

На правах рукописи

ЧЕРНОВА МАРИЯ ОЛЕГОВНА

**МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У
МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2024 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
Роживанов Роман Викторович,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Дудинская Екатерина Наильевна,
доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных,
метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического
научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

Павлова Зухра Шарпудиновна,
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела возраст-
ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного
центра Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования "Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 года, в ____ часов на
заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул.
Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России и на сайте www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и синдром гипогонадизма у мужчин нередко сосуществуют и взаимно отягощают друг друга (Agarwal P.K. et al., 2017; Shu-ying Li et al., 2020). По данным зарубежных исследователей распространенность гипогонадизма у мужчин с СД2 составляет 30-50%, в то время как у мужчин такой же возрастной группы, но без нарушений жирового и углеводного обмена 2,1-5,7% (Beatrice A. et al., 2014; P. Dandona et al., 2020). По данным исследования российской популяции мужчин с СД2, проводимого в 2017-2018 г., распространенность гипогонадизма составила порядка 33,7% (Мельниченко Г.А. и соавт., 2019).

Тестостерон играет важную роль в регуляции жирового и углеводного обмена (P. Dandona et al., 2020; Дедов И. И. и соавт., 2017), а компоненты метаболического синдрома в свою очередь влияют на гипоталамо-гипофизарно-гонадную функцию (Савельева Л.В. и соавт., 2009; Gouda S.I. et al., 2022). Гипогонадизм, который развивается на фоне метаболических нарушений, является потенциально обратимым (Grossmann, M. et al., 2017; Дедов И. И. и соавт., 2016). Следовательно, вопрос о необходимости назначения тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) остается открытым. Возможно, для устранения гипогонадизма было бы достаточным улучшение углеводного обмена. С другой стороны, известно, что терапия препаратами тестостерона улучшает метаболический профиль пациентов с СД2 (Shu-ying Li et al., 2020). Таким образом, для разработки персонализированного подхода к ведению данной категории пациентов является актуальным изучение и сравнение преимуществ и недостатков двух разных подходов к лечению мужчин с СД2 и гипогонадизмом: подхода с изначальным улучшением углеводного обмена, дальнейшей оценкой андрогенного статуса и назначением тестостерона при персистенции гипогонадизма или одновременном назначении препарата тестостерона вместе с коррекцией сахароснижающей терапии (ССТ) и образа жизни.

Цель исследования

Изучить андрогенный статус мужчин при СД2, динамику его показателей, а также гликемического контроля при применении ТЗТ гипогонадизма в сравнении с коррекцией метаболических нарушений без использования андрогенов.

Задачи исследования

1. Оценить частоту синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 с использованием высокоточной методики диагностики – высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).
2. Выявить ассоциации между гипогонадизмом и клиническими характеристиками СД2.
3. Изучить особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом методом ВЭЖХ-МС/МС.

4. Оценить влияние на гликемический контроль и качество жизни мужчин с СД2 терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона в сочетании с ССТ по сравнению с отсутствием изучаемого вмешательства – использованием ССТ без применения андрогенной терапии.

Научная новизна исследования

Впервые в российской популяции на репрезентативной выборке пациентов оценена частота синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 высокоточным методом ВЭЖХ-МС/МС. Охарактеризован стероидогенез у лиц с гипогонадизмом.

Впервые в России на выборке пациентов достаточной мощности проведено проспективное сравнительное исследование влияния на качество жизни и гликемический контроль при СД2 ТЗТ гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона в сочетании с ССТ по сравнению с использованием ССТ без применения андрогенной терапии.

Установлены клинические характеристики мужчин, при наличии которых восстановление нормальной выработки тестостерона при гипогонадизме и СД2 возможно без андрогенной терапии.

Практическая значимость

Установлено, что частота синдрома гипогонадизма у мужчин СД2, оцененная высокоточным методом тандемной масс-спектрометрии, составляет 70,3% (95%ДИ 66,1-74,3), что позволяет рекомендовать проведение скрининга синдрома гипогонадизма мужчинам с СД2 с использованием ВЭЖХ-МС/МС.

Продемонстрированы преимущества применения тандемной масс-спектрометрии в качестве оптимального метода диагностики гипогонадизма у мужчин в неоднозначных ситуациях «серой зоны» тестостерона, оцененного иммунными методиками.

Выявлено, что для стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом и СД2 характерно снижение уровня предшественников тестостерона, главным образом 17-гидроксипрогестерона, при отсутствии влияния на минерало- и глюкокортикоидные звенья.

Установлено, что ТЗТ гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона в течение 12 мес. оказывает статистически значимое положительное влияние на гликемический контроль, жировую массу тела и качество жизни мужчин с СД2 без негативного влияния на предстательную, грудные железы и гемопоэз, что позволяет рекомендовать ее не только как средство половой реабилитации, но и как метод дополнительной коррекции метаболических нарушений при гипогонадизме на фоне СД2.

