

© ЗЫКОВ М. В., ХРЯЧКОВА О. Н., КАШТАЛАП В. В., ШИБАНОВА И. А., БАРБАРАШ О. Л.

УДК 616.127-004.616.71-003.84

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59

СВЯЗЬ ТЕСТОСТЕРОНА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНОГО ОБМЕНА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН

М. В. Зыков¹, О. Н. Хрячкова¹, В. В. Кашталап^{1,2}, И. А. Шибанова¹, О. Л. Барбараш^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650029, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение связи тестостерона с различными показателями нарушения минерально-костного обмена и маркерами метаболического синдрома у пациентов с ИБС мужского пола.

Материал и методы. В исследование включено 111 мужчин со стабильной стенокардией II-III функционального класса без клинически значимой сопутствующей патологии и запланированной открытой реваскуляризацией миокарда методом коронарного шунтирования. Помимо общеклинических методов у всех пациентов до операции проводили забор крови натощак. Из полученной плазмы или сыворотки в последующем помимо ряда стандартных биохимических показателей (липидограммы, ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, гликемии, инсулина) определяли следующие биологические маркеры: общий тестостерон и эстрадиол, кальцитонин, остеокальцин, паратиреоидный гормон (ПТГ), остеопротегерин, остеопонтин и костный изофермент щелочной фосфатазы.

Результаты. При анализе вышеописанных биохимических маркеров установлена корреляционная связь между уровнями общего тестостерона с одной стороны и инсулином ($r=-0,20$; $p=0,047$), ПТГ ($r=0,34$; $p=0,0002$) - с другой. Из всех показателей липидограммы обнаружена достоверная отрицательная связь концентрации общего тестостерона только с уровнем триглицеридов (ТГ): $r=-0,19$; $p=0,047$. У пациентов моложе 60 лет и не имеющих ни ожирения, ни сахарного диабета 2 типа корреляционные связи общего тестостерона с инсулином и ТГ значительно возросли: $r=-0,38$ ($p=0,017$) и $r=-0,33$ ($p=0,046$). При этом в данной подгруппе не выявлено какой-либо связи с другими исследуемыми показателями, а связь с ПТГ стала недостоверной ($p=0,29$). Однако, при частном корреляционном анализе с последовательным введением поправок на возраст, индекс массы тела, сахарный диабет достоверная связь общего тестостерона с ПТГ сохранилась: коэффициент корреляции (r) составил от 0,30 до 0,29 при $p=0,002$.

Заключение. В настоящем исследовании установлено, что у мужчин с ИБС имеется положительная связь концентрации общего тестостерона с уровнем ПТГ и отрицательная - с инсулином и ТГ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мужчины, тестостерон, минерально-костные нарушения, метаболический синдром, инсулин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Зыков МВ, Хрячкова ОН, Кашталап ВВ, Шибанова ИА, Барбараш ОЛ. Связь тестостерона с показателями минерально-костного обмена и метаболического синдрома у мужчин. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):53-59. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59

CORRELATION OF TESTOSTERONE WITH MINERAL-BONE EXCHANGE INDICATORS AND METABOLIC SYNDROME IN MEN

M.V. Zыkov¹, O.N. Hryachkova¹, V.V. Kashtalap^{1,2}, I.A. Shibanova¹, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650029, Russian Federation

The aim of the research is to study correlation of testosterone with various indicators of mineral-bone metabolism disturbance and metabolic syndrome markers in male patients with IHD.

