

Гормонально-метаболическая характеристика андрогенного дефицита и его коррекция препаратом тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 1 типа в условиях программного гемодиализа

¹Лепетухин А.Е., ¹Гончаров Н.П., ²Мордик А.И., ²Бискаева Н.Ю.

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²Центр экстракорпоральной терапии ООО «Фесфарм», Москва
(президент — д.м.н., академик АМТН А.Ф. Фесюк)

Цель. Исследовать распространенность андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 1 типа (СД1), получающих лечение программным гемодиализом (ПГД); разработать методы терапии для коррекции метаболических нарушений.

Материалы и методы. В исследование было включено 43 мужчины с СД1, получающих лечение ПГД. Группа 1 (n=20): возраст меньше 40 лет; группа 2 (n=23): возраст 40 лет и старше. Сформированы подгруппы лечения (получающие тестостерон-смесь эфиров (ТСЭ)) и контроля: А (n=14) и В (n=6) — 1 группа; С (n=14) и D (n=9) — 2 группа соответственно. Группы лечения и контроля не различались по возрасту, длительности СД и диализной терапии (годы), уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (%), гемоглобина (Hb) (г/л), общего тестостерона (ОТ) (нмоль/л). Все пациенты получали терапию эпоэтином-β (ЭПО-β) в индивидуальных дозах, соответствующих уровню гемоглобина; ТСЭ назначался один раз в три недели.

Результаты. В группе 1: возраст — 34,0±3,9 лет, HbA_{1c} — 9,3±1,4%, Hb — 118,1±9,6 г/л, ОТ — 21,2±6,6 нмоль/л; в группе 2: возраст — 47,3±3,5 лет, HbA_{1c} — 9,5±1,8%, Hb — 94,9±5,7 г/л, ОТ — 9,8±3,9 нмоль/л. Дефицит андрогенов в общей группе выявлен в 48,8% случаев; в группе 1 уровень ОТ ниже нормы определялся в 5,0% случаев, в группе 2 — в 86,9% случаев. Снижение уровня ОТ не сопровождалось достоверным повышением уровня лютеинизирующего гормона выше нормы (p>0,05). Через шесть месяцев уровень HbA_{1c} в обеих группах достоверно не изменился. В результате применения ТСЭ на фоне ЭПО-β уровень Hb в подгруппе А составил 118,2±6,7 г/л (p=0,79); в подгруппе С увеличился до 113,5±6,3 г/л (p=0,009). В подгруппах контроля уровень гемоглобина достоверно не изменился. Потребность в ЭПО-β в группах А и С уменьшилась на 32,1% (p=0,007) и 41,1% (p=0,001) соответственно. В группах контроля потребность в ЭПО-β достоверно не изменилась.

Заключение. Снижение уровня ОТ у мужчин с СД1 на ПГД: зависит от возраста; является самостоятельным независимым фактором риска развития анемии. Андрогенный дефицит и его коррекция не влияют на углеводный обмен. Комбинированная терапия ЭПО-β и ТСЭ способствует увеличению уровня Hb в крови в старшей возрастной группе и снижению потребности в ЭПО-β независимо от возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет, андрогенный дефицит, гемодиализ

Hormonal and metabolic characteristic of androgen deficiency and its correction by testosterone in men with type 1 diabetes mellitus undergoing programmed hemodialysis

¹Lepetukhin A.E., ¹Goncharov N.P., ²Mordik A.I., ²Biskaeva N.Yu.

¹Endocrinological Research Centre, Moscow

²Fesfarm Extracorporeal Therapy Centre, Moscow

Aim. To study the prevalence of androgen deficiency in men with type 1 diabetes mellitus (DM1) undergoing programmed hemodialysis (PHD) and to develop methods for the treatment of metabolic disorders.