Выявлено, что восстановление нормальной выработки тестостерона у мужчин с СД2 и гипогонадизмом возможно в 20,4% (95%ДИ 14,1-28,0) случаев при длительности СД2 не более 6 (95%ДИ 3,8-6,5) лет, достижении значимого снижения массы тела и оптимального гликемического контроля. Это позволяет персонализировать подходы к лечению и рекомендовать комплаентным пациентам коррекцию ССТ и образа жизни без назначения

андрогенной терапии с контролем уровня тестостерона через 6 мес. и дальнейшим принятием решения о необходимости ТЗТ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ литературных данных по теме диссертации, разработан дизайн научно-исследовательского проекта. Автор принимал непосредственное участие в наборе пациентов на скрининговом и проспективном этапах проекта, проведении их обследования, назначении и коррекции терапии, динамическом наблюдении, подготовке публикаций и докладов по теме работы, апробации результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка данных и интерпретация результатов выполнена лично автором.

Положения, выносимые на защиту

1. Синдром гипогонадизма распространен у мужчин с СД2 и ассоциирован с неудовлетворительным гликемическим контролем, ожирением и гипертриглицеридемией.

2. ВЭЖХ-МС/МС является оптимальным методом верификации гипогонадизма в ситуациях «серой зоны» тестостерона, определенного иммунными методиками, а также позволяет оценивать стероидный профиль.

3. ТЗТ трансдермальным препаратом тестостерона оказывает статистически значимое положительное влияние на гликемический контроль, жировую массу тела и качество жизни мужчин, не оказывая негативного влияния на предстательную, грудные железы и гемопоэз.

4. Восстановление нормальной выработки тестостерона на фоне ССТ и коррекции образа возможно и ассоциировано с малой длительностью СД2, значимым снижением жировой массы тела и достижением оптимального гликемического контроля независимо от схемы ССТ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основные результаты диссертации доложены на следующих конференциях:

- Конференция по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», 07-08 сентября 2022 г., Москва, Россия.
- X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 23-26 мая 2023 г., Москва, Россия.
- VIII Всероссийская конференция с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», 28-29 октября 2023 г., Москва, Россия.

Апробация диссертационной работы состоялась на Межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (11 марта 2024 года, Москва, РФ).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, приложения, списка литературы. Библиография включает 246 источников литературы (25 отечественных и 221 зарубежных). Диссертация содержит 15 таблиц и 4 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Дизайн исследования

В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ в период с октября 2021 года по январь 2023 года. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа соответствует требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики (протокол №21 от 13.10.2021г. (ЛЭК ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ)). Конфликт интересов отсутствует.

Так как формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, степень выраженности изучаемых параметров в общей популяции может отличаться.

Исследование проводилось в 2 этапа:

Этап 1.

В рамках 1 этапа исследования исходно было проведено сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование мужчин с СД2 с целью оценки частоты синдрома гипогонадизма и его отягощающих факторов у мужчин с СД2.

Объем выборки предварительно не рассчитывался, планировался максимальный охват обследованием мужчин с СД2. Включались все пациенты, соответствующие критериям включения и невключения. Итого было включено 505 мужчин. Данные собирались однократно.

Критерии включения: мужской пол, возраст 40-65 лет, установленный диагноз СД2.

Критерии невключения: нарушения пола и развития; отсутствие яичка, крипторхизм, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в момент исследования или в анамнезе; алкоголизм, наркомания.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, частичное выполнение программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались). Клиническая характеристика выборки пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика выборки пациентов с СД2, включенных в 1-й этап исследования (n=505)

Показатель	Значение
Общий тестостерон, нмоль/л	10,0 [7,4; 12,9]
Возраст, лет	58 [52; 62]
Длительность СД2, лет	11 [6; 16]
ИМТ, кг/м²	31,8 [28,4; 35,9]
НbA1c, %	8,6 [7,3; 10,2]
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,7; 5,6]
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0; 3,6]
ЛПВП, ммоль/л	0,99 [0,86; 1,13]
Триглицериды, ммоль/л	1,87 [1,30; 2,71]
Прием статинов, %	237 (47,0%)
Сахароснижающая терапия, %	
Метформин	305 (60,4%)
иДПП4	105 (20,8%)
иНГЛТ2	125 (24,8%)
арГПП1	42 (8,3%)
СМ	143 (28,3%)
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	55 (10,9%)
Базис-болюсная инсулинотерапия	153 (30,3%)
Инсулинотерапия (всего)	208 (41,2%)
Осложнения СД2, %	
Ретинопатия	206 (40,8%)
Нефропатия	133 (26,3%)
Полинейропатия	325 (64,4%)
ИБС	128 (25,4%)
ОИМ в анамнезе	28 (5,5%)
ОНМК в анамнезе	8 (1,6%)
СДС (все формы)	152 (30,1%)
Осложнения не выявлены	79 (15,6%)

Примечания: Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. ИМТ – индекс массы тела, НbA1c – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 - агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, СМ – препараты сульфонилмочевины, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СДС – синдром диабетической стопы.