Material and methods. The study included 111 men with stable angina of II-III functional class without clinically significant concomitant pathology and planned open myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting. Along with general clinical methods, all patients underwent blood sampling on an empty stomach prior to surgery. The following biological markers (total testosterone and estradiol, calcitonin, osteocalcin, parathyroid hormone (PTH), osteoprotegerin, osteopontin and bone isoenzyme of alkaline phosphatase) were determined from the obtained plasma or serum, in addition to a number of standard biochemical indices (lipidograms, ionized calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, glycaemia, insulin):

Results. When analysing biochemical markers described above, a correlation has been established between the levels of total testosterone, on the one hand, and insulin ($r = -0.20$, $p = 0.047$), PTH ($r = 0.34$, $p = 0.0002$), on the other. From all lipidogram parameters, a significant negative bond of total testosterone concentration was found only with the level of triglycerides (TG): $r = -0.19$; $p = 0.047$. In patients younger than 60, and having neither obesity nor type 2 diabetes, the correlation of total testosterone with insulin and TG increased significantly: $r = -0.38$ ($p = 0.017$) and $r = -0.33$ ($p = 0.046$). At the same time, there was no correlation with other investigated parameters in this subgroup, and the correlation with PTH became unreliable ($p = 0.29$). However, in a particular correlation analysis with consequent introduction of age, body mass index, diabetes corrections reliable bond of total testosterone with PTH has remained: correlation coefficient (r) varied from 0.30 to 0.29 at $p = 0.002$.

Conclusion. In the present study, it was found that in men with IHD there is a positive bond between concentration of total testosterone with the level of PTH and negative one with insulin and TG.

Key words: ischemic heart disease, men, testosterone, mineral-bone disorders, metabolic syndrome, insulin.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zykov MV, Hryachkova ON, Kashtalap VV, Shibanova IA, Barbarash OL. Correlation of testosterone with mineral bone exchange indicators and metabolic syndrome in men. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):53-59. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59

Учитывая сохраняющиеся высокие показатели смертности и инвалидизации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в настоящее время продолжается выявление новых факторов риска развития неблагоприятного течения данного заболевания [1]. Одним из актуальных направлений в кардиологии стало изучение влияния коморбидной и гендер-ассоциированной патологии на течение ИБС, поиск маркёров, опосредующих их связь [2, 3]. Одной из таких патологий, имеющей как самостоятельную социально-экономическую значимость [4], так и играющую неблагоприятную роль в развитии и течении ИБС [5], является нарушение минерально-костного обмена (минерально-костные нарушения - МКН). При этом неотъемлемым патогенетическим связующим звеном в данном процессе может выступать метаболический синдром (МС) и гипогонадизм у мужчин. Одним из биохимических показателей, показавших связь с развитием и течением всех трех нозологий, является уровень тестостерона в крови у мужчин. Однако, единое мнение на предмет клинико-прогностической значимости половых гормонов у мужчин в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время отсутствует, что делает поиск реализации патологического влияния гипогонадизма на разные патологические состояния особенно актуальным.

Цель исследования – изучение связи тестостерона с различными показателями нарушения минерально-костного обмена и маркёрами МС у пациентов с ИБС мужского пола.

Материал и методы

В исследование включено 111 пациентов-мужчин с верифицированным диагнозом ИБС и стабильной стенокардией II-III функционального класса без клинически значимой сопутствующей патологии и запланированной открытой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания им информированного согласия. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ». Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Помимо общеклинических методов у всех пациентов до операции проводили забор крови натощак. Из полученной плазмы или сыворотки в последующем помимо ряда стандартных биохимических показателей (липидограмма, ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, гликемии, инсулина) определяли следующие биологические маркёры:

общий тестостерон и эстрадиол (метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), реактивы Diagnostics Biochem Canada Inc.), кальцитонин (метод ИФА, реактивы Calcitonin ELISA, Biomerica, США), остеокальцин (метод ИФА, реактивы N-MIDTM Osteocalcin ELISA, IDS, США), паратиреоидный гормон (ПТГ) (метод ИФА, реактивы DSL-10-8000 ACTIV 1-PHT, Diagnostic System Laboratories, США), остеопротегерин (метод ИФА, реактивы Human Osteoprotegerin Instant ELISA, OPG, Biomerica, США), остеооптин (метод ИФА, реактивы OPN Enzo, США), костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР) (метод ИФА, реактивы Metra VAP, QUIDEL, США). Всем пациентам проведены: денситометрия бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, коронарная ангиография, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий. Рассчитывался балл по шкалам Syntax (среднее значение составило 22 (20-24)), а также степень коронарного кальциноза по методу Agatston с помощью программы CaScore. Остеопороз выявлен у 31 (27,9±4,3 %) пациента, остеопения – у 58 (52,2±4,7 %) больных (среднее значение составило 781 (625-934)). Гипогонадизм (концентрация тестостерона менее 3 нг/мл) регистрировался у 9 (8,1±2,6 %) пациентов. Средний возраст пациентов составил 61 (55-65) год. Курение в анамнезе выявлено в 59,5±4,7 % случаев, артериальная гипертензия – в 79,3±3,8 % случаев, перенесенный ранее инфаркт миокарда - 79,3±3,8 % случаев. Перенесенный ранее инсульт зарегистрирован у 6 пациентов (5,4±2,1 %). Каждый пятый пациент страдает сахарным диабетом (18,0±3,6 %).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 компании IBM Corp. (США). Количественные показатели представлены в виде среднего значения с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах, и ошибок репрезентативности. Сравнение количественных данных между группами осуществлялось с использованием критерия Стьюдента для независимых групп.

Для выявления связей половых гормонов с показателями МКН и МС проводился как однофакторный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ), так и многофакторный с применением алгоритма линейной регрессии.

Результаты анализа считались статистически значимыми при уровне значимости (p) менее 0,05.

**Средние значения исследуемых лабораторных показателей
и частота отклонения от нормативных значений**

Table 1

Average values of laboratory parameters under the study and the frequency of deviation from normative values

| Показатели | Среднее значение с 95% ДИ | Частота (%) < нормы | Частота (%) > нормы |
|---|---------------------------|---------------------|---------------------|
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,94 (4,73-5,14) | - | 79,1±3,9 |
| Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л | 2,87 (2,67-3,06) | - | 89,1±3,0 |
| Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л | 1,07 (1,01-1,13) | 44,6±4,7 | - |
| ТГ, ммоль/л | 1,90 (1,69-2,11) | - | 51,5±4,7 |
| ВАР, Е/л | 22,92 (20,60-25,23) | 30,6±4,4 | 5,4±2,1 |
| Инсулин, нг/мл | 6,14 (4,03-8,24) | - | 33,3±4,5 |
| Эстрадиол, пг/мл | 43,93 (36,96-50,90) | - | 9,0±2,7 |
| Тестостерон общий, нг/мл | 5,03 (4,54-5,52) | 8,1±2,6 | 1,8±1,3 |
| Остеокальцин, нг/мл | 21,96 (19,29-24,63) | 13,5±3,2 | 8,1±2,6 |
| Остеопонтин, нг/мл | 7,06 (6,41-7,71) | - | - |
| Остеопротегерин, пг/мл | 134,47 (114,61-154,32) | - | - |
| Кальцитонин, пг/мл | 11,16 (9,03-13,29) | - | 0,9±0,9 |
| Кальций общий, ммоль/л | 2,30 (2,25-2,34) | 28,6±4,3 | 9,5±2,8 |
| Кальций ионизированный, ммоль/л | 0,94 (0,92-0,96) | 100 | - |
| Фосфор, ммоль/л | 0,95 (0,92-0,99) | 32,4±4,4 | - |
| Щелочная фосфатаза, Е/л | 126,63 (109,44-143,82) | 14,6±3,3 | 4,8±2,0 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 369,09 (347,79-390,38) | - | 19,3±3,7 |
| Креатинин, мкмоль/л | 76,11 (72,58-79,63) | 38,7±4,6 | 2,7±1,5 |
| СКФ по формуле СКD-EPI | 104,23 (97,92-110,55) | 3,6±1,8 | - |

Результаты и обсуждение

Согласно данным, представленным в таблице 1, обращает на себя внимание крайне низкая частота (3,6 %) выявления почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), у каждого второго пациента регистрировалась гипертриглицеридемия, а у каждого третьего – гиперинсулинемия.