Materials and methods. The study included 43 men with DM1 on PHD. Group 1 comprised 20 patients below 40 years of age, group 2 included 23 older patients. Patients of group 1 were allocated to subgroup A (treated with testosterone and ether mixture (TEM)); and control subgroup B (n=14 and 6 respectively). Patients of group 2 were divided into subgroup C (treated with TEM) and control subgroup D (n=14 and 9 respectively). Patients in the study and control subgroups were matched for age, duration of DM1, hemodialysis (years), total testosterone (TT, nmol/l), hemoglobin (Hb, g/l) and glycated hemoglobin (HbA_{1c}, %) levels. All the patients were treated with epoetin-beta (EPO-b) on an individual basis depending on Hb level; TEM was given thrice weekly.

Results. Group 1: age 34.0±3.9 yr, HbA_{1c} 9.3±1.4%, Hb 118.1±9.6 g/l, TT 21.2±6.6 nmol/l. Group 2: age 47.3±3.5 yr, HbA_{1c} 9.5±1.8%, Hb 94.9±5.7 g/l, TT 9.8±3.9 nmol/l. Androgen deficiency was diagnosed in 48.8% (total group), 5.0% (group 1) and 86.9% (group 2) of the patients. Reduction of TT level was not accompanied by a significant rise in LH concentration to above normal values (p>0.05). HbA_{1c} level in either group did not significantly change within 6 months after the onset of the study. Combined treatment with EPO-b and TEM resulted in a Hb concentration of 118.2±6.7 g/l in subgroup A (p=0.79). Hb level in subgroup C increased to 113.5±6.3 g/l (p=0.009). Hb changes in control groups were insignificant. Requirement for EPO-b in subgroups A and C decreased by 32.1% (p=0.007) and 41.1% (p=0.001) respectively but remained unaltered in both control subgroups.

Conclusion. Reduction of the TT level in men with DM1 on PHD is a function of age and constitutes an independent risk factor of anemia. Androgen deficiency and its correction have no effect on carbohydrate metabolism. Combined treatment with EPO-b and TEM increases blood Hb level in older men and reduces requirement for EPO-b regardless of the age.

Key words: diabetes mellitus, androgen deficiency, hemodialysis

С 1990 по 2005 год количество больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) увеличилось в три раза, в основном за счет пациентов с сахарным диабетом 1 (СД1) и 2 типа (СД2). По данным объединенной системы данных донорских почек США (US Renal Data System), в мире ежегодное увеличение больных, получающих гемодиализ, составляет 4,1%. Предполагается, что к 2030 году количество пациентов с СД в структуре ТПН увеличится в десять раз, при этом 70% пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), составят больные СД2 [1]. В Российской Федерации, в структуре больных ТПН с СД, получающих терапию программным гемодиализом (ПГД), программным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД) или имеющие трансплантированную почку (ТП), преобладают пациенты с СД1 и составляют 74,6% [2].

Как известно, ТПН является одной из причин развития гипогонадизма у мужчин. До 70% мужчин с ТПН имеют уровень общего тестостерона (ОТ) в крови ниже нормальных значений [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Хроническая декомпенсация СД также вносит свой негативный вклад в развитие и прогрессирование андрогенного дефицита [3, 5, 10]. Многими исследователями доказано положительное влияние препаратов тестостерона на эритропоэз, протеин-синтетические и другие анаболические процессы у пациентов с ТПН (в том числе женщин), получающих ЗПТ, при этом назначение препаратов тестостерона (Т) в проведенных исследованиях было вне зависимости от исходного уровня тестостерона в крови [5, 9, 11, 12, 13, 14, 15].

Цель

Исследовать распространенность андрогенного дефицита у мужчин с СД1, получающих лечение ПГД, а также разработать эффективные подходы проведения терапии, направленные на коррекцию метаболических нарушений.

Материалы и методы

В исследование включено 43 мужчины с СД1, диабетической нефропатией на ТПН, получающих терапию ПГД.

