ilan, г. Рамат-Ган, Израиль (B.L.); отделение андрологии, центр медицинской репродуктологии МАМА, г. Москва, Российская Федерация (G.M.); кафедра урологии, клиника Erasme, г. Брюссель, Бельгия (C.C.S.); и г. Белу-Оризонти, Minas Gerais, Бразилия (L.O.T.).

С целью рассмотрения часто возникающих вопросов, относящихся к такому медицинскому состоянию как дефицит тестостерона (ДТ, мужской гипогонадизм) и к проведению терапии тестостероном по этому поводу в Праге (Чешская Республика) 1 октября 2015 года состоялась конференция по выработке международного экспертного консенсуса. Эксперты включали представителей разнообразных медицинских специальностей, включая урологию, эндокринологию, диабетологию, внутренние болезни, а также представителей фундаментальных медицинских наук. В конференции участвовали также без права голоса представители Европейского Агентства по Лекарственным Средствам. Обсуждались девять заявлений, которые были единогласно одобрены: (1) ДТ – хорошо описанное клинически значимое медицинское состояние, неблагоприятно влияющее на половую жизнь, репродуктивную функцию, общее состояние здоровья и качество жизни мужчины; (2) симптоматика и объективные проявления ДТ являются следствием низких концентраций тестостерона, и лечение может принести пользу вне зависимости от того, какая именно этиология лежит в основе этих заболеваний; (3) ДТ представляет угрозу общественному здоровью во всем мире; (4) терапия тестостероном у мужчин с ДТ является эффективным и целесообразным методом лечения, основанным на доказательных данных; (5) отсутствует какой-либо пороговый уровень концентрации тестостерона, позволяющий достоверно разграничить пациентов, которые ответят на терапию, от пациентов, у которых ответа не будет; (6) отсутствует какое-либо научное обоснование рекомендовать какие-либо ограничения по проведению терапии тестостероном в зависимости от возраста мужчины; (7) существующие доказательные данные не подтверждают повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном; (8) существующие доказательные данные не подтверждают повышение риска рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном; (9) существующие доказательные данные обосновывают необходимость в крупной исследовательской инициативе, направленной на изучение возможных благоприятных эффектов терапии тестостероном при кардиометаболических заболеваниях, включая сахарный диабет. Эти заявления можно рассматривать в качестве позиций, по которым эксперты, представившие широкий спектр различных дисциплин, достигли согласия, основываясь на всей полноте имеющихся научных доказательных данных.

Ключевые слова: тестостерон, терапия тестостероном, андрогенодефицит, консенсус, сердечно-сосудистые заболевания, рак простаты.

The consensus recommendations of a group of international experts on the fundamental concepts related to the issues of testosterone deficiency and its treatment.**Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A.M., Fox A.W., Jones T.H., Maggi M., Stefan A., Aversa A., Chan J.C.N., Dobs A.S., Hackett G.I., Hellstrom W.J., Lim P., Lunenfeld B., Mskhalaya G., Schulman C.C., Torres L.O.**

Conference on the development of the international expert consensus to address frequently asked questions related to a medical condition of testosterone deficiency (TD, male hypogonadism) and testosterone therapy was held in Prague (Czech Republic) on October 1, 2015. The included experts were representatives from a variety of medical specialties, including urology, endocrinology, diabetology, internal medicine, as well as representatives of basic medical sciences. An international team of experts came to the following conclusions: TD – an important medical condition that affects the health and well-being of men; TD symptoms is a consequence of low testosterone levels, regardless of whether background etiology installed; TD consequences are global; care must be taken in an attempt to use any uniform threshold levels of testosterone for a decision on the appointment of testosterone therapy; a person does not have any reason to refrain from appointing testosterone therapy only on the basis of age; the existing evidence does not suggest increasing the prostate cancer or cardiovascular disease risk during testosterone therapy; there is evidence concerning the feasibility of a major research initiative to explore possible cardioprotective beneficial effects of testosterone therapy in men with metabolic disorders, including diabetes.

Keywords: testosterone, testosterone terpenes, androgenodeficit consensus, heart disease, prostate cancer.

DOI: 10.14341/OMET20163

Последняя четверть XX века и начало нынешнего ознаменовались существенным увеличением продолжительности жизни людей и, соответственно, нарастанием груза болезней, ассоциированных с ожирением и атеросклерозом. Поскольку эти заболевания нередко ассоциированы со снижением репродуктивной функции, неизбежным следствием старения населения стал интерес к использованию терапии половыми гормонами с целью профилактики и даже коррекции распространенных заболеваний.

Любопытно, что начатое еще в начале XX века изучение возможностей возмещения нехватки половых гормонов не было неким ровным и спокойным научным исследованием, планомерно изучавшим возможности этой терапии для обоих полов: первыми были начаты опыты с так называемой Броун-Секаровской жидкостью (известнейший ученый Броун-Секар разработал некий препарат – вытяжку из половых желез крупного рогатого скота, с современных позиций не отличавшийся по эффективности от плацебо, но с мощнейшим коммерческим потенциалом и невероятной рекламной кампанией) для мужчин, для женщин в эту же пору использовали сэндвичи из хлеба грубого помола (редакция журнала «Ожирение и метаболизм» с пониманием относится к такому дизайну замещения).

Лечение эстрогенами и прогестинами при гипер- и гипогонадотропном гипогонадизме как у мужчин, так и у женщин всегда было составной частью работы эндокринологов, но эта группа больных составляла небольшую часть по сравнению с лицами постменопаузальной возрастной группы среди женщин и постепенно возрастающей группой пожилых мужчин.

Подходы к заместительной гормональной терапии (ныне переименованной в менопаузальную) для женщин в пери- и постменопаузе претерпели существенные изменения в последнее десятилетие, и поспешное принятие на веру выводов WHI, вероятно, лишило многие тысячи женщин той пользы, которую могли бы принести эти препараты.

В настоящее время активно разрабатывается концепция терапевтического окна для лечения этих женщин

и возрастает интерес к использованию заместительной терапии половыми гормонами.

А вот интерес к терапии андрогенами у мужчин длительное время сдерживался как относительно меньшей продолжительностью жизни мужчин, так и страхом перед возможными негативными влияниями, рисками инфарктов, инсультов и рака предстательной железы.

Кроме того, был сравнительно невелик спектр используемых препаратов андрогенов.

Развитие представлений о синдромах возрастного дефицита андрогенов привело к возрастанию частоты использования тестостерона не только у лиц с так называемыми "классическими" формами гипогонадизма у мужчин, но и при достаточно неспецифических состояниях и жалобах (общая слабость, избыточная масса тела и т.д.).

Возрастающий поток назначений андрогенов привел к необходимости создания клинических рекомендаций для практических врачей и публикаций взвешенных мнений экспертов о безопасности и эффективности терапии андрогенами как при «классическом» гипогонадизме, так и при возрастном дефиците половых стероидов. Одну из таких работ авторитетных экспертов мы и представляем нашим читателям.

В Праге (Чешская Республика) 1 октября 2015 года прошла международная конференция с целью выработки экспертного консенсуса по вопросам дефицита тестостерона (ДТ) и подходов к его лечению. Эта встреча финансировалась Лондонским королевским колледжем и Международным обществом изучения старения мужского организма. Основной задачей, для решения которой была проведена эта встреча, являлось решение вопросов, связанных с существенным объемом неверно трактуемой информации и неверных интерпретаций данных по теме, изначально зародившихся в пределах медицинского сообщества, а на протяжении прошедших нескольких лет попавших в прессу, во многом в связи с интенсивным освещением средствами массовой информации двух отчетов, в которых высказывались предположения о возможности повышения риска сердечно-сосудистых ослож-

DOI: 10.14341/OMET2016315-31

нений [1, 2]. Обстоятельства данной встречи, но не ход обсуждения, были описаны ранее [3].

Участники приглашались на основании их клинического и/или научно-исследовательского опыта по вопросам ДТ и являлись представителями широкого диапазона специальностей, из 11 стран, расположенных на 4 континентах. Задачей встречи являлось рассмотрение ключевых вопросов в области терапии тестостероном с целью определения возможности достижения консенсуса в широкой группе экспертов, основываясь на существующих доказательных данных наиболее высокого качества. Данная статья содержит 9 выводов, обозначаемых термином «заявления», которые были обсуждены участниками и по которым был достигнут консенсус. Все 9 заявлений были одобрены единогласно.

В отличие от стандартных руководств, представляющих практические клинические рекомендации по вопросам диагностики и лечения ДТ, задача авторов в первую очередь заключалась в рассмотрении фундаментальных концепций, относящихся к данной области, по которым возникали вопросы и сомнения. Авторы сконцентрировались на научных доказательных данных с целью рассмотрения концепций и связанных с ними вопросов, которые привлекли внимание не только научных, но и общественных средств массовой информации. Задача в конечном итоге заключалась в составлении документа, который позволил бы разграничить истинные суждения от ложных, насколько это возможно, исходя из существующего объема научных и клинических доказательных данных. Важно отметить, что в рамках данной конференции рассматривался только ДТ как медицинское состояние и медицинские показания к назначению терапии тестостероном. Авторы целенаправленно воздержались от какого-либо обсуждения вопросов применения андрогенов с целью улучшения спортивных достижений, бодибилдинга или по каким-либо другим показаниям, отличным от медицинских.

Важно обратить внимание на исторический контекст, на фоне которого проходила данная встреча. Терапия тестостероном доступна для клинического применения по крайней мере с 1940-х годов, однако за последние 20 лет ее применение практически исключительно ограничивалось мужчинами с наиболее тяжелыми формами ДТ, в частности, при первичных опухолях или анорхизме [4]. Наиболее часто терапия тестостероном стала использоваться в 1990-х годах, когда на основании клинического опыта и проведенных научных работ удалось установить, что у мужчин без каких-либо прочих медицинских нарушений могут иметься жалобы, обусловленные ДТ, которые часто могут отвечать на терапию тестостероном, а дальнейшее распространение подобной терапии последовало за появлением более доступных лекарственных форм в начале 2000-х годов.

На протяжении длительного времени существовал ряд противоречий, относящихся к применению тестостерона, даже до недавнего увеличения числа назначений подобных препаратов, учитывая применение запрещенных средств для улучшения спортив-

ных результатов и с целью бодибилдинга в качестве анаболического стероида [5]. С медицинской точки зрения наибольшие опасения за последние 7 десятилетий вызывала возможность увеличения вероятности агрессивного рака предстательной железы [6]. Вместе с тем, негативное освещение в средствах массовой информации достигло своего пика с публикацией в одном из ведущих медицинских журналов в ноябре 2013 г. результатов ретроспективного исследования, в которых говорилось об увеличении сердечно-сосудистых рисков [1]. Через два месяца, в январе 2014 г., по результатам второго ретроспективного анализа данных сообщалось об увеличении частоты инфаркта миокарда (ИМ) без смертельных исходов после назначения тестостерона, по сравнению с соответствующей частотой до подобного назначения [2]. Через два дня Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration, FDA) было объявлено о начале собственного анализа сердечно-сосудистого риска при применении препаратов тестостерона.