Корреляционный анализ концентрации общего тестостерона с уровнем минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости, с баллами тяжести коронарного атеросклероза по шкале Syntax, с кальциевым индексом коронарных артерий не показал каких-либо достоверных данных. При анализе вышеописанных биохимических маркеров установлена корреляционная связь между уровнями общего тестостерона с одной стороны и инсулином ($\rho = -0,20$; $p = 0,047$), ПТГ ($\rho = 0,34$; $p = 0,0002$) - с другой (рисунок 1).

Из всех показателей липидограммы обнаружена статистически значимая отрицательная связь концентрации общего тестостерона только с уровнем триглицеридов (ТГ): $\rho = -0,19$; $p = 0,047$. С целью исключе-

ния влияния дополнительных клинических факторов тяжести сформирована группа пациентов моложе 60 лет и не имеющих ни ожирения (индекс массы тела – ИМТ < 30 кг/м²), ни сахарного диабета (СД) 2 типа. Таким образом, во вновь сформированной группе ($n = 38$) корреляционные связи общего тестостерона с инсулином и ТГ значительно возросли: $\rho = -0,38$ ($p = 0,017$) и $\rho = -0,33$ ($p = 0,046$) (рисунок 2).

При этом в данной подгруппе не выявлено какой-либо связи с другими исследуемыми показателями, а связь с ПТГ стала статистически не значимой ($p = 0,29$). Однако, при частном корреляционном анализе с последовательным введением поправок на возраст, ИМТ, СД статистически значимая связь общего тестостерона с ПТГ сохранилась: коэффициент корреляции (ρ) составил от 0,30 до 0,29 при $p = 0,002$.

Линейный регрессионный анализ с первичным введением всех ранее перечисленных лабораторно-инструментальных показателей установил, что предиктором повышения общего тестостерона является только ПТГ.

Вариант данного анализа с применением пошагового отбора приведен в таблице 2.

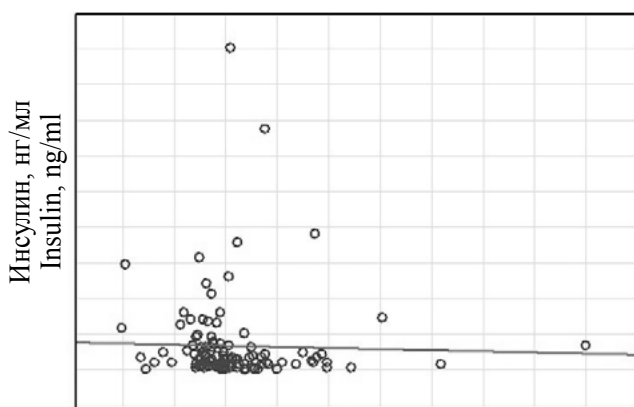
Таблица 2

Переменные в уравнении линейной регрессии с пошаговым отбором факторов, ассоциированных с уровнем тестостерона у больных ИБС

Table 2

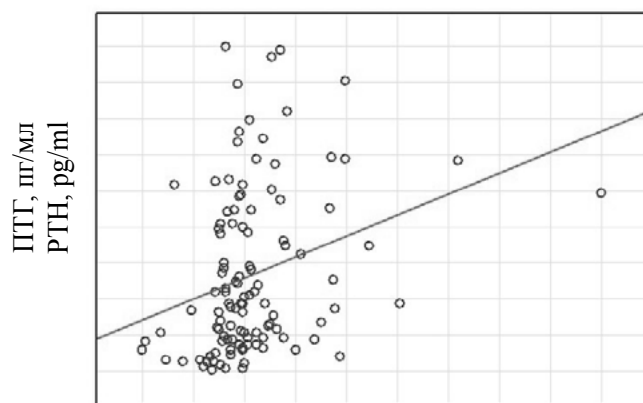
Variables in the linear regression equation with step-by-step selection of factors, associated with testosterone levels in patients with IHD

| Переменные | Нестандартизованные коэффициенты | | Стандартизованные коэффициенты | р | 95 % ДИ для В | |
|------------|----------------------------------|-------------|--------------------------------|--------|---------------|--------|
| | В | Стд. ошибка | | | Бета | Нижняя |
| Константа | 3,513 | 0,562 | | <0,001 | 2,399 | 4,626 |
| ПТГ, пг/мл | 0,040 | 0,013 | 0,282 | 0,003 | 0,014 | 0,067 |