В представленной работе оценено влияние комбинированной терапии препаратами эпоэтина-β и тестостерона — смесь эфиров (ТСЭ) (в 1,0 мл раствора содержится: тестостерон пропионат — 30 мг; тестостерон фенилпропионат — 60 мг;

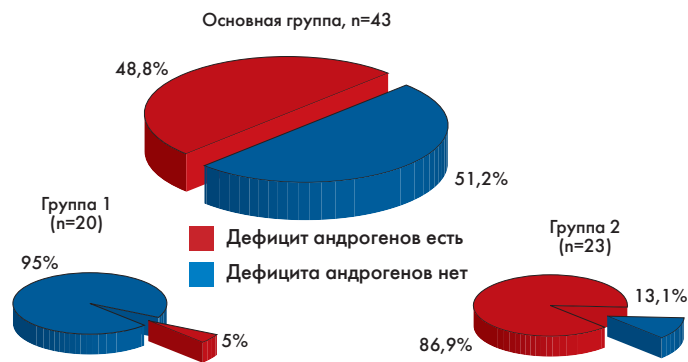


Рис. 1. Дефицит андрогенов у мужчин с СД1 на ПГД

тестостерон изокапроат — 60 мг; тестостерон деканоат — 100 мг). Эпоэтин-β (ЭПО) назначался соответственно уровню Hb (подкожное введение), ТСЭ назначался по 1,0 мл один раз в три недели (внутримышечное введение). Длительность исследования составила шесть месяцев.

Пациенты были разделены на две группы в соответствии с возрастным критерием. Группу 1 (n=20) составили мужчины в возрасте меньше 40 лет (средний возраст — 34,0±3,9 лет); группу 2 (n=23) — в возрасте 40 лет и больше (средний возраст — 47,3±3,5 лет). Были сформированы подгруппы лечения (комбинированная терапия ЭПО-β и ТСЭ) и контроля (монотерапия ЭПО-β): А (n=14) и В (n=6) — 1 группа; С (n=14) и D (n=9) — 2 группа соответственно. Группы лечения и контроля не различались по возрасту, длительности СД (годы) и диализной терапии (годы), уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (%), Hb (г/л), ОТ (нмоль/л).

В исследование не включались пациенты с диагностированным раком простаты и / или грудной железы; при уровне общего простат-специфического антигена (ПСА) более 4 нг/мл.

Всем пациентам проводилось общеклиническое гормональное обследование, оценка состояния углеводного обмена. Дополнительно мужчинам, у которых выявлялось снижение уровня ОТ, проводилось исследование уровня пролактина в крови (при этом в исследование включались пациенты с уровнем пролактина в пределах нормы). Статистические методы анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием специализированной программы Statistica 6.0.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных [M±SD, (min/max)]				
Показатель	Общая группа n=43	1 группа n=20	2 группа n=23	p между группами 1 и 2 (M-U)
Возраст, годы	40,9±7,8 (30/53)	34,0±3,9 (30/39)	47,3±3,5 (41/53)	0,001
Возраст дебюта диабета, годы	17,4±7,9 (1/31)	10,7±5,3 (1/19)	23,3±4,2 (14/31)	0,001
Длительность СД, годы	23,6±4,6 (14/31)	23,3±4,6 (14/31)	24,0±4,1 (18/31)	0,55
Возраст начала диализа, годы	39,6±8,0 (22,6/51,7)	32,1±3,6 (22,6/37,9)	46,2±3,8 (39/51,7)	0,001
Длительность диализа, месяцы	15,7±10,9 (4/48)	18,3±11,5 (4/48)	13,4±10 (4/48)	0,08
Уровень HbA _{1c} %	9,44±1,6 (7,4/14,7)	9,34±1,38 (7,4/12,1)	9,53±1,81 (7,5/14,7)	0,94
Уровень гемоглобина, г/л	105,7±12,7 (88/133)	116,6±8,8 (98/133)	96,3±6,3 (88/111)	0,001
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	15,1±7,8 (5,4/34,6)	21,2±6,6 (9,0/34,6)	9,8±3,9 (5,4/19,9)	0,001
ИМТ, кг/м ²	23,3±3,04 (19,5/38,3)	22,2±1,4 (19,7/24,9)	24,1±3,7 (19,5/38,3)	0,03