Во множестве статей и экспертных мнений, опубликованных в средствах массовой информации, звучали различные комментарии на тему опасности терапии тестостероном, основываясь на этих сообщениях [7]. Часто приводились комментарии врачей, содержавшие ошибочную или искаженную информацию по вопросам показаний, благоприятных эффектов или рисков, связанных с терапией тестостероном. Такие регуляторные органы, как Канадское медицинское агентство (Health Canada) и FDA, далее добавили предостережения на тему сердечно-сосудистых рисков, связанных с применением препаратов тестостерона. Администрация США по пищевым продуктам и лекарственным средствам добавила дополнительные ограничения на применение терапии тестостероном, сведя показания к ее назначению лишь случаями установленной этиологии ДТ у мужчин, отвергнув саму концепцию «возрастного гипогонадизма» [8]. В то же время Европейское Агентство по Лекарственным Средствам (European Medicines Agency, EMA), рассмотрев существующие доказательные данные, отвергла возможность добавления какого-либо предостережения [9].

Интенсивное освещение данного вопроса в средствах массовой информации оказало существенное влияние на медицинскую помощь, оказываемую мужчинам с ДТ. В Соединенных Штатах клиницистами было отмечено, что пациенты, на протяжении длительного времени получавшие благоприятные эффекты терапии тестостероном, стали все чаще отменять подобное лечение в связи с опасениями развития сердечно-сосудистых осложнений. Сингапурское Министерство здравоохранения разослало врачам бюллетень от 4 марта 2015 года, в котором ряд практик, включая «применение тестостерона в качестве гормональной заместительной терапии» был определен как «не основанные на доказательных данных», с угрозами административных санкций в случае продолжения подобной практики. По результатам недавнего рассмотрения данных допускалось лечение в случаях лабораторного подтверждения ДТ, однако эти дирек-

Таблица 1

Заявления	Комментарии экспертов
1. ДТ – хорошо описанное клинически значимое медицинское состояние, неблагоприятно влияющее на половую жизнь, репродуктивную функцию, общее состояние здоровья и качество жизни мужчины	<ul style="list-style-type: none"> - ДТ (низкие уровни тестостерона) - Может являться прогностическим фактором, говорящим об увеличении риска развития сахарного диабета и метаболического синдрома. - Вносит свой вклад в снижение минеральной плотности костной ткани. - Сопровождается ростом как общей, так и сердечно-сосудистой смертности. - Оказывает отрицательное влияние на общее состояние здоровья и качество жизни.
2. Симптоматика и объективные проявления ДТ являются следствием низких концентраций тестостерона, и лечение может принести пользу вне зависимости от того, какая именно этиология лежит в основе этих заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> - Жалобы и объективные клинические проявления ДТ развиваются в условиях андрогенной депривации как у здоровых добровольцев, так и у пациентов; эти жалобы и объективные клинические проявления разрешаются после нормализации концентраций тестостерона. - Состояния, исторически признанные в качестве причин ДТ, встречаются редко (например, анорхизм, краниофарингиома, опухоль гипофиза); недавно подобные состояния были обозначены термином «классический гипогонадизм». Подобные состояния имеются лишь у небольшой части мужчин с ДТ. - ДТ чаще сопровождает прочие состояния, чем встречается при «классических» причинах. - Отсутствуют какие-либо доказательные данные, которые позволяли бы ограничивать назначение терапии тестостероном лишь мужчинами, у которых установлена этиология.
3. ДТ представляет угрозу общественному здоровью во всем мире	<ul style="list-style-type: none"> - По результатам исследований, проведенных в Азии, Европе, Северной и Южной Америке, распространенность составляет от 2% до 38%. - Вариабельность в распространенности может объясняться различиями в используемых определениях ДТ и биохимических пороговых уровнях. - Согласно расчетным результатам исследования, проведенного в Соединенных Штатах, ДТ может послужить причиной дополнительных медицинских расходов в объеме от 190 до 525 млрд долларов США на протяжении 20 лет.
4. Терапия тестостероном у мужчин с ДТ является эффективным и целесообразным методом лечения, основанным на доказательных данных	<ul style="list-style-type: none"> - Высококачественные доказательные данные говорят о том, что терапия тестостероном эффективно: <ul style="list-style-type: none"> - повышает половое влечение (либидо), а также эректильную и оргазмическую функцию; - увеличивает безжировую массу тела; - снижает массу жировой ткани; - улучшает минеральную плотность костной ткани. - Имеющиеся доказательные данные достаточно убедительно позволяют предполагать улучшение настроения и уровня жизненных сил.
5. Отсутствует какой-либо пороговый уровень концентрации тестостерона, позволяющий достоверно разграничить пациентов, которые ответят на терапию, от пациентов, у которых ответа не будет	<p>Ни в одном исследовании не было выявлено, что какой-либо конкретный пороговый уровень тестостерона позволяет достоверно разграничить те состояния, при которых имеются объективные клинические проявления и жалобы, обусловленные именно ДТ, от прочих возможных причин. Кроме того, ни один пороговый уровень не позволяет предполагать высокую вероятность ответа на терапию тестостероном.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Интерпретация концентраций общего тестостерона ограничивается следующими препятствиями: <ul style="list-style-type: none"> - вариабельность между различными лицами; - вариабельность концентраций глобулина, связывающего половые гормоны (который прочно связывается с тестостероном, снижая его биодоступную фракцию); - генетическая вариабельность чувствительности к андрогенам, обусловленная полиморфизмами гена AR (числом повторов CAG) <p>Концентрация свободного тестостерона может выступать в качестве полезного индикатора андрогенного статуса.</p>
6. Отсутствует какое-либо научное обоснование рекомендовать какие-либо ограничения по проведению терапии тестостероном в зависимости от возраста мужчины	<ul style="list-style-type: none"> - Научная обоснованность термина «возрастной гипогонадизм» под вопросом, поскольку снижение средних концентраций тестостерона с возрастом выражено слабо и в первую очередь обусловлено сопутствующими состояниями, в особенности ожирением. - Эффективность терапии тестостероном столь же высока у пожилых мужчин, как и у молодых. - Повышенный риск эритроцитоза у пожилых мужчин означает необходимость проведения соответствующего мониторинга, но не может являться обоснованием для того, чтобы воздержаться от начала терапии тестостероном, если она показана. - Нелогично среди множества других медицинских нарушений (сахарного диабета, артериальной гипертензии, заболеваний сердца, онкологических заболеваний, артрита) вычленять именно ДТ в качестве единственного подобного состояния, по поводу которого не требуется лечение, обосновывая это увеличением его распространенности с возрастом.
7. Существующие доказательные данные не подтверждают повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном	<ul style="list-style-type: none"> - Результаты двух наблюдательных исследований привлекли большое внимание средств массовой информации после того, как было сообщено об увеличении сердечно-сосудистого риска. В обоих исследованиях имелся ряд серьезных недочетов/ограничений. В одном исследовании были неверно представлены результаты, а в другом отсутствовала контрольная группа. - Низкие концентрации тестостерона в сыворотке сопровождаются увеличением распространенности атеросклероза, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета и увеличением смертности. - В ряде РКИ, проведенных у мужчин с известными нарушениями (стенокардии, сердечной недостаточности), продемонстрировано превосходство тестостерона над плацебо (увеличивался интервал времени до развития ишемии, увеличивалась переносимость физических нагрузок). - В крупнейшем мета-анализе не было выявлено никакого увеличения риска при терапии тестостероном; напротив, у мужчин с метаболическими нарушениями было отмечено уменьшение риска. - Риск венозных тромбозов/эмболических осложнений при терапии тестостероном не увеличивался.
8. Существующие доказательные данные не подтверждают повышение риска рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном	<ul style="list-style-type: none"> - Концентрации андрогенов в сыворотке не коррелируют с каким-либо увеличением риска рака предстательной железы в целом или его агрессивных форм в частности. - Терапия тестостероном не увеличивает риск рака предстательной железы по сравнению с плацебо. - Агрессивные формы рака предстательной железы/варианты с высокой степенью злокачественности коррелируют с низкими концентрациями тестостерона. - Предварительные данные позволяют предполагать отсутствие увеличения риска рецидива/прогрессирования при проведении терапии тестостероном у мужчин, ранее получавших лечение по поводу рака предстательной железы.
9. Существующие доказательные данные обосновывают необходимость в крупной исследовательской инициативе, направленной на изучение возможных благоприятных эффектов терапии тестостероном при кардиометаболических заболеваниях, включая сахарный диабет	<ul style="list-style-type: none"> - Большой объем объективных данных позволяет предполагать, что более низкие концентрации тестостерона в сыворотке коррелируют с увеличением сердечно-сосудистого риска; более высокие уровни, напротив, оказывают протективный эффект. - Терапия тестостероном достоверно увеличивает безжировую массу тела, снижает массу жировой ткани и может способствовать лучшему гликемическому контролю. - В наблюдательных исследованиях у мужчин с ДТ, получавших терапию тестостероном, смертность снижалась вдвое, по сравнению с мужчинами, не получавшими лечения. - Среди мужчин, получавших терапию тестостероном, нормализация уровней тестостерона сопровождалась снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений/смертности, по сравнению с мужчинами, у которых уровни тестостерона неизменно оставались низкими.

CAG = цитозин, аденин, гуанин (cytosine, adenine, guanine); РКИ = рандомизированные контролируемые исследования; ДТ = дефицит тестостерона.

DOI: 10.14341/OMET2016315-31

тивы лишь усугубили дезориентацию врачебного сообщества [10].

Как и в любой области, существует множество противоречий по вопросам ДТ и подходов к его лечению. Вместе с тем, задача проведения подобной конференции заключалась в выработке базовых концепций, по которым можно было бы добиться консенсуса различных экспертов в данной области, чтобы подобный консенсус означал отсутствие каких-либо значимых противоречий по этим вопросам среди экспертов, ознакомленных с полным объемом литературы по этой теме, а также, помимо этого, обладающих клиническим опытом лечения ДТ и применения терапии тестостероном. В данной статье изложены 9 заявлений, рассматривающих фундаментальные концепции, включая ряд положений, часто описываемых как якобы противоречивые, однако в действительности единодушно поддержанные экспертами, участвовавшими в обсуждении. Авторы надеются, что данный документ будет представлять собой убедительное научное основание для дальнейшего обсуждения данного вопроса учеными, клиницистами и пациентами.

Терминология

Была достигнута договоренность об использовании следующей терминологии, что соответствует задаче повышения точности и ясности языковыми средствами: выбран термин «терапия тестостероном» вместо более раннего термина «заместительная терапия тестостероном» и «дефицит тестостерона (ДТ)» вместо более раннего термина «гипогонадизм». Авторы отметили, что термин «снижение тестостерона» является неформальным и непрофессиональным вариантом обозначения ДТ, аналогичным использованию термина «сердечный приступ» вместо «инфаркта миокарда».