Этап 2

В рамках 2 этапа исследования было проведено проспективное, сравнительное (в сравнении с отсутствием изучаемого вмешательства) исследование с целью оценки влияния терапии препаратом трансдермального тестостерона на гликемический контроль и качество жизни у мужчин с гипогонадизмом и СД2. Распределение пациентов по группам проводилось методом подбора пар по критериям: уровень НbA1c с допустимой разницей $\pm 0,5\%$, окружность талии (ОТ) с допустимой разницей ± 2 см., вид ССТ - идентичные группы сахароснижающих препаратов. Таким образом, была

сформирована 1я группа исследования – мужчины, получающие как ССТ, так и препарат трансдермального тестостерона, и 2я группа исследования – пациенты, получающие только ССТ.

Критерии включения: мужской пол, возраст 40-65 лет, установленные диагнозы СД2 и гипогонадизма.

Критерии не включения: гипергонадотропный или гипогонадотропный типы гипогонадизма, патогенез которых не связан с СД2; отягощенный андрологический анамнез; прием препаратов, влияющий на выработку тестостерона; алкоголизм или наркомания; противопоказания к назначению препарата трансдермального тестостерона; инсулинотерапия.

Критерии исключения: нарушения протокола исследования, отказ от участия в исследовании, развитие противопоказаний к продолжению терапии препаратом тестостерона, необходимость инсулинотерапии. Клиническая характеристика выборки пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика выборки пациентов с СД2 и гипогонадизмом, включенных в 2-й этап исследования (n=300)

Показатель	Значение
Возраст, лет	55 [49; 61]
Длительность СД2, лет	10 [6; 15]
ИМТ, кг/м ²	34,2 [30,4; 39,1]
ОТ, см	116,0 [108,0; 129,5]
ЛГ, ЕД/л	3,655 [2,725; 4,760]
Тестостерон, нмоль/л	7,81 [6,08; 9,58]
НbA1c, %	8,49 [7,5; 9,5]
Балл AMS	37 [33; 41]
ПСА, нг/мл	0,541 [0,361; 0,792]
Объем простаты, мл	28,0 [24,0; 31,3]
Гематокрит, %	44,8 [42,3; 47,5]
Гемоглобин, г/л	147 [138; 157]
<i>Сахароснижающая терапия, %</i>	
Метформин	218 (72,7%)
СМ	72 (24,0%)
иДПП4	69 (23,0%)
иНГЛТ2	155 (51,7%)
арГПП1	105 (35,0%)
<i>Осложнения СД2, %</i>	
Ретинопатия	92 (30,7%)
Нефропатия	52 (17,3%)
Нейропатия	197 (65,7%)
ИБС	61 (20,3%)
ОИМ	35 (11,7%)
Атеросклероз БЦА	114 (38,0%)
ОНМК	16 (5,3%)
Атеросклероз АНК	115 (38,3%)
СДС	67 (22,3%)

Примечание: Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ

интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. ЛГ – лютеинизирующий гормон, AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита, ПСА - простатический специфический антиген, БЦА – брахиоцефальные артерии, АНК – артерии нижних конечностей.

Дополнительно во 2й группе проводилось ретроспективное исследование пациентов в зависимости от устранения или персистенции гипогонадизма с целью выявления факторов, влияющих на восстановление эндогенной продукции тестостерона.

Исследование завершили 147 пациентов из 1й группы (3 выбыло в связи с нежелательными явлениями) и 142 мужчины из 2й группы (8 выбыло по причинам, связанным с невозможностью дальнейшего участия в исследовании, нарушением протокола, необходимостью инициации инсулинотерапии).

Все пациенты были обследованы по стандартной единой схеме, включающей сбор жалоб с заполнением опросника симптомов андрогенного дефицита AMS, данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое обследование, включающее оценку состояния половых и грудных желез. Регистрировались следующие результаты обследования: рост, вес, ИМТ, ОТ, HbA1c, общий тестостерон (oT), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), свободный тестостерон (свТ), показатели стероидного профиля, показатели липидного спектра крови, ЛГ, гематокрит, гемоглобин, общий ПСА, объем предстательной железы. Ультразвуковое исследование предстательной железы проводилось на аппарате Pro Focus 2202 (В-К Medical ApS, Denmark). Определение oT, кортизола, кортизона, 21-деоксикортизола, 11-деоксикортизола, альдостерона, кортикостерона, 11-деоксикортикостерона, прегненолона, прогестерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона выполнялось с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС на хроматографе Waters I-Class и масс-спектрометре Waters Xevo TQ-XS (Waters Corp., Milford, USA). Определение ЛГ, ГСПГ и oT (при сравнении методов ВЭЖХ-МС/МС и иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА)) выполнялось методом ИХЛА на автоматическом анализаторе Vitros ECi 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics). Определение уровня HbA1c выполнялось методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на автоматическом анализатора BIO-RAD D10. Определение концентрации биохимических показателей сыворотки крови – холестерина (ХС), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (ТГ) - выполнялось методом фотометрии на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott). Определение уровня общего ПСА выполнялось методом ИХЛА на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott). Общеклинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония). Уровень свТ определялся расчетным методом с использованием программы-калькулятора <https://www.issam.ch/freetesto.htm>