Таблица 2

Гормональные показатели [$M \pm SD$, (min/max)]				
Показатель	Общая группа n=43	1 группа n=20	2 группа n=23	p между группами 1 и 2
ЛГ, Ед/л	7,03±2,91 (3,04/16,05)	6,75±1,92 (3,76/11,3)	7,27±3,59 (3,04/16,05)	н.д.
ОТ, нмоль/л	15,1±7,8 (5,4/34,6)	21,2±6,6 (9,0/34,6)	9,8±3,9 (5,4/19,9)	0,001
Секс-стероид-связывающий глобулин, нмоль/л	40,4±10,5 (20,1/64,9)	38,51±10,47 (20,1/59,0)	42,04±10,4 (27,5/64,9)	н.д.

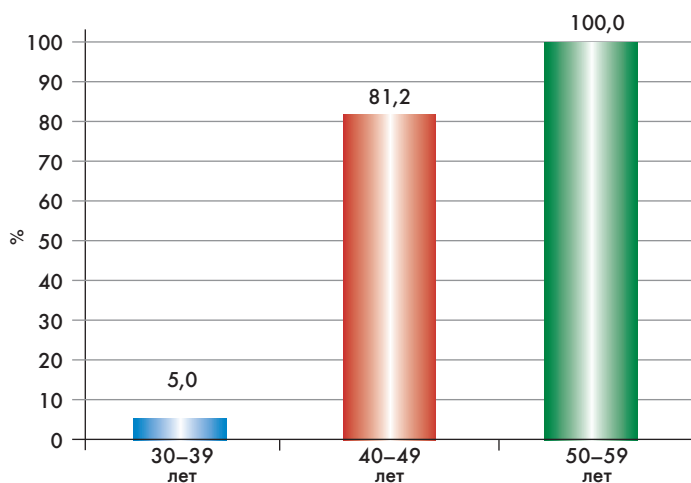


Рис. 2. Дефицит андрогенов у мужчин с СД1 и ТПН в зависимости от возраста (n=43)

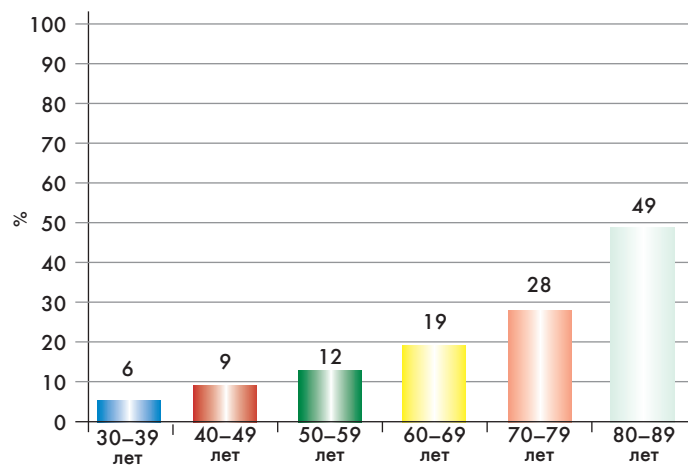


Рис. 3. Дефицит андрогенов у мужчин без СД и без почечной патологии в зависимости от возраста (n=890)

Результаты исследования

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси выполнено гормональное исследование с определением уровней ЛГ, ОТ в сыворотке крови у всех пациентов (табл. 2).

Дефицит андрогенов, определяемый как уровень тестостерона менее 12 нмоль/л, выявлен у 21 из 43 мужчин общей группы, что составило 48,8% (рис. 1).