Участники

Удалось добиться широкой репрезентативности приглашенных экспертов как по географическим регионам, так и по специальностям. Восемнадцать участников представляли 11 стран, расположенных на 4 континентах. Специальности включали урологию, эндокринологию, внутренние болезни, диабетологию, а также фундаментальные медицинские науки. Эксперты приглашались на основании обширного клинического опыта по вопросам ДТ и его лечения, научно-исследовательского опыта или обоих факторов. Наша задача в достижении подобной репрезентативности как по географическим регионам, так и по специальностям, состояла в том, чтобы утвержденные заявления с высокой долей вероятности отражали бы мнение широкого спектра экспертов по всему миру, минимизировав возможную вариативность между регионами или специальностями, а также эффект «группового мышления». В связи с вовлечением регуляторных органов в общественные обсуждения вопросов, относящихся к применению тестостерона, были также приглашены представители Администрации США по пищевым продуктам и лекарственным средствам и Европейского Агентства по Лекарственным Средствам; представитель Европей-

ского Агентства по Лекарственным Средствам принял участие в обсуждении без права голоса. Лондонским королевским колледжем были предоставлены услуги доктора Anthony W. Fox, выступавшего в качестве секретаря данной встречи. Все эксперты выделили свое время на добровольных началах, и авторы данной статьи не получили никаких выплат за оказанные услуги.

Методы

Рабочей группой был подготовлен ряд выводов, обозначенных термином «заявления», которые были предоставлены участникам до конференции. На самой конференции значимый объем научных и литературных данных был изложен одним из экспертов (докладчиком), после чего последовали комментарии второго эксперта (модератора обсуждения). Далее заявления подвергались тщательному обсуждению всей группой экспертов, в том числе и на тему выработки дословной формулировки итогового текста. Поскольку задачей данной конференции являлась выработка консенсуса, не требовалось добиться единогласного голосования; вместе с тем, все заявления были одобрены единогласно. По результатам обсуждения ряд заявлений был переформулирован перед групповым одобрением.

Основной текст итогового документа, представленный в данной статье, состоит из кратких выдержек научных данных, лежащих в основе каждого из заявлений, изначально подготовленных докладчиком по соответствующей теме конференции, с пересмотрами, внесенными модератором соответствующего обсуждения. Далее эти разделы были отредактированы с целью достижения единообразия длины и стиля, а итоговый документ был рассмотрен и одобрен всеми участниками, обладавшими правом голоса. В дополнение к основным выводам, сформулированным в виде 9 заявлений, при проведении конференции были добавлены еще до 5 выводов, связанных с первоначальными, которые нашли свое отражение в итоговом документе (см. таблицу 1). Вместе с самими заявлениями эти выводы можно рассматривать в качестве отправных точек для дальнейшего обсуждения общественностью, клиницистами и учеными.

Чтобы итоговый документ удобно читался и был легко доступен, принято решение об ограничении длины каждого раздела и литературных источников, выбранных в качестве обоснования, примерно до 250–350 слов, а максимальное число литературных источников установлено как 10. При этом не предпринималось попыток исчерпывающего рассмотрения какого-либо вопроса. Вместо этого в данную статью включены важнейшие соображения, практические выводы и литературные источники. Девять заявлений, наряду с дополнительными элементами, обобщены в таблице 1.

Выбор вопросов, излагаемых в данной статье, преследовал своей целью нахождение точек взаимопонимания между экспертами с целью выработки убедительной базы последующих обсуждений. Эти вопросы были сочтены экспертами как не вызывающие

каких-либо противоречий, хотя другим лицам, не являющимся экспертами в данном вопросе, они могут представляться как якобы противоречивые, основываясь на освещении в средствах массовой информации. Тот факт, что по каждому из этих выводов было достигнуто единодушное одобрение, не следует интерпретировать ни как предположение об универсальном согласии всех экспертов по рассмотренным вопросам, ни как допущение об отсутствии прочих областей, заслуживающих серьезного обсуждения. Вместе с тем, единодушность поддержки каждого из этих заявлений, по результатам проведенного обсуждения, вселяет уверенность в единстве мнения широкой группы экспертов, являющихся опытными учеными и клиницистами в этой области, по важнейшим вопросам.

Заявление 1. ДТ – хорошо описанное клинически значимое медицинское состояние, неблагоприятно влияющее на половую жизнь, репродуктивную функцию, общее состояние здоровья и качество жизни мужчины

Тестостерон обладает широким спектром физиологических функций, оказывая влияние на различные системы органов, включая головной мозг, периферические нервы, мышцы, жировую и костную ткань, сердечно-сосудистую систему, а также мужские половые органы и репродуктивную систему. Он регулирует метаболизм углеводов, липидов и белков, оказывая влияние на рост мышечной ткани и процесс адипогенеза. ДТ, признаваемый в качестве важного медицинского состояния по крайней мере с 1940 г. [4], является существенным медицинским нарушением, оказывающим отрицательное влияние на мужскую половую сферу, репродуктивную функцию, общее состояние здоровья и качество жизни. Дефицит тестостерона оказывает отрицательное влияние на физические функции мужского организма, уменьшая мышечную массу и силу, а также оказывает отрицательное влияние и на сексуальную функцию, уменьшая либидо, способствуя нарастанию эректильной и оргазмической дисфункции, в целом ухудшая сексуальную активность [11]. У некоторых лиц он может послужить причиной мужского бесплодия. Описана связь между ДТ и инсулинорезистентностью, воспалением, дислипидемией, метаболическим синдромом и риском сосудистых осложнений [12–14]. Данное состояние вносит свой вклад в развитие ожирения, утраты костной ткани и анемии. Симптоматика, кроме того, может включать подавленное настроение, упадок мотивации, утомляемость и снижение качества жизни. Большой объем объективных данных говорит об обратной корреляции заболеваемости и тяжести ишемической болезни сердца, толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях, атеросклероза и смертности с концентрациями тестостерона в сыворотке [16]. Необходимо способствовать лучшей осведомленности представителей медицинского сообщества о последствиях ДТ для общего состояния здоровья и применительно к сердечно-сосудистому риску, в частности.

Заявление 2. Симптоматика и объективные проявления ДТ являются следствием низких концентраций тестостерона, и лечение может принести пользу вне зависимости от того, какая именно этиология лежит в основе этих заболеваний

Клинические проявления ДТ являются прямым следствием низких концентраций андрогенов в кровотоке. Снижение концентраций тестостерона может иметь место на фоне известных предрасполагающих состояний либо на фоне таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет и ожирение; в то же время, в ряде случаев этиология может оставаться неизвестной. У здоровых добровольцев фармакологическое снижение концентраций тестостерона в сыворотке, а также у мужчин с распространенным раком предстательной железы, которым проводится андроген-депривационная терапия, возникаемые состояния ничем не отличаются от ДТ. Восстановление нормальных концентраций тестостерона приводит к разрешению клинических проявлений и жалоб, характерных для ДТ.

В целом, высказана концепция, согласно которой ДТ является следствием дефекта гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси. Нарушения гипоталамуса, при которых может иметь место гипогонадотропный гипогонадизм, могут быть вызваны краниофарингомой или синдромом Кальмана. Опухоли гипофиза, гранулематозная инвазия гипофиза или пролактиномы могут приводить к развитию центрального гипогонадизма. Первичная тестикулярная недостаточность может явиться следствием орхита при свинке, синдрома Клайнфельтера, химиотерапии или лучевой терапии. Эти давно известные причины ДТ недавно стали обозначаться термином «классический гипогонадизм» [8]. Интересно отметить, что для полного понимания патофизиологических механизмов многих этих причин ДТ, вошедших в учебную литературу, потребовались целые десятилетия.

Недавно были установлены дополнительные причины ДТ или состояния, коррелирующие с его развитием, включая ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, ВИЧ-инфекцию, хроническую почечную недостаточность и применение определенных лекарственных средств, включая долгосрочное использование глюкокортикоидов и опиоидов [17, 18]. Скорее всего, в будущем будут выявлены и дополнительные причины.

Клинические ответы на терапию тестостероном, по-видимому, не зависят от фоновой этиологии. В действительности, во все современные исследования, в которых изучалась терапия тестостероном, в основном включались мужчины без классического гипогонадизма, поскольку те состояния, которые считаются исторически признанными, случаются редко [19]. В недавно опубликованной работе Testosterone Trials, представляющей собой крупнейшее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) из проведенных к настоящему времени, установлены достоверные благоприятные эффекты терапии тестостероном в популяции мужчин без классического гипогонадизма [20]. Таким образом, можно говорить об отсут-

DOI: 10.14341/OMET2016315-31

ствии каких-либо научных обоснований ограничения терапии тестостероном лишь мужчинами с установленной фоновой этиологией, хотя попытки выявления подобных состояний, по возможности, оправданы. Наши знания о патофизиологии ДТ остаются неполными; можно предполагать, что дальнейшие исследования ведут к расширению объема имеющейся информации. Вопрос о том, что следует предпринять в первую очередь – попытаться добиться коррекции сопутствующих состояний, в частности, ожирения, либо сразу начать терапию тестостероном, решается на основании клинического суждения врача [18, 21].

Заявление 3. ДТ представляет угрозу общественному здоровью во всем мире

Эпидемиологические данные позволяют предполагать, что ДТ распространен во всем мире, хотя отмечается высокая вариабельность данных о частоте между различными исследованиями и странами [22]. Данная вариабельность обусловлена различиями в исследуемых популяциях, инструментах, используемых для определения ДТ/гипогонадизма, а также различиями в применявшихся биохимических пороговых уровнях тестостерона. В Соединенных Штатах данные 4 исследований говорили о распространенности в диапазоне от 6% до 30% [23–26]. В исследовании European Male Ageing Study (EMAS – европейское исследование старения мужского организма) общая распространенность ДТ составила 2,1% мужчин, основываясь на наличии 3 установленных нарушений в сексуальной сфере, при общем уровне тестостерона ниже 11 нмоль/л (приблизительно 320 нг/дл) и низкой концентрации свободного тестостерона [11]. По азиатским странам представлены следующие показатели распространенности, в частности: 26% в Сингапуре, 20% в Японии, 19% в Малайзии, 30% в Китае, 26% в Индии, 9,5% в Гонконге, 28% в Южной Корее и 19% – 30% в Тайване. Согласно представленным данным, распространенность данного состояния у мужчин с ожирением, сахарным диабетом или метаболическим синдромом в Австралии и в Южной Америке составляет от 14% до 43% [22]. Эти данные соответствуют результатам исследований, проведенных в прочих регионах, что лишний раз свидетельствует о высокой распространенности ДТ у мужчин с метаболическими нарушениями.