На момент включения пациентов в проспективное исследование была проведена коррекция ССТ и образа жизни. Пациентам 1й группы назначался трансдермальный препарат тестостерона Андрогель (Безен Хелскеа РУС

(Besins Healthcare RUS)). Оценка адекватности дозы препарата проводилась путем определения уровня αT в крови в утреннее время натощак в интервале от 2 до 4 часов с момента нанесения препарата на кожу живота. Длительность вмешательства составила 12 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc., США, версия 13.0). Сравнение групп осуществлялось непараметрическими методами. Анализ корреляции осуществлялся методом Спирмена. Расчет доверительного интервала для долей проводился методом Клоппера-Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений проводился перерасчет критерия значимости с применением поправки Бонферрони. При анализе операционных характеристик отрезной точки определялись диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех включенных в исследование пациентов ($n=505$) наблюдались различные симптомы, которые потенциально могли являться клиническими проявлениями синдрома гипогонадизма. Учитывая, что основным методом лабораторного определения тестостерона в сыворотке крови в рутинной клинической практике являются иммунные методики, в частности ИХЛА, а у 38 наших пациентов имелись результаты определения тестостерона именно этим методом, проведено сравнение итоговой интерпретации тестов ИХЛА и ВЭЖХ-МС/МС по подтверждению или опровержению наличия гипогонадизма. По числовому результату методы оказались сопоставимыми - уровень тестостерона составил $10,5 [7,6; 12,6]$ нмоль/л и $10,9 [8,0; 13,1]$ нмоль/л при ВЭЖХ-МС/МС и ИХЛА, соответственно ($r=0,989$, $p < 0,001$), рисунок 1.

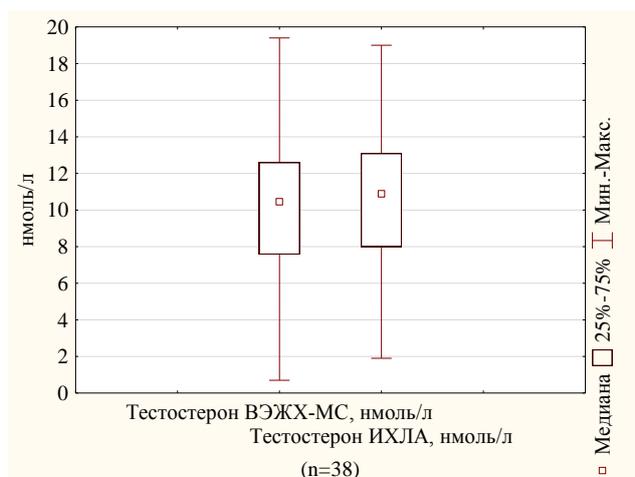


Рисунок 1. Уровни тестостерона, определенного методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС/МС.

При определении уровня тестостерона методом ВЭЖХ-МС/МС отмечались более низкие значения в сравнении с ИХЛА с медианой разности 0,5 [0,2; 0,7] нмоль/л и медианой отношения разности тестостерона, измеренного методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС/МС, к тестостерону, измеренному методом ИХЛА, 4,6 [1,8; 6,1] %, рисунок 2.

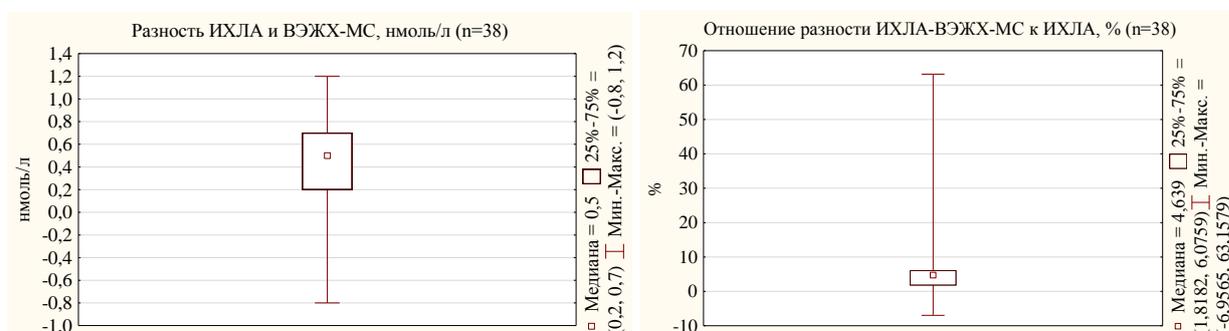


Рисунок 2. Разница в уровнях тестостерона, определенного методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС/МС.

У мужчин с уровнем тестостерона ниже 8 нмоль/л и выше 12 нмоль/л существенных различий в интерпретации применяемых методов не было, 39,5% (n=15) пациентов имели уровень тестостерона в «серой зоне» – в диапазоне 8-12 нмоль/л (метод ИХЛА), рисунок 3.