В группе 2 уровень тестостерона был существенно ниже, чем в группе 1 (табл. 2). Данный факт подтверждает снижение уровня тестостерона в крови с увеличением возраста мужчин. В группе мужчин с СД1 на ПГД в возрасте 30 – 39 лет андрогенный дефи-

цит выявлен в 5,0% случаев, что соответствует данным в общей популяции. В группе мужчин с СД1 на ПГД в возрасте 40 – 49 лет снижение уровня тестостерона ниже нормы определялось в 81,2% случаев, что превышает показатель такой же возрастной группы в общей популяции в девять раз (9% в общей популяции), а в группе 50 – 59 лет – в восемь раз (12% в общей популяции) (рис. 2 и 3) [16]. При распределении мужчин по возрастным группам получены данные, демонстрирующие, что прогрессивное снижение концентрации тестостерона с возрастом не сопровождается повышением уровня ЛГ выше нормы (рис. 4), – это свидетельствует о вторичности процесса или о нарушении механизма отрицательной обратной связи. Также возможно снижение чувствительности рецепторов к тестостерону в гипофизе и на уровне периферических тканей. Данные результаты чрезвычайно важны для понимания патогенеза андрогенного дефи-

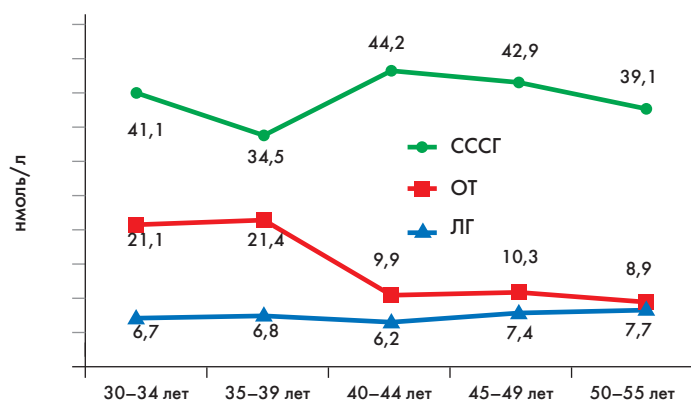


Рис. 4. Средние значения ЛГ (Ед/л), ОТ (нмоль/л), СССГ (нмоль/л) у мужчин с СД1 на ПГД в зависимости от возраста (n=43)

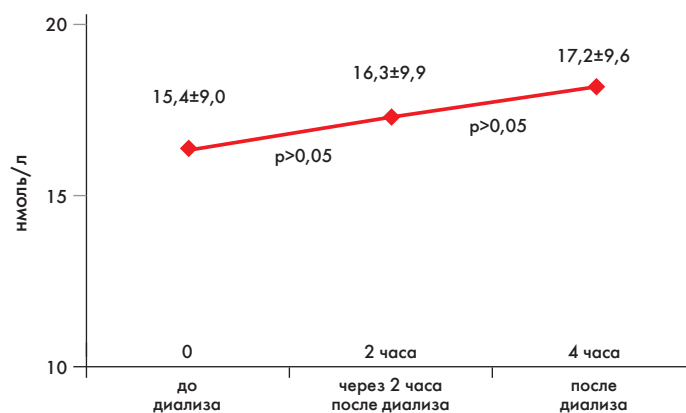


Рис. 5. Средние значения уровня общего тестостерона в период процедуры гемодиализа (n=43)

Таблица 3

Динамика уровня Hb в крови и дозы ЭПО в зависимости от вида терапии					
Группы	Показатели		До лечения	Через шесть месяцев	p
1 группа	A	Hb (г/л)	118,1±9,6	118,2±6,7	0,8
	B		113,0±5,7	109,6±9,4	0,17
	A	ЭПО-β (МЕ/нед)	3857,1±1231,4	2428,5±851,6	0,007
	B		3334,3±1032,8	3666,6±1505,5	0,5
2 группа	C	Hb (г/л)	94,9±5,7	113,5±6,3	0,009
	D		98,4±7,0	99,4±6,8	0,5
	C	ЭПО-β (МЕ/нед)	7428,5±1452,5	4285,7±1325,9	0,001
	D		7111,2±1242,9	7233,3±1414,2	0,7

цита у больных СД1 на стадии ТПН. Необходимо отметить, что единого мнения на патогенез данного состояния и взаимодействия гормонов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси до сих пор не существует.