ДТ является причиной соответствующей симптоматики у мужчин, однако он также позволяет прогнозировать развитие сахарного диабета, метаболического синдрома и остеопороза – состояний, представляющих серьезную угрозу для общественного здоровья. Согласно расчетным оценкам одного из исследований, проведенного в Соединенных Штатах, на протяжении 20 лет ДТ может стать прямой причиной дополнительных медицинских затрат в объеме 190–525 млрд долларов США, с поправкой на инфляцию, что в первую очередь обусловлено его эффектом в отношении ожирения [27]. Глобально это представляет собой чрезвычайную нагрузку на общественное здравоохранение и финансовую систему. Согласно проведенному в США исследованию, лишь 12% мужчин с дефицитом

тестостерона, определявшимся на основании сочетания симптоматики и концентраций тестостерона ниже 300 нг/дл (10,4 нмоль/л), получали терапию тестостероном, несмотря на адекватный доступ к медицинской помощи [28]. Данный процент мужчин, получавших лечение, скорее всего, еще ниже в других регионах. Учитывая отмеченные благоприятные эффекты терапии тестостероном, не только в отношении симптоматики, но и в отношении общего состояния здоровья и метаболических нарушений, можно говорить о безотлагательной необходимости изучения потенциальных благоприятных эффектов терапии тестостероном на расходы систем общественного здравоохранения и их результативность.

Заявление 4. Терапия тестостероном у мужчин с ДТ является эффективным и целесообразным методом лечения, основанным на доказательных данных

Популяционные исследования позволяют предполагать, что нарушения в сексуальной сфере наиболее тесно коррелируют с ДТ [11]. Результаты недавно проведенного мета-анализа существующих РКИ (29 исследований с участием 1930 пациентов) говорят о существенном улучшении эректильной функции, эрекции, связанных с половыми актами, и полового влечения при проведении терапии тестостероном [29]. Важно отметить, что это улучшение наблюдалось у мужчин с ДТ, но не при эугонадизме или в смешанных популяциях. Кроме того, улучшалась также и оргазмическая функция. Исходная тяжесть ДТ положительно коррелировала с эффективностью терапии тестостероном. В программе Testosterone Trials были подтверждены достоверные благоприятные эффекты терапии тестостероном, по сравнению с плацебо, в отношении эрекции, либидо и сексуальной активности [20]. В данном крупном РКИ также было выявлено достоверное улучшение настроения при проведении терапии тестостероном [20].

В отдельном мета-анализе (59 РКИ, 5078 пациентов) установлено, что терапия тестостероном достоверно снижала массу жировой ткани, увеличивая при этом массу мышечной ткани [30]. В этих РКИ не было установлено достоверного эффекта в отношении массы тела, окружности талии и индекса массы тела, что отличается от результатов наблюдательных исследований, где, напротив, отмечалось снижение массы тела, окружности талии и индекса массы тела [31, 32]. Это различие может быть обусловлено меньшей длительностью наблюдения в условиях РКИ. Кроме того, описан благоприятный эффект терапии тестостероном в отношении концентраций глюкозы натощак и показателя НОМА (homeostatic model assessment – модель оценки гомеостаза), без значимых изменений со стороны параметров метаболизма липидов и артериального давления [29]. По результатам мультивариантного анализа установлено, что благоприятные эффекты в отношении метаболизма глюкозы были связаны с увеличением безжировой массы тела [29]. В ограниченном числе РКИ, где изучалось сочетание мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни

(диеты и/или физических нагрузок), с терапией тестостероном (5 исследований с участием 243 пациентов), установлено, что последняя позволяла добиться дополнительных благоприятных эффектов сверх результатов, достигаемых лишь при коррекции образа жизни [33]. Результаты того небольшого числа РКИ, где подобный вопрос рассматривался, позволяют предполагать наличие благоприятного эффекта терапии тестостероном в отношении плотности костной ткани в поясничных позвонках [34]. В заключение можно отметить, что терапия тестостероном у мужчин с ДТ представляет собой эффективный, целесообразный и научно обоснованный метод коррекции нарушений со стороны сексуальной функции, а также распределения мышечной и жировой ткани. Для выработки убедительных выводов о благоприятных эффектах терапии тестостероном в отношении прочих проявлений ДТ требуется дальнейшее изучение.

Заявление 5. Отсутствует какой-либо пороговый уровень концентрации тестостерона, позволяющий достоверно разграничить пациентов, которые ответят на терапию, от пациентов, у которых ответа не будет

Отсутствует какой-либо пороговый уровень тестостерона, позволяющий провести достоверное разграничение между мужчинами, которые ответят на терапию, от мужчин без подобных ответов, что, в частности, признано и Эндокринологическим обществом Соединенных Штатов Америки [35]. Скорее можно говорить об увеличении вероятности наличия клинических проявлений и жалоб, связанных с ДТ, по мере падения концентраций тестостерона. Утрата либидо или упадок жизненных сил, обусловленные дефицитом тестостерона, нарастают при концентрациях тестостерона ниже 15 нмоль/л, накопление висцерального жира наблюдается при концентрациях ниже 12 нмоль/л, а распространенность депрессии и сахарного диабета типа 2 увеличивается при уровнях ниже 10 нмоль/л. Распространенность эректильной дисфункции увеличивается при концентрациях тестостерона ниже 8 нмоль/л [11, 36]. Вероятность эффективности терапии тестостероном неуклонно увеличивается по мере снижения концентраций тестостерона у мужчин [37].

Для большинства клинических ситуаций обоснованным методом оценки является измерение концентраций общего тестостерона, однако важно помнить о существующих ограничениях. Тестостерон, плотно связанный с ГСПГ (глобулином, связывающим половые гормоны), представляет собой биологически неактивную фракцию, в то время как тестостерон, менее плотно связанный с альбумином, наряду со свободной фракцией, связываемой с белками (свободный тестостерон), представляют собой биодоступную фракцию. Учитывая вариабельность концентраций глобулина, связывающего половые гормоны, между различными лицами, концентрации свободного тестостерона могут лучше отражать клинический андрогенный статус у некоторых пациентов [11].

Более того, существуют вариабельные фенотипы, определяющие чувствительность к андрогенам, в основном в связи с вариабельностью функциональной активности андрогенных рецепторов. Одной из причин является полиморфизм повторов CAG в экзоне 1 гена AR. Транскрипция андроген-зависимых целевых генов ослабляется *in vitro* по мере увеличения числа триплетов. Клинический андрогенный ответ на какие-либо концентрации тестостерона в сыворотке (эндогенные или как следствие терапии тестостероном) снижается по мере увеличения числа повторов CAG [38–42].

Лучшему пониманию пользы и ограничений концентраций тестостерона в сыворотке у мужчин способствуют следующие три концепции: (1) у разных лиц имеются различные пороговые уровни, обуславливающие вариабельность клинических проявлений ДТ; (2) для каждой конкретной жалобы или объективного клинического проявления у разных лиц широко варьируются пороговые концентрации тестостерона, что частично обусловлено различиями в функциональной активности андрогенных рецепторов; (3) вариабельность концентраций глобулина, связывающего половые гормоны, среди различных лиц обуславливает различия в концентрациях свободного тестостерона при каждом конкретном значении концентраций общего тестостерона. Измерение свободного тестостерона может быть значимым биохимическим инструментом оценки у мужчин с симптоматикой, соответствующей картине ДТ.

Диагностика ДТ должна включать оценку всей совокупности клинических проявлений, с дополнительным использованием биохимических анализов. Жесткое установление какого-либо единого порогового уровня концентрации тестостерона, который можно было бы использовать у всех лиц в качестве основного инструмента диагностики ДТ, не обосновано научными данными и не рекомендовано.

Заявление 6. Отсутствует какое-либо научное обоснование рекомендовать какие-либо ограничения по проведению терапии тестостероном в зависимости от возраста мужчины

Хотя часто исходят из того, что концентрации тестостерона снижаются с возрастом, данные European Male Ageing Study (EMAS – европейское исследование старения мужского организма) и ряда других источников позволяют утверждать, что сам по себе возраст сопровождается лишь небольшим снижением концентраций общего тестостерона у мужчин в возрасте от 40 до более 75 лет, при этом наблюдаемое снижение во многом обусловлено сопутствующими заболеваниями, включая увеличение индекса массы тела [17]. Концентрации свободного и биодоступного тестостерона снижаются быстрее, чем концентрации общего тестостерона, во многом в связи с возрастным увеличением концентраций глобулина, связывающего половые гормоны. Возраст не является специфичным фактором риска развития дефицита тестостерона, в связи с чем термин «возрастной гипогонадизм» искажает реальную

DOI: 10.14341/OMET2016315-31

картину. У большинства мужчин, даже в пожилом возрасте, концентрации тестостерона остаются в пределах нормального диапазона. Вместе с тем, при таких сопутствующих заболеваниях, как ожирение, сахарный диабет и ряд других хронических нарушений, высока распространенность снижения концентраций тестостерона, что часто сопровождается как объективными клиническими проявлениями, так и жалобами, характерными для ДТ, вне зависимости от возраста.

Клинические и физиологические ответы на терапию тестостероном документально подтверждены как у молодых, так и у пожилых мужчин [43]. В частности, как у молодых, так и у пожилых мужчин отмечено увеличение мышечной массы [17] и мышечной силы [44], в то время как улучшение сексуальной функции у пожилых мужчин носит менее предсказуемый характер, хотя в целом и продолжает демонстрировать благоприятную динамику вне зависимости от возраста [19, 45, 46]. Стимуляция эритропоэза имеет место как у молодых, так и у пожилых пациентов, однако риск эритроцитоза у пожилых мужчин повышен, что частично объясняется более низкой скоростью метаболического клиренса экзогенного тестостерона у пожилых, по сравнению с молодыми мужчинами. Адекватный мониторинг позволяет предотвратить развитие эритроцитоза и прочих нежелательных эффектов [34, 47]. Учитывая увеличение ожидаемой продолжительности жизни и отсутствие выраженного ослабления благоприятных эффектов, при предсказуемом возрастном профиле риска авторы не видят никаких оснований для того, чтобы рекомендовать какое-либо ограничение в проведении терапии тестостероном в зависимости от возраста. Более того, результаты программы Testosterone Trials, в которой участвовали мужчины в возрасте от 65 лет и старше, подтверждают достоверные благоприятные эффекты терапии тестостероном у пожилых мужчин без увеличения распространенности серьезных нежелательных явлений [20]. В самом деле, количество сердечно-сосудистых событий на протяжении первого года лечения оставалось идентичным (по 7 событий в группе плацебо и в группе тестостерона соответственно), а после дополнительного года наблюдения было выше в группе плацебо (9 событий в группе плацебо и лишь 2 события в группе тестостерона). Кроме того, в группе тестостерона было также меньше госпитализаций [20].

Заявление 7. Существующие доказательные данные не подтверждают повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном

Широкое внимание средств массовой информации привлекли два недавно проведенных наблюдательных исследования, результаты которых позволяли предполагать увеличение сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном [1, 2]. Вместе с тем, ни в одном из этих исследований не было получено убедительных доказательств увеличения риска. За первым исследованием последовали два официальных исправления: одно на тему неправильного представления результатов, в которых фактически,

напротив, частота сердечно-сосудистых осложнений оказалась на 50% ниже у мужчин, которым назначался тестостерон, по сравнению с мужчинами без лечения, а второе было посвящено серьезным ошибкам в данных, в частности, 10% пациентов в базе данных, которая должна была состоять исключительно из мужчин, оказались женщинами [16]. Во втором исследовании отсутствовала контрольная группа, в связи с чем неизвестно, как отличалась частота сердечно-сосудистых осложнений (в данном рассматриваемом исследовании – инфаркта миокарда без смертельного исхода) между мужчинами с ДТ, получавшими либо не получавшими лечение [16].