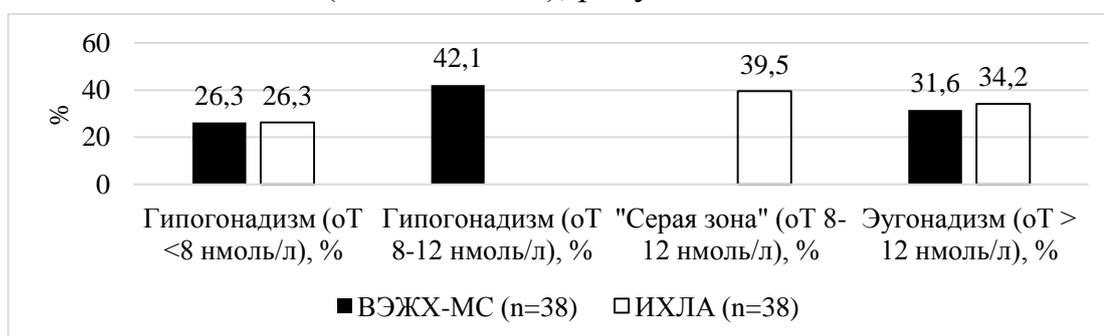


Рисунок 3. Сравнение результатов, полученных разными лабораторными методами

Выявление уровня оТ в «серой зоне» ИХЛА, по данным клинических рекомендаций, требует оценки ГСПГ и расчета свТ. Гипогонадизм был подтвержден у 93,3% (n=14) пациентов «серой зоны» ИХЛА этим методом и у 86,3% (n=13) методом тандемной масс-спектрометрии, рисунок 4.



Рисунок 4. Верификация гипогонадизма у пациентов с «серой зоной» ИХЛА

Таким образом, результаты оказались сопоставимы, но при этом метод ВЭЖХ-МС/МС не требовал выполнения дополнительного диагностического этапа, что является его очевидным преимуществом.

В целом по выборке лабораторно подтвержденный методом ВЭЖХ-МС/МС синдром гипогонадизма был выявлен у 355 мужчин, его частота составила 70,3% (95% ДИ 66,1-74,3). При сравнении пациентов с наличием гипогонадизма и без такового были выявлены статистически значимые различия в ряде показателей, таблица 3.

Таблица 3. Сравнение пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм (n=355)	Гипогонадизма нет (n=150)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	8,5 [6,7; 10,2]	15,0 [13,2; 17,7]	<0,001*
Возраст, лет	58 [51; 62]	59 [53; 62]	0,316*
Длительность СД2, лет	11 [6; 17]	11 [6; 16]	0,674*
ИМТ, кг/м2	33,0 [29,0; 37,4]	30,4 [27,3; 33,3]	<0,001*
НьА1с, %	8,7 [7,5; 10,3]	8,1 [6,7; 9,5]	0,002*
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,7; 5,7]	4,5 [3,8; 5,4]	0,458*
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0; 3,7]	2,7 [2,1; 3,5]	0,866*
ЛПВП, ммоль/л	0,97 [0,84; 1,11]	1,03 [0,90; 1,17]	0,006*
Триглицериды, ммоль/л	2,01 [1,35; 2,94]	1,67 [1,17; 2,33]	<0,001*
Прием статинов, %	170 (47,9%)	66 (44,0%)	0,542**
Сахароснижающая терапия, %			
Метформин	228 (64,2%)	77 (51,3%)	0,009**
иДПП4	64 (18,0%)	41 (27,3%)	0,026**
иНГЛТ2	90 (25,4%)	35 (23,3%)	0,713**
арГПП1	32 (9,0%)	10 (6,7%)	0,486**
СМ	105 (29,6%)	38 (25,3%)	0,390**
Инсулинотерапия	143 (40,3%)	65 (43,3%)	0,591**
Осложнения СД2, %			
Ретинопатия	137 (38,6%)	69 (46,0%)	0,147**
Нефропатия	90 (25,4%)	43 (28,7%)	0,508**
Полинейропатия	226 (63,7%)	99 (66,0%)	0,689**
ИБС	94 (26,5%)	34 (22,7%)	0,431**
ОИМ в анамнезе	20 (5,6%)	8 (5,3%)	0,938**
ОНМК в анамнезе	7 (2,0%)	1 (0,7%)	0,494**
СДС (все формы)	117 (33,0%)	35 (23,3%)	0,041**

Примечания: * U-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса; Me [25%; 75%] - количественные данные, качественные - в виде процентов. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,00192$.

Пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение и более высокие уровни ТГ, а также статистическую тенденцию к худшей компенсации углеводного обмена по сравнению с мужчинами без гипогонадизма. С целью нивелирования влияния фактора ожирения на полученные данные из выборки были исключены пациенты с

ожирением и анализ был проведен повторно (n=174). В результате чего был выявлен статистически значимо больший уровень HbA1c у мужчин с гипогонадизмом (n=103) по сравнению с лицами с нормальным уровнем тестостерона (n=71) (9,1 [7,9; 10,5] и 8,0 [6,7; 9,5] %, соответственно, p=0,001). Таким образом, установлена ассоциация между дефицитом тестостерона и избыточной жировой тканью, дислипидемией и неудовлетворительным гликемическим контролем у мужчин с СД2.