Динамика уровня общего тестостерона в крови в период диализа

При проведении гемодиализа проводилось измерение уровня ОТ в процессе процедуры. При этом выявлено отсутствие значимых различий уровня ОТ в различные периоды диализа ($p>0,05$). Сравнительный анализ уровня ОТ до диализа, через два часа после начала процедуры и после окончания диализа позволяет сделать вывод об отсутствии краткосрочного влияния процедуры гемодиализа на уровень ОТ в крови (рис. 5).

Результаты стимуляционных проб с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ)

С целью изучения резервных возможностей тестикул и определения характера гипогонадизма (первичный или вторичный) проведены пробы с ХГЧ у десяти пациентов. ХГЧ вводился однократно в дозе 3000 Ед, в/м. Повторно уровень тестостерона оценивался через 48 часов после инъекции. В результате отмечено достоверное увеличение уровня ОТ в группе 1, в группе 2 достоверного увеличения уровня ОТ получено не было.

Динамика введенного (экзогенного) тестостерона

Для подбора схемы терапии препаратом тестостерона и определения взаимодействия гормонов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси было выполнено одновременное ис-

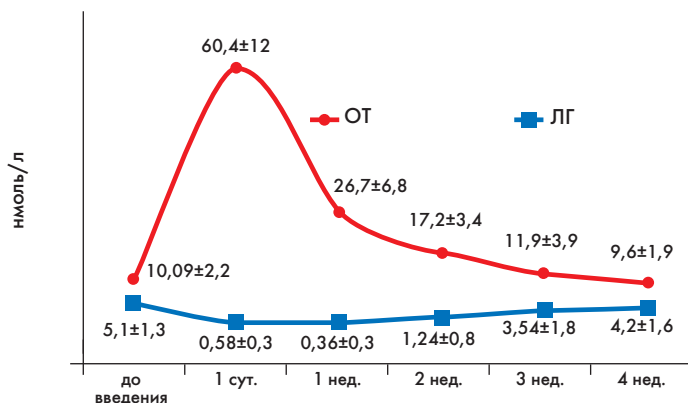


Рис. 6. Динамика уровня ОТ и ЛГ в крови после введения препарата тестостерона (смесь эфиров) у мужчин с СД1 на ПГД (n=43)

Таблица 4

Исследование клинической эффективности терапии препаратом ТСЭ по опроснику AMS в группах 1 и 2 в зависимости от вида терапии				
Группы		Сумма баллов (мин/макс) до лечения	Сумма баллов (мин/макс) через шесть месяцев	p-динамика (W-C)
Группа 1 n=20	A n=14	41,07±9,07 (29/56)	38,4±6,2 (30/51)	0,15
	B n=6	42,6±11,6 (32/61)	38,0±2,09 (35/41)	0,34
P (A и B)	---	0,83	0,93	---
Группа 2 n=23	C n=14	53,8±5,2 (45/64)	52,8±5,1 (47/67)	0,9
	D n=9	58,5±3,8 (52/64)	54,3±4,3 (48/61)	0,07
P (C и D)	---	0,26	0,63	---

следование уровня ОТ и ЛГ в сыворотке крови (рис. 6). Анализ крови выполнялся до введения препарата, через 24 часа, через одну, две, три и четыре недели после введения препарата. При повышении уровня тестостерона в крови определяется снижение уровня ЛГ по принципу отрицательной обратной связи. Динамика уровня препарата в крови у пациентов в исследуемой группе соответствует динамике уровня препарата у мужчин в общей популяции [17]. В результате можно сделать вывод, что программный гемодиализ не оказывает среднесрочного влияния на уровень тестостерона в крови.

Влияние терапии андрогенами на компенсацию СД

Всем мужчинам было выполнено исследование уровня HbA_{1c} до и через 6 месяцев терапии ТСЭ. При исследовании корреляционной зависимости уровня HbA_{1c} от уровня ОТ достоверных данных получено не было. Исследование влияния терапии андрогенами на углеводный обмен показало, что уровень HbA_{1c} до и через 6 месяцев после назначения препарата ТСЭ достоверно не изменился как в группах лечения, так и в группах контроля ($p>0,05$).