В то же время на протяжении более 2 десятилетий накоплены убедительные доказательные данные, свидетельствующие о корреляции низких концентраций тестостерона с увеличением сердечно-сосудистых рисков, а также о кардиопротективности более высоких концентраций тестостерона. Результаты наблюдательных исследований позволили выявить увеличение смертности, распространенности атеросклероза и ишемической болезни сердца, увеличение толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях, а также массы жировой ткани и распространенности нарушений гликемического контроля по мере снижения концентраций тестостерона [16, 48]. Результаты двух наблюдательных исследований, отличающихся высоким качеством, говорят о снижении смертности приблизительно на 50% при проведении терапии тестостероном у мужчин с ДТ [49, 50]. Кроме того, в ряде краткосрочных РКИ установлено увеличение переносимости физических нагрузок у мужчин со стенокардией [51], возможно, в связи с опосредованным кальцием вазодилатационным эффектом в коронарных артериях [52], и у пациентов с сердечной недостаточностью, включая одно исследование, проведенное у женщин [16, 53]. Кроме того, отмечено, что терапия тестостероном также снижает выраженность известных факторов сердечно-сосудистого риска, в частности, уменьшает массу жировой ткани, увеличивает безжировую массу тела и уменьшает гликемический контроль [54–56]. В крупнейшем из проведенных к настоящему времени мета-анализе РКИ выявлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений на терапии тестостероном у мужчин с метаболическими нарушениями [57], а в другом крупном наблюдательном исследовании установлено, что терапия тестостероном сопровождалась уменьшением вероятности развития инфаркта миокарда у мужчин, относящихся к категории наиболее высокого риска [58].

При проведении оценки сердечно-сосудистого риска при терапии тестостероном Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам было найдено всего лишь 4 исследования, результаты которых позволяли предполагать повышение риска, при этом в действительности ни в одном из них не были получены достаточно убедительные доказательства подобного увеличения риска [59]. В то же время результаты более 100 исследований говорят о снижении сердечно-сосудистого риска по мере увеличения эндогенных концентраций тестостерона,

о снижении выраженности известных факторов сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном и о снижении смертности у мужчин с ДТ, которым проводилась терапия тестостероном, по сравнению с мужчинами без лечения. В двух недавно проведенных исследованиях у мужчин, получавших терапию тестостероном, отмечено снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при последующей нормализации концентраций тестостерона, по сравнению с мужчинами, у которых концентрации тестостерона оставались низкими [60, 61]. На данный момент отсутствуют достоверные доказательные данные, которые позволяли бы говорить об увеличении сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном, в то время как, напротив, большой объем доказательных данных говорит об отсутствии подобного увеличения риска. Это говорит о целесообразности дальнейшего изучения данного вопроса. Наконец, имеющиеся доказательные данные говорят об отсутствии увеличения риска венозных тромбоэмболических осложнений при проведении терапии тестостероном [62].

Заявление 8. Существующие доказательные данные не подтверждают повышение риска рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном

Несмотря на длительно существовавшие опасения о развитии рака предстательной железы *de novo* либо быстром росте агрессивных форм рака предстательной железы при увеличении концентраций андрогенов, эти представления не подтверждаются существующими доказательными данными [6, 63]. В крупных проспективных исследованиях долгосрочного наблюдения не было выявлено корреляции между эндогенными концентрациями андрогенов и риском рака предстательной железы [64]. В мета-анализах плацебо-контролируемых исследований терапии тестостероном документировано отсутствие увеличения риска рака предстательной железы у мужчин, получающих терапию тестостероном [65]. У мужчин, получавших терапию тестостероном, отсутствовало увеличение риска рака предстательной железы высокой степени злокачественности [66, 67]. Хотя снижение концентраций тестостерона сыворотки до диапазона, соответствующего определению кастрации, явно вызывает регрессию рака предстательной железы и снижает уровни простатоспецифического антигена, имеющиеся доказательные данные говорят об ограниченной способности андрогенов стимулировать рост рака предстательной железы, поскольку максимальная андрогенная стимуляция достигается на низких концентрациях тестостерона [6]. Например, воздействие супрафизиологических уровней тестостерона на протяжении до 9 месяцев не привело к увеличению уровней простатоспецифического антигена или объема предстательной железы у здоровых добровольцев [68]. Наличие конечного предела у способности андрогенов стимулировать рост предстательной железы обозначается термином «модель насыщения» [69, 70].

На данный момент существуют убедительные доказательные данные, позволяющие связать агрессивные характеристики рака предстательной железы именно с низкими концентрациями тестостерона; к подобным признакам относятся заболевания высокой степени злокачественности, стадия на момент оперативного вмешательства, биохимические рецидивы и прогрессирование у мужчин, находящихся на активном наблюдении [63, 71]. В ряде исследований отмечена низкая частота рецидивирования у мужчин с раком предстательной железы, получавших терапию тестостероном после радикального лечения локализованного рака предстательной железы, включая оперативное вмешательство, брахитерапию и дистанционную лучевую терапию. Результаты двух небольших серий наблюдений позволяют предполагать отсутствие увеличения риска прогрессирования рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном даже у мужчин, не получавших лечение по поводу рака предстательной железы и находившихся в активном наблюдении [72, 73]. Клинические практические рекомендации Европейской урологической ассоциации говорят о возможности рассмотрения терапии тестостероном после успешного лечения рака предстательной железы [74]. Хотя крупные долгосрочные исследования отсутствуют, имеющийся объем доказательных данных не позволяет говорить об увеличении риска рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном.

Заявление 9. Существующие доказательные данные обосновывают необходимость в крупной исследовательской инициативе, направленной на изучение возможных благоприятных эффектов терапии тестостероном при кардиометаболических заболеваниях, включая сахарный диабет

Не вызывает сомнений корреляция между сахарным диабетом типа 2, ожирением и метаболическим синдромом, представляющими собой весьма распространенные состояния, и высокой частотой осложнений и смертности, в том числе сердечно-сосудистой [75]. Вне зависимости от этих состояний на долю сердечно-сосудистых событий в индустриально развитых странах приходится около 40% всех случаев смерти у мужчин. У мужчин с сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями высока распространенность снижения концентраций тестостерона [21, 76–79], при этом ДТ коррелирует с неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска и увеличением распространенности атеросклероза [80].

Подобная корреляция, по-видимому, может быть объяснена зависимостью между ДТ, разрастанием жировой ткани, ростом инсулинорезистентности и уменьшением безжировой массы тела, что способствует увеличению сердечно-сосудистого риска [81]. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с небольшим или умеренным размером исследуемых популяций получен ряд провокационных

DOI: 10.14341/ОМЕТ2016315-31

Таблица 2

Частые опасения по вопросам дефицита тестостерона и терапии тестостероном, с ответами экспертов, приглашенных на конференцию с целью выработки консенсуса	
Опасения по вопросам ДТ и терапии тестостероном, высказывавшиеся как в научных, так и в обычных средствах массовой информации	Ответы экспертов
Такое состояние как «снижение тестостерона» не существует	Ложное утверждение. «Снижение тестостерона» – неформальный термин, используемый для описания ДТ, как «сердечный приступ» вместо инфаркта миокарда. ДТ – общепризнанное медицинское состояние, описанное во всей неспециализированной медицинской учебной литературе.
Симптоматика ДТ не требует лечения, в особенности если речь идет о снижении либидо и утомляемости	Симптоматика ДТ играет существенную роль для многих мужчин, страдающих подобным состоянием. Вместе с тем, решения о проведении терапии должны приниматься в индивидуальном порядке.
Терапия тестостероном сопряжена с рисками	Любая терапия сопряжена с тем или иным риском. Известные риски терапии тестостероном следующие: акне, гинекомастия, периферические отеки, бесплодие, уменьшение объема яичек и эритроцитоз. Эти эффекты обратимы при прекращении терапии. Существующие доказательные данные не позволяют говорить о каком-либо увеличении сердечно-сосудистого риска или риска рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном.
Терапия тестостероном увеличивает риск венозных тромбозно-эмболических осложнений, в частности, тромбоза глубоких вен или тромбоза легочной артерии	Имеющиеся доказательные данные говорят об отсутствии риска венозных тромбозно-эмболических осложнений при проведении терапии тестостероном [62].
Терапия тестостероном увеличивает риск инфаркта миокарда, инсульта и смерти	Чрезвычайное внимание средств массовой информации получили 2 исследования с множеством методологических погрешностей, результаты которых говорили об увеличении сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном. В одном из них были неправильно представлены основные результаты [1], а в другом [2] отсутствовала контрольная группа сравнения. В то же время в нескольких десятках исследований получены высококачественные доказательные данные, свидетельствующие об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений и атеросклероза при снижении концентраций тестостерона, а также о том, что, по-видимому, терапия тестостероном снижает сердечно-сосудистый риск или выраженность отдельных известных факторов сердечно-сосудистого риска [16].
Терапия тестостероном вызывает развитие рака предстательной железы или увеличивает его агрессивность	Не подтверждено доказательными данными. Результаты долгосрочных наблюдений говорят об отсутствии зависимости между более высокими концентрациями тестостерона сыворотки и риском рака предстательной железы [64]. В мета-анализах не обнаружено увеличение риска рака предстательной железы у мужчин, получавших терапию тестостероном, по сравнению с плацебо [65]. Случаи заболевания с высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом, напротив, коррелируют с низкими концентрациями тестостерона [63].
Терапия тестостероном носит экспериментальный/исследовательский характер	Ложное утверждение. Терапия тестостероном является стандартным методом лечения мужчин с ДТ на протяжении более 70 лет, а ее благоприятные эффекты и приемлемый профиль безопасности документально подтверждены многочисленными исследованиями [16, 20].
Снижение концентраций тестостерона является нормальным аспектом старения, не требующим лечения	Сам по себе возраст обладает лишь небольшим эффектом в отношении концентраций тестостерона сыворотки. В основном возрастное снижение концентраций тестостерона сыворотки сопровождается развитием ряда сопутствующих заболеваний, включая ожирение [17]. Многие из значимых медицинских нарушений связаны с возрастом, включая ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, артрит, катаракты, а также большинство злокачественных новообразований взрослого возраста. Авторы не видят никаких оснований выделять именно ДТ в качестве единственного состояния, лечение которого не требуется на основании увеличения распространенности с возрастом.

ДТ = дефицит тестостерона.