Тестостерон, нг/мл
Testosterone, ng/ml

(1)

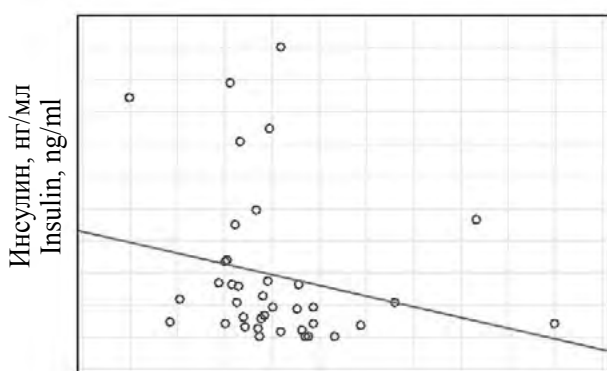


Тестостерон, нг/мл
Testosterone, ng/ml

(2)

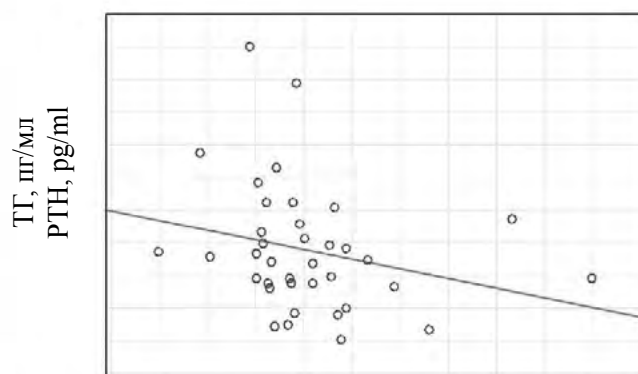
Рисунок 1. Связь (корреляционный анализ Спирмена) уровня тестостерона с инсулином (1) и паратиреоидальным гормоном (2).

Figure 1. Correlation (Spearman correlation analysis) of testosterone with insulin level (1) and parathyroid hormone (2)



Тестостерон, нг/мл
Testosterone, ng/ml

(1)



Тестостерон, нг/мл
Testosterone, ng/ml

(2)

Рисунок 2. Связь (корреляционный анализ Спирмена) уровня тестостерона с инсулином (1) и ТГ (2) у мужчин с ИБС моложе 60 лет без ожирения и СД.

Figure 2. Correlation (Spearman correlation analysis) of testosterone with insulin level (1) and parathyroid hormone (2) in men with IHD, under 60, without obesity and DM.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что у мужчин с ИБС имеется положительная связь концентрации общего тестостерона с уровнем ПТГ и отрицательная - с инсулином и ТГ.

В настоящем исследовании проведена попытка установить патогенетическую связь у пациентов-мужчин со стабильными проявлениями ИБС, двух патологий – МКН и МС. При этом в качестве связующего маркера нами выбран общий тестостерон в виду того факта, что его дефицит у мужчин не только ассоциируется с множеством факторов риска, но и имеет самостоятельного неблагоприятное воздействие [6].

Андрогенный дефицит (мужской гипогонадизм) – это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся лабораторными проявлениями в виде снижения уровня тестостерона в крови и характерными клиническими проявлениями [7]. Под гипогонадизмом следует понимать нарушения синтеза тестостерона в яичках независимо от их развития и размеров. Термин «андрогенный дефицит» чаще используется для обозначения всех нарушений синтеза, метаболизма и биологических эффектов тестостерона, а не только для снижения его синтеза в яичках [8]. Связь данной патологии с развитием остеопенического синдрома многогранна и может объясняться следующими факторами: 1) непосредственным снижением стимуляции андрогенных рецепторов; 2) уменьшением абсорбции кальция в кишечнике ввиду более низкого уровня витамина D; 3) низкой концентрацией лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению активности остеобластов [6]. Однако, по данным собственного исследования, не выявлена связь тестостерона с минеральной плотностью кости. В доступных литературных источниках данные на этот счет противоречивы. Имеются исследования, как установившие связь уровня общего тестостерона с минеральной плотностью кости [9], так и не подтвердившие токовую [10]. В исследовании NHANES III, как и собственном, уровень тестостерона не ассоциировался с концентрацией сывороточного кальция [11].