У 347 мужчин из 1-го этапа исследования была проведена оценка стероидного профиля с определением 14 стероидных гормонов и их предшественников. При сравнении стероидного профиля пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма отмечались статистически значимо более низкие показатели предшественника андрогенов 17-гидроксипрогестерона и статистическая тенденция к снижению 17-гидроксипрегненолона у мужчин в группе гипогонадизма, таблица 4.

Таблица 4. Сравнение стероидного профиля пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм есть (n=241)	Гипогонадизма нет (n=106)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	8,6 [6,8; 10,6]	15,0 [13,3; 17,7]	<0,001*
Кортизол, нмоль/л	335 [260; 431]	324 [260; 400]	0,386*
Кортизон, нмоль/л	50,0 [41,7; 58,0]	52,1 [44,5; 59,7]	0,214*
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,03 [0,01; 0,10]	0,03 [0,01; 0,10]	0,503*
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,75 [0,49; 1,30]	0,76 [0,44; 1,29]	0,819*
Альдостерон, пмоль/л	180 [110; 292]	166 [100; 258]	0,269*
Кортикостерон, нмоль/л	4,7 [2,8; 8,0]	5,1 [3,1; 8,5]	0,427*
11-деоксикортикостерон, нмоль/л	0,05 [0,01; 0,10]	0,07 [0,03; 0,11]	0,015*
Прегненолон, нмоль/л	1,45 [0,98; 2,17]	1,71 [1,20; 2,33]	0,018*
Прогестерон, нмоль/л	<0,10 [<0,10; 0,10]	0,10 [<0,10; 0,13]	0,019*
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	1,87 [1,20; 2,99]	2,19 [1,50; 3,80]	0,004*
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	1,20 [0,90; 1,67]	1,74 [1,33; 2,40]	<0,001*
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	5,0 [2,9; 7,6]	5,6 [3,2; 8,4]	0,146*
Андростендион, нмоль/л	2,34 [1,79; 2,97]	2,60 [1,93; 3,41]	0,008*

Примечания: * U-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса; Me [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p <0,00357

С целью оценки ассоциации между снижением уровня тестостерона и выработкой других стероидов у мужчин с гипогонадизмом (n=241) выполнен попарный корреляционный анализ. Выявлена положительная статистически

значимая корреляция между общим тестостероном и 17-гидроксипрогестероном ($r=0,406$; $p=5,2 \cdot 10^{-11}$). Кроме того, 17-гидроксипрогестерон хоть и в меньшей силе, но положительно коррелировал с другим андрогеном – андростендионом ($r=0,328$; $p=1,9 \cdot 10^{-7}$). Возможно, 17-гидроксипрогестерон может является маркером тестикулярного стероидогенеза.

Исходные данные обследования пациентов проспективного этапа исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5. Исходные характеристики завершивших исследование пациентов (n=289)

Показатель	1я группа (n=147)	2я группа (n=142)	p
Возраст, лет	55 [48; 61]	56 [49; 62]	0,326*
Длительность СД2, лет	10 [5; 15]	11 [7; 17]	0,056*
ИМТ, кг/м ²	34,1 [30,5; 38,8]	34,2 [30; 39]	0,857*
ОТ, см	116 [108; 130]	116 [107; 126]	0,660*
ЛГ, ЕД/л	3,61 [2,72; 4,93]	3,735 [2,76; 4,7]	0,879*
Тестостерон, нмоль/л	7,54 [6,03; 9,06]	8,065 [6,21; 9,64]	0,089*
НbA1c, %	8,4 [7,5; 9,4]	8,44 [7,3; 9,6]	0,670*
Балл AMS	38 [33; 41]	36 [33; 40]	0,285*
ПСА, нг/мл	0,549 [0,362; 0,868]	0,551 [0,365; 0,761]	0,585*
Объем простаты, мл	27 [23; 32]	29 [25; 31]	0,451*
Гематокрит, %	45 [42,8; 47,8]	44,5 [41,5; 47,3]	0,268*
Гемоглобин, г/л	148 [140; 159]	146 [136; 154]	0,056*
Сахароснижающая терапия, % **			
Метформин	109 (74,1%)	102 (71,8%)	0,756**
СМ	41 (27,9%)	31 (21,8%)	0,292**
иДПП4	34 (23,1%)	33 (23,2%)	0,907**
иНГЛТ2	75 (51,0%)	76 (53,5%)	0,758**
арГПП1	56 (38,1%)	45 (31,7%)	0,309**
Осложнения СД2, %**			
Ретинопатия	40 (27,2%)	51 (35,9%)	0,143**
Нефропатия	20 (13,6%)	32 (22,5%)	0,068**
Нейропатия	98 (66,7%)	93 (65,5%)	0,931**
ИБС	26 (17,7%)	32 (22,5%)	0,378**
ОИМ	17 (11,6%)	18 (12,7%)	0,913**
Атеросклероз БЦА	57 (38,8%)	56 (39,4%)	0,996**
ОНМК	10 (6,8%)	6 (4,2%)	0,484**
Атеросклероз АНК	56 (38,1%)	57 (40,1%)	0,814**
СДС	32 (21,8%)	34 (23,9%)	0,764**

Примечание: *U-критерий Манна-Уитни, ** χ^2 с поправкой Йетса/двусторонний критерий Фишера (в зависимости от частоты признака). Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов.