благоприятных результатов, включая увеличение времени выполнения физических нагрузок до развития ишемии у мужчин со стенокардией [51], улучшение переносимости физических нагрузок у мужчин с сердечной недостаточностью [53, 82], улучшение показателей липидного спектра, уменьшение инсулинорезистентности, а также снижение содержания висцерального и/или подкожного жира [54, 55]. Известно, что каждый из этих факторов вносит свой вклад в риск сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, в наблюдательных исследованиях отмечена обратная корреляция между концентрациями тестостерона и развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также смертностью [16]. Эти результаты были установлены как в выборках, основанных на общей популяции, так и в специфичных популяциях пациентов с рядом заболеваний, включая сахарный диабет типа 2 и сердечно-сосудистые заболевания у пожилых мужчин. В 6-летнем ретроспективном исследовании у мужчин с дефицитом тестостерона и сахарным диабетом типа 2 установлено двукратное улучшение выживаемости при проведении терапии тестостероном по сравнению с мужчинами, не получавшими лечения [49]. Принимая во внимание известные сердечно-сосудистые риски, сопровождающие ДТ, благоприятную динамику факторов сердечно-сосудистого риска при проведении те-

стостероном, и данные наблюдательных исследований, позволяющие предполагать снижение смертности при терапии тестостероном, накопленные к настоящему времени доказательные данные, таким образом, говорят о необходимости проведения плацебо-контролируемого исследования с достаточной статистической мощностью для определения того, позволяет ли терапия тестостероном улучшить сердечно-сосудистые исходы, в особенности у мужчин с сахарным диабетом и с другими метаболическими нарушениями.

Обсуждение

Учитывая существенную дезориентацию как в обществе в целом, так и у представителей научного сообщества по вопросам ДТ и подходов к его лечению, была проведена конференция с целью выработки консенсуса между международными экспертами, задачи которой состояли в том, чтобы определить или дополнительно закрепить фундаментальные концепции, основанные на наилучших имеющихся доказательных данных, которые послужили бы достоверной научной базой для текущих и будущих обсуждений.

Экспертами проведено оживленное обсуждение 9 заявлений, относящихся к ДТ и к применению терапии тестостероном. В этих заявлениях рассматриваются важнейшие вопросы, ряд из которых

представляет собой фундаментальные концепции, в последнее время поставленные под вопрос, а в других — освещаются вопросы, ставшие противоречивыми в последнее время. К моменту завершения периода обсуждений все итоговые заявления, представленные в данной статье, получили единогласное одобрение. Важно отметить, что группа экспертов отличалась хорошей репрезентативностью как по медицинским специальностям, так и по географическим регионам, при этом у каждого из участников имелся обширный клинический или научно-исследовательский опыт, относящийся к тестостерону или к близким областям. Во многих случаях участники были ведущими специалистами в своих странах или в регионах, учитывая их общепризнанный опыт. Поскольку достижение консенсуса между экспертами по каким-либо вопросам часто оказывается затруднительным, в особенности по столь противоречивому вопросу, как ДТ и терапия тестостероном, единодушная поддержка каждого из этих заявлений позволяет говорить о высокой убедительности и общепризнанности научных и клинических данных в поддержку каждого из них, а в случае фраз с элементами «отрицания» (например, «существующие доказательные данные не подтверждают...») о том, что соответствующие доказательные данные однозначно отсутствуют либо, напротив, позволяют прийти к противоположному выводу.

Важность подобного документа во многом определяется историческим контекстом. В данном случае речь идет о существенном внимании средств массовой информации к 2 отдельным сообщениям, в которых говорилось о якобы имеющемся увеличении сердечно-сосудистого риска, что послужило основанием для критических редакторских статей на тему применения терапии тестостероном как в медицинской, так и в обычной прессе, а также к добавлению новых предостережений и ограничений регуляторными органами. В Соединенных Штатах опасения, относящиеся к применению терапии тестостероном, усиливались широким распространением рекламы на телевидении адвокатских услуг по оформлению претензий, связанных с вредом здоровью, для получавших тестостерон мужчин по принципу «групповых исков». По отдельности и все вместе эти сообщения привели к обвинениям в избыточности неправомерного назначения тестостерона, а также к обвинениям в том, что увеличение числа назначений тестостерона во многом связано с недобросовестным влиянием фармацевтических компаний на решения врачей, включая обвинения в «недобросовестном зарабатывании денег на ложном позиционировании медицинских проблем» [83]. После этих 2 сообщений на тему сердечно-сосудистого риска критика терапии тестостероном в общественном домене включала тривиальную трактовку самих проявлений ДТ, с постановкой под вопрос самого существования подобного состояния, при этом благоприятные эффекты терапии тестостероном позиционировались как недоказанные, а риски подобной терапии, относящиеся к сердечно-сосудистым заболеваниям и раку предстательной железы, напротив, преувеличивались. Подобная критика, как и ряд других высказываний,

наряду с ответами нашей группы экспертов, обобщены в таблице 2.

Данная статья состоит из 9 заявлений, единогласно поддержанных нашей группой международных экспертов, наряду с соответствующей доказательной базой. Эти заявления заслуживают пояснений с учетом общей перспективы и комментариев. Первое заявление подтверждено большим объемом доказательных данных, подтверждающих актуальность проблемы ДТ для мужского здоровья, не только в отношении симптоматики в сексуальной и прочих сферах, но и в отношении таких общемедицинских вопросов, как ожирение, плотность костной ткани, гликемический контроль и даже смертность. Высказывавшиеся в общественном домене комментарии о том, что ДТ якобы вовсе не существует, могли быть сделаны лишь лицами без какого-либо клинического опыта по соответствующей теме и не ознаменованными с научной литературой. В действительности же доказательные данные высокого качества говорят об увеличении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности при ДТ. Последствия ДТ можно наблюдать по всему миру; данные о распространенности говорят о том, что ДТ представляет собой частое состояние вне зависимости от этнической принадлежности или географического региона.

Любопытным добавлением к противоречивому рассмотрению вопросов, связанных с применением тестостерона, послужило объявление Администрации США по пищевым продуктам и лекарственным средствам о том, что терапия тестостероном показана только мужчинам, у которых имеется по крайней мере одно из известных состояний, сопровождающихся ДТ, и не должна использоваться при состоянии, которое они назвали «возрастным гипогонадизмом» [8]. Авторы не находят никаких научных обоснований в пользу подобных рекомендаций. В частности, дополнительно подтверждено, что симптоматика и проявления ДТ обусловлены неадекватными концентрациями тестостерона в сыворотке, вне зависимости от того, с какими именно причинами они связаны, известными или неизвестными. На протяжении последних 20 лет установлен ряд новых причин ДТ, в связи с чем можно предполагать, что в будущем будет выявлен и ряд дополнительных. Авторы затрудняются в поиске какого-либо логического аргумента в пользу того, чтобы лечение проводить лишь при установлении известных причин, тем более что многим мужчинам с соответствующей симптоматикой терапия приносит пользу даже в отсутствие установленных причин. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что приблизительно у 80% лиц с артериальной гипертензией какая-либо известная этиология отсутствует — в качестве аналогичной рекомендации в таком случае можно было бы говорить об ограничении проведения антигипертензивной терапии лишь у 20% пациентов с известными причинами артериальной гипертензии. Подобная рекомендация нелогична и не обоснована с научной точки зрения.

Аналогичным образом, группа экспертов согласилась с отсутствием какого-либо научного обоснования ограничения применения эффективных методов терапии лишь на основании возраста. Убедительные

DOI: 10.14341/OMET2016315-31

доказательные данные говорят о столь же высокой эффективности терапии тестостероном у пожилых мужчин, как и у молодых. Более того, многие из медицинских нарушений, по поводу которых чаще всего проводится лечение, связаны с возрастом; сюда можно отнести и эректильную дисфункцию, и снижение либидо, и сахарный диабет, и ишемическую болезнь сердца, и артрит, а также большинство злокачественных новообразований взрослого возраста. Авторы не находят ни доказательных данных, ни какой-либо логики в пользу выделения лишь ДТ в качестве единственного состояния, связанного с возрастом, по поводу которого не требовалось бы лечение.

Убедительные доказательные данные (уровень 1 доказательности) говорят о благоприятных эффектах терапии тестостероном в отношении ряда проявлений ДТ как в сексуальной, так и в прочих сферах, включая эректильную дисфункцию, снижение либидо и нарастание массы жировой ткани. Важно отметить разнообразие эффектов терапии тестостероном, не все из которых к настоящему времени адекватно изучены. Отсутствие явных эффектов со стороны отдельных параметров ни в коем случае не отменяет безусловно доказанную эффективность в отношении других параметров, включая аспекты, весьма значимые для мужчин. В ряде исследований не было выявлено благоприятных эффектов терапии тестостероном в сексуальной сфере, в частности, в исследовании *Basaria et al.* [84]. Следует, однако, отметить, что набор исследуемой популяции проводился без каких-либо требований по исходному наличию симптоматики, при этом были включены пациенты с нормальными концентрациями тестостерона. Отсутствуют какие-либо основания ожидать уменьшения выраженности жалоб во время терапии у тех мужчин, у которых жалобы отсутствовали, в особенности если фактически у них не было ДТ. Этот результат противоречит результатам недавно проведенного исследования *Snyder et al.* [20], где были выявлены значимые эффекты терапии тестостероном в отношении эрекции, либидо и сексуальной активности. Часто звучащее заявление о «недоказанности благоприятных эффектов терапии тестостероном» является попусту ложным.

Одним из наиболее сложных вопросов в клинической практике является выявление пациентов, которым показана терапия тестостероном, на основании результатов измерения общего тестостерона в крови. Рядом профессиональных обществ опубликованы клинические руководства или рекомендации, предлагающие определенные пороговые значения, ниже которых можно рассматривать подобный диагноз. В то же время существует широкий консенсус по вопросу о том, что ни одно конкретное пороговое значение концентрации тестостерона не позволяет достоверно разграничить мужчин с ДТ от мужчин без ДТ, а также не позволяет прогнозировать, у кого будет ответ на терапию, а у кого – нет. Эта проблема, по-видимому, обусловлена существенной вариабельностью между различными лицами; вариабельность может затрагивать биодоступность тестостерона, в основном в зависимости от концентраций глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке, вари-

бельность числа повторов *CAG* в гене *AR*, что обусловлено полиморфизмом гена, в свою очередь, влияющего на чувствительность конкретного мужчины к андрогенам. Осведомленность о проблеме ограничений результатов измерения общего тестостерона должна способствовать использованию клиницистами имеющихся клинических проявлений и жалоб, в дополнение к биохимическим результатам, в определении показаний для назначения терапии.

На протяжении многих десятилетий наиболее серьезные опасения, относящиеся к терапии тестостероном, заключались в предположении о возможности развития рака предстательной железы либо быстрого роста уже существующего рака предстательной железы. Эти опасения были основаны на ошибочной интерпретации ограниченного объема данных, полученного в 1941 г. [6]. Современные доказательные данные не позволяют говорить об увеличении риска рака предстательной железы у мужчин, получающих терапию тестостероном [65], или у мужчин с более высокими эндогенными концентрациями андрогенов, по сравнению с мужчинами с более низкими концентрациями [64]. В действительности же на данный момент растет объем доказательных данных, напротив, подтверждающих зависимость между низкими концентрациями тестостерона и неблагоприятными прогностическими признаками рака предстательной железы, высокими показателями по шкале Глисона, а также частотой биохимических рецидивов после хирургического лечения [63].