ПТГ – это хорошо известный биомаркер, который отвечает за гомеостаз кальция и фосфора через воздействие на костную ткань, почки и кишечник. Тем не менее, все большее число исследований показывают, что ПТГ также участвует в развитии целого ряда хронических заболеваний [12]. Повышение ПТГ ассоциируется с артериальной гипертензией [13], ИБС [14], сердечной недостаточностью [15] и МКН [16]. Hagström et al. в проспективном популяционном когортном исследовании было обнаружено, что у пожилых мужчин более высокий уровень ПТГ даже в пределах нормы был связан с возрастанием риска сердечно-сосудистой летальности на 38 % [17].

Из всех описанных выше биохимических маркеров МКН нами выявлена только статистически значимая

положительная связь общего тестостерона с ПТГ. Данные литературы на это счёт противоречивы. Имеются исследования, не установившие данную ассоциацию, свидетельствующие об отрицательной корреляционной связи между проявлениями этих заболеваний [18], или о положительной корреляции [19]. Возможно, это обусловлено влиянием общего тестостерона на реабсорбцию и экскрецию кальция почками, которая также зависит от пола и возраста пациента [20]. Имеются данные о различных отсроченных эффектах гипогонадизма на экскрецию кальция почками и формирование нефропатии [21]. Показано, что тестостерон противоположно влияет на уровень кальция крови в зависимости от разного состояния организма посредством изменения гормональной регуляции его уровня (стресс или стабильное состояние) [22]. Тем не менее, наиболее приемлемым объяснением данных собственного исследования, свидетельствующих о прямой связи тестостерона и ПТГ, является то, что дефицит общего тестостерона непосредственно приводит к стимуляции резорбции костной ткани и последующей гиперкальциемии, что, в свою очередь, сопровождается подавлением секреции ПТГ.

При анализе ассоциаций уровня тестостерона с критериями МС была установлена отрицательная связь только с концентрациями инсулина и ТГ. Связь гипогонадизма и гипертриглицеридемии неоднократно обсуждалась в литературе [23, 24, 25]. Обратная связь концентрации общего тестостерона с уровнем ТГ может объясняться ингибирующим эффектом тестостерона на активность липопротеинлипазы, ответственной за разрушение циркулирующих ТГ [24].

Известно, что согласно российским рекомендациям к дополнительным критериям МС относится гипертриглицеридемия и нарушения углеводного обмена без учета уровня инсулина крови [25]. Однако *Европейской группой* по изучению инсулинорезистентности (European Group for Study of Insulin Resistance - EGIR) рекомендовано использовать еще один критерий – концентрацию инсулина крови выше 75-го перцентиля [26]. В литературе связь уровня тестостерона с МС широко обсуждается, однако однозначного мнения на счет профиля компонентов МС нет [27], при этом имеются данные, что заместительная терапия андрогенами приводила к значимому снижению гликемии, ТГ и окружности талии, повышению липопротеидов высокой плотности [28].

Связь общего тестостерона с уровнем инсулина крови до сих пор до конца не ясна. Гиперинсулинемия приводит к снижению выработки глобулина, связывающего половые гормоны в печени, что ведет к изменению уровня свободного тестостерона [29]. Также имеются данные о прямом ингибирующем эффекте инсулина и лептина на выработку тестостерона [29, 30]. С другой

стороны, имеются данные о том, что тестостерон изменяет чувствительность тканей к инсулину у мужчин, что снижает эффективность утилизации глюкозы преимущественно миоцитами и гепатоцитами [6, 29].