Исследование влияния терапии препаратом ТСЭ на уровень гемоглобина и потребность в эритропоэтине (ЭПО)

Одной из важных причин смертности пациентов на ПГД является анемия. В 90% случаев у пациентов перед началом ЗПТ уровень гемоглобина составляет менее 90 г/л [18]. Известно, что смертность пациентов на диализе при Hb<80 г/л в два раза выше, чем при Hb 100 – 110 г/л. Анемия является важным фактором, влияющим на выживаемость больных [2, 4, 19].

Все пациенты получали препарат железа (Венофер 100 мг – 5,0 мл, в/в) и препарат эритропоэтина (эпоэтин-β (ЭПО-β)) в индивидуальных дозах, соответствующих уровню гемоглобина. Уровни ферритина и трансферрина были в пределах рекомендуемых значений для пациентов с ТПН.

При разделении группы 1 и 2 по признаку использования препарата (табл. 3) в группе 1, вне зависимости от вида терапии, данных об увеличении уровня гемоглобина получено не было; в группе 2 получено достоверное увеличение уровня гемоглобина на 16,2% ($p=0,01$) у пациентов, которые получали комбинированную терапию ЭПО и ТСЭ (подгруппа С).

При разделении группы 1 и 2 по признаку выбора вида терапии получено достоверное уменьшение дозы ЭПО в неделю в подгруппах А и С (комбинированная терапия) на 32,1% ($p=0,007$) и 41,1% ($p=0,001$) соответственно. В группах, получающих монотерапию ЭПО, достоверного изменения дозы ЭПО в неделю не отмечалось (табл. 3).



Рис. 7. Оценка выраженности андрогенного дефицита в группах 1 и 2 (по опроснику AMS)

При исследовании корреляционной зависимости уровня гемоглобина от уровня ОТ в общей группе была получена достоверная связь ($r=0,95$; $p=0,03$).

Исследование клинической эффективности терапии препаратом ТСЭ по опроснику AMS

Клинические проявления андрогенной недостаточности, а также эффективность проводимой терапии оценивалась путем опроса пациентов и при помощи международной стандартизированной анкеты AMS (Aging Male Symptom). Все пациенты были анкетированы до и через шесть месяцев после начала терапии.

При оценке выраженности симптоматики в общей группе выявлено преобладание ответов, соответствующих «резко выраженной» симптоматике (60,5%). При этом сумма баллов, соответствующих «невыраженным» изменениям или их «отсутствию», не определялась в общей группе, вне зависимости от уровня тестостерона в крови.

В группе 2 тяжесть симптомов (по сумме баллов) была не только сильнее, но не отмечалось случаев «слабовыраженной»

симптоматики в отличие от группы 1 (рис. 7). При этом выраженность симптомов наглядно прогрессировала с возрастом.

При разделении группы 1 и 2 в зависимости от вида терапии (табл. 4) достоверных изменений выраженности симптоматики в процессе исследования по опроснику AMS не получено.

У большинства мужчин группы 1 (95%) уровень ОТ до начала терапии препаратом ТСЭ был в пределах нормальных значений, однако при оценке выраженности андрогенного дефицита по опроснику AMS получены данные имеющегося андрогенного дефицита средней степени выраженности. В процессе терапии препаратом ТСЭ в группах 1 и 2 уровень ОТ поддерживался выше нижней границы нормальных значений. При этом степень выраженности симптомов (сумма баллов опросника AMS) не изменилась.

Тяжесть общего состояния больных СД на терминальной стадии ХПН резко выражена и влияет на ответы в каждом разделе опросника AMS (соматический, психологический, сексуальный). При достоверно различном среднем уровне ОТ в обеих группах имеется значительная степень снижения сексуальной функции при тестировании. В связи с этим мы считаем данную методику некорректной, а оценку результатов теста приближенной.

Исследование безопасности терапии тестостероном в отношении риска развития рака предстательной железы

Всем пациентам до начала исследования, а также через три и шесть месяцев выполнено пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, определение ПСА; данных, характерных для онкологического процесса, получено не было.