На данный момент наибольшие противоречия при обсуждении терапии тестостероном вызывает вопрос сердечно-сосудистого риска. Из большого объема литературных данных, накопленных на протяжении более 20 лет, лишь в 4 исследованиях было выявлено увеличение сердечно-сосудистого риска [16]. Два из них представляют собой ретроспективные исследования с существенными методологическими недочетами [1, 2], одно из них было проспективным исследованием с весьма небольшим (лишь 4) числом значимых сердечно-сосудистых осложнений [85], а оставшееся представляет собой мета-анализ, в который было включено небольшое число исследований и где использовались спорные сердечно-сосудистые конечные точки, в частности, сердцебиение и неспецифические изменения на электрокардиограмме [86]. Результаты данного исследования [86] противоречат результатам по крайней мере 6 прочих мета-анализов, однозначно свидетельствующих об отсутствии увеличения сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном [16]. В последнем и крупнейшем из этих исследований было выявлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном в популяциях мужчин с известным высоким риском, обусловленным метаболическими нарушениями [57].

Среди исследований, в которых говорилось об увеличении сердечно-сосудистого риска, наибольшее внимание средств массовой информации привлекла работа, научное качество которой было ниже общепринятых стандартов, что привело к двум исправлениям

уже после публикации [1]. Одно исправление было связано с искажением в представлении основных данных в виде документального подтверждения увеличения абсолютного риска на терапии тестостероном, в то время как по результатам последующего рассмотрения было выявлено, напротив, снижение абсолютного риска у мужчин, получавших терапию тестостероном, в 2 раза по сравнению с мужчинами, не получавшими подобную терапию. Второе исправление было связано с серьезными ошибками в данных, полученных по более 1000 пациентам, в особенности после того, как около 10% пациентов в базе данных, которая должна была состоять только из мужчин, внезапно оказались женщинами. Двадцать девять медицинских обществ и более 150 ведущих исследователей и клиницистов подписали петицию с просьбой об отзыве этой статьи, заявив о том, что после подобных исправлений статья «перестает вызывать какое-либо доверие» [87].

В то же время в более 100 исследованиях выявлены благоприятные сердечно-сосудистые эффекты или снижение выраженности факторов сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном или при более высоких эндогенных уровнях тестостерона [16]. К этим исследованиям относят ряд РКИ небольшого или среднего размера у мужчин с известным наличием кардиологических заболеваний, включая стенокардию и сердечную недостаточность. Более того, концентрации тестостерона обратно коррелируют с распространенностью атеросклероза, заболеваемостью и тяжестью ишемической болезни сердца, толщиной комплекса интима-медиа в сонных артериях и смертностью. Наконец, в единственном опубликованном исследовании, дизайном которого была предусмотрена оценка тромбоемболических событий, не было выявлено увеличение подобного риска на терапии тестостероном [62].

Представляется удивительным, что вопрос сердечно-сосудистого риска привлек столь большое внимание, несмотря на богатый объем доказательных данных, подтверждающих возможные благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, а также слабость того небольшого числа работ, в которых высказывалось предположение об увеличении риска. По всей видимости, этот феномен был во многом обусловлен именно средствами массовой информации, поскольку он не поддержан никакими научными данными. В этой связи Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американская коллегия эндокринологов совместно опубликовали свою интерпретацию литературных данных, сделав вывод об «отсутствии убедительных данных об увеличении сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном» [88]. Мы согласны с этим заявлением.

К сожалению, повышенное внимание, уделяемое вопросу увеличения сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном, привело к маскировке критически важной, однако получившей недостаточное признание концепции, которую можно предполагать на основании совокупного объема накопленных данных, а именно – концепции возможных благоприятных сердечно-сосудистых эффектов

терапии тестостероном. Результаты двух наблюдательных исследований, проведенных у пациентов с дефицитом тестостерона, одно из которых проводилось в лечебных учреждениях, оказывающих медицинскую помощь ветеранам Вооруженных сил США [50], а другое в популяции пациентов с сахарным диабетом в Великобритании [49], говорят о снижении смертности приблизительно в 2 раза у пациентов, получавших терапию тестостероном, по сравнению с пациентами, ее не получавшими. Еще в двух недавно проведенных исследованиях отмечено снижение сердечно-сосудистого риска у мужчин, чьи уровни тестостерона сыворотки нормализовались на терапии тестостероном, по сравнению с мужчинами, уровни тестостерона у которых неизменно оставались низкими [60, 61]. Патологические последствия разрастания жировой ткани, коррелирующего с низкими концентрациями тестостерона, наряду с тем фактом, что на терапии тестостероном наблюдается уменьшение массы жировой ткани, представляет собой убедительный биологический механизм возможных благоприятных сердечно-сосудистых эффектов и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном [16]. Принимая во внимание чрезвычайно убедительные доказательные данные о возможности кардиопротективных эффектов у мужчин повышенного риска, по мнению авторов, имеется безотлагательная необходимость в проведении крупного проспективного контролируемого клинического исследования с целью рассмотрения подобной возможности.

Ряд заявлений, представленных в данной статье, противоречат недавним позициям, высказанным Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам [8]. Следует признать, что хотя Администрация США по пищевым продуктам и лекарственным средствам играет критически важную роль в регуляции фармацевтической отрасли, она не регулирует практику здравоохранения. Концепции, относящиеся к медицинским вопросам, требуют медицинского опыта, который авторы попытались изложить в данном консенсусном документе. Наша группа экспертов полностью признает клиническую значимость симптоматики и объективных клинических нарушений, имеющих у мужчин с ДТ, и эта концепция нашла свое отражение в медицинских руководствах, хотя к настоящему времени и не поддержана регуляторными органами. Авторы не находят никаких доказательных данных достаточно высокого качества, которые подтверждали бы высказанные Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам опасения о сердечно-сосудистом риске при проведении терапии тестостероном; напротив, выявлен существенный объем доказательных данных, говорящих о корреляции низких концентраций тестостерона с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью, при этом доказательные данные также говорят о снижении сердечно-сосудистого риска при проведении терапии тестостероном. Более того, данные, полученные в недавно опубликованной программе Testosterone Trials, сами по себе

DOI: 10.14341/OMET2016315-31

позволяют оспорить ряд рекомендаций FDA, поддерживая наши выводы [20]. К этим результатам, в частности, можно отнести документальное подтверждение выраженных благоприятных эффектов терапии тестостероном, улучшение различных аспектов симптоматики ДТ при проведении лечения, отказ от возрастных ограничений на терапию тестостероном (у всех мужчин, участвовавших в программе Testosterone Trials, возраст был от 65 лет и выше), и на этот момент данные с уровнем доказательности 1 говорят о неверности заявления, согласно которому благоприятные эффекты терапии тестостероном адекватно подтверждены лишь у мужчин с установленной фоновой этиологией (классическим гипогонадизмом) [20]. Одним из наиболее важных достижений в этой области явилось выявление того вклада, который вносят такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет и ожирение, в развитие ДТ, что к настоящему времени так и не признано ни Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам, ни другими регуляторными органами.

Выводы

Международная группа экспертов пришла к следующим выводам: ДТ – важное медицинское состояние, оказывающее влияние на здоровье и благополучие мужчин; симптоматика ДТ является следствием низких уровней тестостерона, вне зависимости от того, установлена ли фоновая этиология; последствия ДТ носят глобальный характер; необходимо соблюдать осторожность в попытках использовать какие-либо единые пороговые уровни тестостерона для принятия решения о назначении терапии тестостероном; отсутствуют какие-либо основания воздерживаться от назначения терапии тестостероном только на основании возраста; существующие доказательные данные не говорят о повышении риска рака предстательной железы или сердечно-сосудистых заболеваний при проведении терапии тестостероном; наконец, существующие доказательные данные говорят о целесообразности крупной исследовательской инициативы по изучению возможных кардиопротективных благоприятных эффектов терапии тестостероном у мужчин с метаболическими нарушениями, включая сахарный диабет.

Сокращения и акронимы

ЕМА = Европейское Агентство по Лекарственным Средствам (European Medicines Agency); FDA = Администрация США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration); ИМ = инфаркт миокарда; РКИ = рандомизированные контролируемые исследования; ГСПГ = глобулин, связывающий половые гормоны; ДТ = дефицит тестостерона.

Потенциальные конфликты интересов

Доктор Morgentaler на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям AbbVie,

Auxilium, Antares, Clarus, Endo и TesoRx, получал гонорары от компаний Bayer, Merck и Pfizer, а также получал научно-исследовательские гранты от компании Eli Lilly. Доктор Jones на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям Bayer, Eli Lilly, Merck и Mereo Bio-Pharma, получал гонорары от компаний Bayer, Besins, Clarus, Merck, ProStrakan и Eli Lilly, а также получал научно-исследовательские гранты от компаний Bayer, Besins, ProStrakan. Доктор Maggi на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям Intercept, Menarini и ProStrakan, получал гонорары от компаний Bayer, а также получал научно-исследовательские гранты от компаний Intercept. Доктор Aversa получал гонорары от компаний Bayer, Eli Lilly и Menarini. Доктор Dobs выступал в бюро докладчиков по приглашению компании AbbVie, на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям AbbVie и Advance Medical, а также получал научно-исследовательские гранты от компаний Covance, Clarus и Национальных институтов здоровья. Доктор Hellstrom на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям AbbVie, Allergan, American Medical Systems, Astellas, Coloplast, Endo, Lipocine, Pfizer и Repros, получал научно-исследовательские гранты от компаний Coloplast, Endo, научно-исследовательских институтов Новой Англии, получал гонорары от компаний Endo и Menarini, кроме того, он выступал в качестве члена совета директоров, управляющего сотрудника и уполномоченного представителя компании Theralogix, а также работал в составе комитета мониторинга данных в программе Testosterone Trials, которая финансировалась Национальным институтом здравоохранения. Доктор Lim на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям Bayer и Besins. Доктор Mskhalaya на возмездной основе оказывал консультационные услуги и получал гонорары от компаний Bayer и Besins. Доктор Torres на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям Pfizer, Besins и Eli Lilly, а также получал гонорары от компаний Pfizer, Lilly, Bayer, Besins, GSK и Astellas. Доктор Chan на возмездной основе оказывала консультационные услуги компаниям Bayer, Pfizer и Besins Healthcare; получала научно-исследовательские гранты от компаний Bayer и Pfizer (которые предоставлялись китайскому университету Гонконга), получала гонорары от компаний Bayer, Pfizer и Besins Healthcare (которые выплачивались китайскому университету Гонконга), кроме того, выступала в бюро докладчиков по приглашению компаний Bayer, Pfizer и Besins. Она не владеет никакими акциями этих компаний. Доктор Arver на возмездной основе оказывал консультационные услуги компаниям Pfizer, а также получал гонорары от компаний Bayer и Eli Lilly.