Таким образом, выявленные противоречивые результаты постулируют необходимость дальнейшего изучения связи функционального гипогонадизма с МКН и МС.

Заключение

Настоящее исследование, особенностью которого был одновременный анализ многочисленных лабораторно-инструментальных показателей, выявило статистически значимую обратную связь уровня тестостерона с концентрациями инсулина и ТГ крови, как показателей МС. При этом с другой стороны нами доказано, что со снижением уровня тестостерона снижается и концентрация ПТГ, что и свидетельствует о сложной патогенетической роли гипогонадизма в неблагоприятном течении сердечно-сосудистого континуума.

Литература / References

1. Самородская ИВ, Кондрикова НВ, Казачек ЯВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА. Нозологическая структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2013 годах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):67-72. [Samorodskaya IV, Kondrikova NV, Kazachek YaV, Barbarash OL, Boytsov SA. The nosological structure of mortality from circulatory system diseases in 2006 and 2013. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):67-72. (In Russian)]
2. Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баздырев ЕД, Каретникова ВН, Барбараш ОЛ. Частота выявления атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени тяжести. *Кардиология*. 2015;(7):26-31. [Polikutina OM, Slepynina YuS, Bazdyrev ED, Karetnikova VL, Barbarash OL. Rate of Detection of Atherosclerosis in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction and Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Light or Moderate Degree of Severity. *Kardiologiya*. 2015;(7):26-31. (In Russian)]
3. Зыков МВ. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(3):68-78. [Zykov MV. The course and risk stratification of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and various treatment strategies. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(3):68-78. (In Russian)]
4. Dempster DW, Luckey M, Cauley JA. Osteoporosis. Elsevier; 2013. 2116 p.
5. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC, Reginster JY, Rizzoli R, Civitelli R, Schof-

ield P, Maggi S, Lamb SE. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;(32):1126-35. DOI: 10.1002/jbmr.3089

6. Кашталап ВВ, Хрячкова ОН, Барбараш ОЛ. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78. [Kashtalap VV, Hryachkova ON, Barbarash OL. "New" pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Ateroskleroz*. 2016;12(4):68-78. (In Russian)]

7. Jackenhovel F. Male Hypogonadism. Auflage- Bremen: Uni-Med; 2004. 185 p.

8. Yeap BB. Androgens and cardiovascular disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(3):269-76. DOI: 10.1097/med.0b013e3283383031

9. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;(1):1317-1324.

10. Hsu B, Seibel MJ, Cumming RG, Blyth FM, Nagathan V, Bleicher K, Le Couteur DG, Waite LM, Handelsman DJ. Progressive temporal change in serum SHBG, but not in serum testosterone or estradiol, is associated with bone loss and incident fractures in older men: the concord health and ageing in men project. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(12):2115-2122. DOI: 10.1002/jbmr.2904

11. Van Hemelrijck M, Michaelsson K, Nelson WG, Kanarek N, Dobs A, Platz EA, Rohrmann S. Association of serum calcium with serum sex steroid hormones in men in NHANES III. *Aging Male*. 2013;16(4):151-8. DOI: 10.3109/13685538.2013.772133

12. Paik, JM, Farwell WR, Taylor EN. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporosis International*. 2012;23(6):1727-37. DOI:10.1007/s00198-011-1776-x

13. Taylor E, Curhan G, Forman J. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. *Journal of Hypertension*. 2008;26(7):1390-4. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282ffb43b

14. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2004;11(1):69-74. DOI: 10.1097/01.hjr.0000114706.27531.01

15. Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K, Fujimoto N, Matsuda A, Nakamori S, Matsuoka K, Nakamura T, Koji T, Ito M. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart*. 2009;95(5):395-8. DOI: 10.1136/hrt.2008.147652