Результаты обследования пациентов в динамике представлены в таблице 6.

Таблица 6. Данные обследования пациентов в динамике

Показатель	1я группа (n=147)	2я группа (через 6 мес. n=147; через 12 мес. n=142)	p**
ИМТ - 6мес., кг/м ²	33,1 [29,4; 37,8]	34 [30,3; 39,2]	0,229
p (ИМТ 0-6мес)	<0,001*	<0,001*	
ИМТ - 12мес., кг/м ²	32,8 [29,4; 37,8]	33,75 [29,9; 38,2]	0,408
p (ИМТ 0-12мес)	<0,001*	<0,001*	
ОТ - 6мес., см	113 [106; 125]	115 [106; 128]	0,429
p (ОТ 0-6мес)	<0,001*	<0,001*	
ОТ - 12мес., см	111 [104; 123]	114 [105; 125]	0,502
p (ОТ 0-12мес)	<0,001*	<0,001*	
Тестостерон - 6 мес., нмоль/л	16,7 [14,0; 19,86]	8,15 [6,85; 10,5]	<0,001
p (Тестостерон 0-6 мес)	<0,001*	0,004*	
Тестостерон - 12мес., нмоль/л	16,32 [14,1; 18,0]	8,58 [6,87; 11,0]	<0,001
p (Тестостерон 0-12 мес)	<0,001*	<0,001*	
НbA1c - 6мес., %	7,5 [6,7; 8,3]	7,8 [6,7; 9,1]	0,013
p (НbA1c 0-6мес)	<0,001*	<0,001*	
НbA1c - 12мес., %	7,1 [6,5; 7,9]	7,5 [6,6; 8,8]	0,013
p (НbA1c 0-12мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS - 6 мес.	28 [25; 32]	34 [31; 37]	<0,001
p (AMS 0-6мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS - 12 мес.	27 [25; 30]	33 [30; 36]	<0,001
p (AMS 0-12мес)	<0,001*	<0,001*	
ПСА - 12 мес., нг/мл	0,67 [0,476; 0,967]	0,581 [0,396; 0,81]	0,0088
p (ПСА – 0-12 мес.)	<0,001*	0,0698*	
Объем простаты - 12мес., мл	31 [27; 35]	29 [25; 32]	0,0032
p (Объем простаты - 0-12мес.)	<0,001*	0,057*	
Гематокрит - 12 мес., %	47,1 [44,9; 49,5]	45,05 [42,7; 47,3]	<0,001
p (Гематокрит - 0-12 мес.)	<0,001*	0,061*	
Гемоглобин -12 мес., г/л	156 [148; 164]	147 [140; 155]	<0,001
p (Гемоглобин – 0- 12мес.)	<0,001*	0,021*	

Примечание: *тест Вилкоксона; **U-критерий Манна-Уитни. Me [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. Так как

проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0036$.

При сравнении достигнутых результатов между исследуемыми группами, было установлено, что пациенты, получавшие ТЗТ в сочетании с ССТ, как через 6, так и через 12 мес. с момента включения в исследование имели статистически значимо больший уровень ОТ и меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита (баллы AMS). При оценке величин изменения исследуемых параметров было установлено, что для пациентов, получавших ТЗТ, было характерно статистически значимо более выраженное уменьшение ОТ, симптомов андрогенного дефицита, а также уровня HbA1c (разность средних величин изменения HbA1c в группах 0,445% (95% ДИ 0,1655-0,7240, $p=0,0019$)), таблица 7. При этом полученная разница величин изменения HbA1c в группах не достигла предполагаемой клинической значимости в 0,5%, что, скорее всего, обусловлено годичной длительностью исследования, возможно, при большей длительности воздействия ТЗТ разница была бы большей.

Таблица 7. Величины изменения изучаемых параметров

Показатель	1я группа (n=147)	2я группа (через 6 мес. n=147; через 12 мес. n=142)	p
Δ ИМТ 0-6мес, кг/м ²	-0,9 [-1,7; 0]	-0,6 [-1,8; 0,3]	0,011
Δ ИМТ 0-12мес, кг/м ²	-1,1 [-2,1; -0,3]	-0,7 [-2,3; 0]	0,031
Δ ОТ 0-6мес, см	-3 [-5; -1]	-1 [-5; 1]	0,005
Δ ОТ 0-12мес, см	-4 [-7; -2]	-2 [-6; 0]	<0,001
Δ HbA1c 0-6мес., %	-0,9 [-1,4; -0,6]	-0,7 [-1,4; 0,2]	0,001
Δ HbA1c 0-12мес., %	-1,2 [-1,7; -0,8]	-0,9 [-1,7; 0,1]	<0,001
Δ балла AMS 0-6мес.	-8 [-11; -6]	-3 [-6; 1]	<0,001
Δ балла AMS 0- 12мес.	-10 [-12; -8]	-4 [-7; 0]	<0,001

Примечание: U-критерий Манна-Уитни. Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0063$.