Корреспонденция: Адрес для предоставления запросов – Abraham Morgentaler, MD, Men's Health Boston and Harvard Medical School, 200 Boylston St, Suite A309, Chestnut Hill, MA 02467 (amorgent@yahoo.com).

1. Vigen R. Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829. doi: 10.1001/jama.2013.280386.
2. Gong Y, Finkle WD, Greenland S, et al. Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85805. doi: 10.1371/journal.pone.0085805.
3. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox A. International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic. *The Aging Male*. 2015;18(4):205-206. doi: 10.3109/13685538.2015.1106469.
4. Aub JC. Endocrines: The Use of Testosterone. *N Engl J Med*. 1940;222(21):877-881. doi: 10.1056/nejm194005232222104.
5. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, et al. Trends in Androgen Prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(15):1465. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6895.
6. Morgentaler A. Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. *Eur Urol*. 2006;50(5):935-939. doi: 10.1016/j.euro.2006.06.034.
7. Overselling testosterone, dangerously [editorial]. *New York Times* Available at http://www.nytimes.com/2014/02/05/opinion/overselling-testosterone-dangerously.html?_r1/40.
8. Nguyen CP, Hirsch MS, Moeny D, et al. Testosterone and "Age-Related Hypogonadism" – FDA Concerns. *N Engl J Med*. 2015;373(8):689-691. doi: 10.1056/NEJMp1506632.
9. PRAC review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines: committee recommends medicines can continue to be given for their authorised uses [pressrelease]. European Medicines Agency Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175207.pdf.
10. Ministry of Health, Singapore Available at https://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home.html.file.Circular.12-3-2015.
11. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
12. 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;27(5):1036-1041. doi: 10.2337/diacare.27.5.1036.
13. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1396-1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184.
14. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1674-1681. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019.
15. Behre HM, Tammela TLJ, Arver S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. *The Aging Male*. 2012;15(4):198-207. doi: 10.3109/13685538.2012.699562.
16. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, et al. Testosterone Therapy and Cardiovascular Risk: Advances and Controversies. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):224-251. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.011.
17. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, et al. 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;93(7):2737-2745. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
18. Grossmann M. Low Testosterone in Men with Type 2 Diabetes: Significance and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2341-2353. doi: 10.1210/jc.2011-0118.
19. Corona G, Maggi M. Perspective: Regulatory Agencies' Changes to Testosterone Product Labeling. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015;12(8):1690-1693. doi: 10.1111/jsm.12951.
20. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-624. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.
21. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone Deficiency. *Am J Med*. 2011;124(7):578-587. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.12.027.
22. Zarotsky V, Huang M-Y, Carman W, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Nongenetic Forms of Hypogonadism in Adult Males. *Journal of Hormones*. 2014;2014:1-17. doi: 10.1155/2014/190347.
23. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2008;60(7):762-769. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x.
24. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and Incidence of Androgen Deficiency in Middle-Aged and Older Men: Estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5920-5926. doi: 10.1210/jc.2003-031719.
25. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of Symptomatic Androgen Deficiency in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4241-4247. doi: 10.1210/jc.2007-1245.
26. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-731. doi: 10.1210/jcem.86.2.7219.
27. Moskovic DJ, Araujo AB, Lipshultz LI, Khera M. The 20-Year Public Health Impact and Direct Cost of Testosterone Deficiency in U.S. Men. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013;10(2):562-569. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02944.x.
28. Hall SA. Treatment of Symptomatic Androgen Deficiency_{title>Results From the Boston Area Community Health Survey}. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1070. doi: 10.1001/archinte.168.10.1070.
29. Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone Supplementation and Sexual Function: A Meta-Analysis Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(6):1577-1592. doi: 10.1111/jsm.12536.
30. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R99-R116. doi: 10.1530/eje-15-0262.
31. Corona G, Maseroli E, Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1903-1926. doi: 10.1517/14656566.2014.944896.
32. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity*. 2013;21(10):1975-1981. doi: 10.1002/oby.20407.
33. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:120-133. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.031.
34. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest*. 2014;38(1):103-112. doi: 10.1007/s40618-014-0155-9.
35. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536-2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
36. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4335-4343. doi: 10.1210/jc.2006-0401.
37. Hackett G, Cole N, Bhartiya M, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):203-215. doi: 10.1111/ijcp.12235.
38. Zitzmann M. Mechanisms of Disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nature Clinical Practice Urology*. 2007;4(3):161-166. doi: 10.1038/ncpuro0706.
39. Schneider G, Nienhaus K, Gromoll J, et al. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(4):578-587. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.008.
40. Francomano D, Greco EA, Lenzi A, Aversa A. CAG Repeat Testing of Androgen Receptor Polymorphism: Is This Necessary for the Best Clinical Management of Hypogonadism? *The Journal of Sexual Medicine*. 2013;10(10):2373-2381. doi: 10.1111/jsm.12268.
41. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Length and Body Mass Index Modulate the Safety of Long-Term Intramuscular Testosterone Undecanoate Therapy in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3844-3853. doi: 10.1210/jc.2007-0620.
42. Stanworth RD, Akhtar S, Channer KS, Jones TH. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):193-200. doi: 10.1530/eje-13-0703.
43. Saad F, Yassin A, Haider A, et al. Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. *Korean Journal of Urology*. 2015;56(4):310. doi: 10.4111/kju.2015.56.4.310.
44. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older Men Are as Responsive as Young Men to the Anabolic Effects of Graded Doses of Testosterone on the Skeletal Muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):678-688. doi: 10.1210/jc.2004-1184.
45. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of Testosterone on Muscle Strength, Physical Function, Body Composition, and Quality of Life in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):639-650. doi: 10.1210/jc.2009-1251.
46. Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ, et al. Dose-Dependent Effects of Testosterone on Sexual Function, Mood, and Visuospatial Cognition in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3838-3846. doi: 10.1210/jc.2005-0247.

DOI: 10.14341/ОМЕТ2016315-31

47. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *The Aging Male*. 2015;18(1):5-15. doi: 10.3109/13685538.2015.1004049.
48. Ullah MI, Washington T, Kazi M, et al. Testosterone Deficiency as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Horm Metab Res*. 2011;43(03):153-164. doi: 10.1055/s-0030-1270521.
49. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. 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):725-733. doi: 10.1530/eje-13-0321.
50. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone Treatment and Mortality in Men with Low Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2050-2058. doi: 10.1210/jc.2011-2591.
51. English KM, Steeds RP, Jones TH, et al. Low-Dose Transdermal Testosterone Therapy Improves Angina Threshold in Men With Chronic Stable Angina: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circulation*. 2000;102(16):1906-1911. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1906.
52. English KM, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonistic action. *J Endocrinol Invest*. 2014;25(5):455-458. doi: 10.1007/bf03344037.
53. Malkin CJ. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2005;27(1):57-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehi443.
54. 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;39(1):82-91. doi: 10.2337/dc15-1518.
55. Allan CA, Strauss BJG, Burger HG, et al. Testosterone Therapy Prevents Gain in Visceral Adipose Tissue and Loss of Skeletal Muscle in Nonobese Aging Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):139-146. doi: 10.1210/jc.2007-1291.
56. Traish AM. Outcomes of testosterone therapy in men with testosterone deficiency (TD): Part II. *Steroids*. 2014;88:117-126. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.004.
57. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1327-1351. doi: 10.1517/14740338.2014.950653.
58. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1138-1144. doi: 10.1177/1060028014539918.
59. Public Citizen petition denial response from FDA CDER to Public Citizen. Regulations.gov Available at: <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D14/FDA-2014-P-0258-0003>.
60. Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2706-2715. doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
61. 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. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(5):794-799. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.063.
62. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1038-1045. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012.
63. Khera M, Crawford D, Morales A, et al. A New Era of Testosterone and Prostate Cancer: From Physiology to Clinical Implications. *Eur Urol*. 2014;65(1):115-123. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.015.
64. Hormones E. Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(3):170-183. doi: 10.1093/jnci/djm323.
65. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Disease*. 2014;17(2):132-143. doi: 10.1038/pcan.2013.60.
66. Baillargeon J, Kuo Y-F, Fang X, Shahinian VB. Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2015;194(6):1612-1616. doi: 10.1016/j.juro.2015.05.099.
67. Kaplan AL, Hu JC. Use of Testosterone Replacement Therapy in the United States and Its Effect on Subsequent Prostate Cancer Outcomes. *Urology*. 2013;82(2):321-326. doi: 10.1016/j.urology.2013.03.049.
68. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AET, et al. Effect of Exogenous Testosterone on Prostate Volume, Serum and Semen Prostate Specific Antigen Levels in Healthy Young Men. *The Journal of Urology*. 1998;159(2):441-443. doi: 10.1016/s0022-5347(01)63944-2.
69. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the Paradigm of Testosterone and Prostate Cancer: The Saturation Model and the Limits of Androgen-Dependent Growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310-321. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.024.
70. Morgentaler A. Goodbye Androgen Hypothesis, Hello Saturation Model. *Eur Urol*. 2012;62(5):765-767. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.027.
71. San Francisco IF, Rojas PA, DeWolf WC, Morgentaler A. Low free testosterone levels predict disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int*. 2014;114(2):229-235. doi: 10.1111/bju.12682.
72. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, et al. Testosterone Therapy in Men With Untreated Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2011;185(4):1256-1261. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.084.
73. Kacker R, Hult M, San Francisco I, et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl*. 2016;18(1):16. doi: 10.4103/1008-682x.160270.
74. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology Available at http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf.
75. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862.
76. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006;295(11):1288. doi: 10.1001/jama.295.11.1288.
77. Cheung KKT, Luk AOY, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015;6(2):112-123. doi: 10.1111/jdi.12288.
78. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5462-5468. doi: 10.1210/jc.2004-0804.
79. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1186-1192. doi: 10.2337/dc09-1649.
80. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(8):496-503. doi: 10.1016/j.tem.2010.03.002.
81. Bjorntorp P. Metabolic Implications of Body Fat Distribution. *Diabetes Care*. 1991;14(12):1132-1143. doi: 10.2337/diacare.14.12.1132.
82. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):919-927. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
83. Perls T, Handelsman DJ. Disease Mongering of Age-Associated Declines in Testosterone and Growth Hormone Levels. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):809-811. doi: 10.1111/jgs.13391.
84. Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels. *JAMA*. 2015;314(6):570. doi: 10.1001/jama.2015.8881.
85. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109-122. doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
86. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11(1). doi: 10.1186/1741-7015-11-108.
87. Morgentaler A, Lunenfeld B. Testosterone and cardiovascular risk: world's experts take unprecedented action to correct misinformation. *The Aging Male*. 2014;17(2):63-65. doi: 10.3109/13685538.2014.913413.
88. Goodman N, Guay A, Dandona P, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Testosterone and Cardiovascular Risk. *Endocr Pract*. 2015;21(9):1066-1073. doi: 10.4158/ep14434.ps.