16. Pluijm S, Visser M, Smit J, Popp-Snijders C, Roos J, Lips P. Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(11):2142-51. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.11.2142
17. Hagström E, Hellman P, Larsson T, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Arnlov J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009;119(21):2765-71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733
18. Stagi S, Di Tommaso M, Manoni C, Scalini P, Chiarelli F, Verrotti A, Lapi E, Giglio S, Dosa L, de Martino M. Bone mineral status in children and adolescents with Klinefelter syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2016;(2016):3032759. DOI: 10.1155/2016/3032759
19. Ott J, Wattar L, Kurz C, Seemann R, Huber JC, Mayerhofer K, Vytiska-Binstorfer E. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(5):897-902. DOI: 10.1530/EJE-11-1070
20. Hsu YJ, Dimke H, Schoeber JP, Hsu SC, Lin SH, Chu P, Hoenderop JG, Bindels RJ. Testosterone increases urinary calcium excretion and inhibits expression of renal calcium transport proteins. *Kidney International*. 2010;77(7):601-8. DOI: 10.1038/ki.2009.522
21. Mauras N, Hayes VY, Vieira NE, Yergey AL, O'Brien KO. Profound hypogonadism has significant negative effects on calcium balance in males: a calcium kinetic study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(4):577-82. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.4.577
22. Беляев НГ, Болотова ЕГ. Влияние тестостерона на кальциевый обмен и его гормональную регуляцию. *Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология*. 2010;(20):16-22. [Belyaev NG, Bolotova EG. Effect of testosterone on calcium metabolism and its hormonal regulation. *Herald of Tver State University. Series: Biology and Ecology*. 2010; (20): 16-22. (In Russian)]
23. Fernández-Miró M, Chillarón JJ, Pedro-Botet J. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Medicina Clinica (Barc)*. 2016;146(2):69-73. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.06.020
24. Jones TH. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome. *European Urology*. 2007;(6):847-857. DOI: 10.1016/j.eursup.2007.07.002
25. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6S2):1-29. [Society of Cardiology of the Russian Federation: Guidelines on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2nd revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6S2):1-29. (In Russian)]
26. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(1):7-12. DOI: 10.4103/2230-8210.91175
27. Chrysohoou C, Panagiotakos D, Pitsavos C, Siasos G, Oikonomou E, Varlas J, Pataliakas A, Lazaros G, Psaltopoulou T, Zaromitidou M, Kourkouti P, D Tousoulis, Stefanadis C. Low Total Testosterone Levels are Associated With the Metabolic Syndrome in Elderly Men: The Role of Body Weight, Lipids, Insulin Resistance, and Inflammation; The Ikaria Study. *The Review of Diabetic Studies*. 2013;10(1):27-38. DOI: 10.1900/RDS.2013.10.27
28. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(1):272-283. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x
29. Caldas AA, Porto AL, da Motta LDC, Casulari LA. Relationship between insulin and hypogonadism in men with metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(8):1005-11. DOI: 10.1590/s0004-27302009000800015
30. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2010;1(5):207-23. DOI: 10.1177/2042018810390258

Сведения об авторах

Зыков Михаил Валерьевич, д.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(862)2615130; e-mail: mvz83@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0954-9270>

Хрячкова Оксана Николаевна, мл. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)643802; e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6620-5960>

Каушталап Василий Васильевич, д.м.н., доцент, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)643153; e-mail: v_kash@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3729-616X>

Шибанова Ирина Александровна, к.м.н., ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)643153; e-mail: shibia@kemocardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8418-8140>

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650039, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; тел.: +7(3842)643308; e-mail: olb61@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Author information

Mikhail V. Zykov, Dr.Med.Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(862)2615130; e-mail: mvz83@mail.ru

Oksana N. Hryachkova, Junior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)643802; e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Vasily V. Kashalap, Dr.Med.Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phone: +7(3842)643153; e-mail: v_kash@mail.ru

Irina A. Shibanova, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)643153; e-mail: shibia@kemocardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8418-8140>

Olga L. Barbarash, Dr.Med.Sci., Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phone: +7(3842)643308; e-mail: olb61@mail.ru

Поступила 29.05.2017 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 29 May 2017

Accepted for publication 05 April 2018