Заключение

Таким образом, андрогенный дефицит у мужчин, получающих лечение ПГД, является широко распространенным состоянием. Более выраженное влияние терапии препаратом тестостерона получено в старшей возрастной группе с лабораторно подтвержденным андрогенным дефицитом. В настоящее время разрабатываются новые методы коррекции андрогенного дефицита у мужчин с СД и ТПН. При этом подлежит исследованию вопрос: влияет ли гормональная терапия препаратами тестостерона на продолжительность жизни мужчин с СД1, получающих лечение ПГД?

Литература

1. U.S. Renal Data System: Annual Data Report. Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – 2003.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998 – 2005 гг. // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 7, №1. – С. 6–8.
3. Гончаров Н.П., Кацыя Г.В., Калинин С.Ю., Тодуа Т.Н., Малышева Н.М. Метаболизм андрогенов у мужчин, больных сахарным диабетом 1 типа // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, №4. С. 23–26.
4. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. Методическое пособие. – 2000. – 104 с.
5. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М., 1998. – 672 с.
6. Abero K., Jangula J., Jain S. et al. Aluminium uptake and toxicity in cultured mouse hepatocytes // J. Am. Soc. Nephrol. – 1990. – Vol. 11. – P. 1229–1304.
7. Bhasin S., et al: Effects of an oral androgen on muscle and metabolism in older, community-dwelling men // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – 284. – Vol. 284, Issue 1. – P. E120–E128.
8. Gascón A., Belvis J.J., Berisa F., et al. Nandrolone decanoate is a good alternative for the treatment of anemia in elderly male patients on hemodialysis // Ger. Nephrol. Urol. – 1999. – 9. – P. 67–72.
9. Navarro J.F., Mora C. Effect of androgens on anemia and malnutrition in renal failure: implications for patients on peritoneal dialysis // Perit. Dial. Int. – 2001. – 21. – P. 14–24.
10. Гончаров Н.П., Кацыя Г.В., Калинин С.Ю., Тодуа Т.Н. и др. Современные подходы к оценке андрогенной функции у мужчин на модели сахарного диабета 1 и 2 типа: значение биологически доступного, свободного и общего тестостерона // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – №2. – С. 53–57.
11. Everaerd W. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response // Nephrology Dialysis Transplantation. – 1997. – 12. – P. 2645–2663.
12. Horl W.H. Non-erythropoietin-based anaemia management in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – 17 Suppl. 11. – P. 35–38.
13. Morales A., Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male // Aging Male. – 2002. – 5. – P. 74–86.
14. Navarro J.F., Mora C. Androgen therapy for anemia in elderly uremic patients // Int. Urol. Nephrol. – 2001. – 32. – P. 549–557.
15. Teruel J.L., Marcén R., Navarro J. et al. Androgen versus erythropoietin for the treatment of anemia in hemodialysis patients: a prospective study // J. Am. Soc. Nephrol. – 1996. – 7. – P. 140–144.

16. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., Pearson J., Blackman M.R. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Feb.; 86(2). – P. 724–731.
17. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство по эндокринологии, Т. XII /Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва. – 2006. – 584 с.
18. Handelsman D.J., Dong Q. 1993 Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure //Endocrinol. Metab. North. Am. 22. – P. 145–159.
19. Шестакова М.В., Лепетухин А.Е., Кварацхелия М.В. Рожинская Л.Я., Андрусов А.М., Кирхман В.В. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе: Методические указания /Под ред. И.И. Дедова, Н.А.Томиловой. – М., 2004. – 62 с.

Лепетухин Александр Евгеньевич

к.м.н., врач-уролог отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: alex5251@yandex.ru

Гончаров Николай Петрович

д.м.н., профессор, зав. лабораторией биохимической эндокринологии и гормонального анализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Мордик Анатолий Иванович

к.м.н., главный врач, зам. директора, Центр экстракорпоральной терапии, Москва

Бискаева Наталья Юрьевна

врач-нефролог, Центр экстракорпоральной терапии, Москва