Полученные результаты о статистически значимом большем снижении ОТ на фоне ТЗТ по сравнению с конкурентной группой при отсутствии различий в величинах снижения ИМТ косвенно отражают потерю жировой ткани при сохранении мышечной массы. Однако в нашем исследовании достоверно в этом убедиться не удалось, так как мы не применяли прямые методы оценки состава тела (например, абсорбциометрию или биоимпедансометрию).

По данным углубленного анализа влияния сравниваемых лечебных подходов на различные аспекты качества жизни пациентов, оказалось, что ТЗТ в сочетании с ССТ оказывала статистически значимо больший

положительный эффект как на изменения со стороны половой системы, так и на психоэмоциональный и соматический статусы по сравнению с ССТ без применения андрогенов, таблица 8.

**Таблица 8. Данные анкетирования
(опросник симптомов андрогенного дефицита AMS)**

Показатель	1я группа (n=147)	2я группа (n=142)	p**
AMS Ps - 0 мес.	9 [8; 11]	9 [8; 10]	0,444
AMS Ps - 12 мес.	7 [7; 8]	8 [7; 9]	<0,001
p (AMS Ps 0-12мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS Som - 0 мес.	16 [13; 18]	16 [14; 18]	0,950
AMS Som - 12 мес.	12 [10; 14]	14 [12; 16]	<0,001
p (AMS Som 0-12мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS Sex - 0 мес.	12 [11; 13]	12 [11; 13]	0,058
AMS Sex- 12 мес.	8 [7; 9]	12 [10; 13]	<0,001
p (AMS Sex 0-12мес)	<0,001*	0,0004*	

Примечание: *тест Вилкоксона; **U-критерий Манна-Уитни. Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0083$. AMS Ps - изменение психоэмоционального статуса, AMS Som - соматические изменения, AMS Sex - изменения со стороны половой системы.

У 3 пациентов из группы ТЗТ наблюдалось патологическое повышение уровня общего ПСА крови (более 4,0 нг/мл), в связи с чем ТЗТ была прекращена, пациенты были исключены из исследования и направлены к онкоурологу. В ходе дообследования данных за рак предстательной железы ни у кого получено не было. У 11,3% мужчин на ТЗТ и 6% пациентов без терапии гипогонадизма отмечалось повышение гематокрита выше референса (>51%), $p=0,151$ (χ^2 с поправкой Йетса). Повышение гемоглобина выше референсного значения (>172 г/л) было выявлено у 8% и 1,3% мужчин на ТЗТ и без коррекции гипогонадизма, соответственно, $p=0,011$ (двусторонний точный критерий Фишера). Повышений гематокрита и гемоглобина более 54% и 180 г/л не отмечено. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с подавляющим большинством данных других исследователей и свидетельствуют о безопасности ТЗТ в отношении предстательной, грудных желез и гемопоэза.

В группе мужчин, получавших только ССТ, через 12 мес. от начала исследования у 29 (20,4% (95%ДИ 14,1-28,0)) человек отмечалось устранение гипогонадизма. При этом у большинства из них (24 человека) нормализация уровня оТ произошла в течение 6 мес. Результаты сравнения данных обследования пациентов в зависимости от исхода гипогонадизма представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты ретроспективного анализа по исходу гипогонадизма

Показатель	Эугонадизм (n=29)	Гипогонадизм (n=113)	p
Возраст, лет	53 [47; 57]	57 [50; 63]	0,008*
Длительность СД2, лет	6 [2; 8]	13 [9; 18]	<0,001*
ЛГ, ЕД/л	3,95 [3,11; 5,30]	3,72 [2,68; 4,56]	0,216*
ИМТ, кг/м2	33,03 [29,7; 37,4]	34,2 [30,5; 39,0]	0,296*
ИМТ - 12мес., кг/м2	30,7 [28,0; 34,2]	34,1 [30,3; 38,6]	0,010*
Δ ИМТ 0-12мес, кг/м2	-2,3 [-3,5; -1]	-0,3 [-1,6; 0,6]	<0,001*
% снижения массы тела от исходной массы - 12мес., %	-6,6 [-10,1; -3,4]	-0,9 [-5; 2]	<0,001*
ОТ - исходно, см	114 [102; 126]	117 [109; 126]	0,277*
ОТ - 12мес., см	109 [98; 114]	115 [108; 126]	0,008*
Δ ОТ 0-12мес, см	-5 [-9; -2]	-1 [-4; 1]	<0,001*
Тестостерон исходно, нмоль/л	8,65 [7,02; 9,87]	7,89 [5,99; 9,6]	0,085*
НbA1c исходно, %	8,0 [7,3; 9,3]	8,5 [7,4; 9,6]	0,427*
НbA1c - 12мес., %	6,9 [6,2; 7,4]	7,9 [6,7; 8,9]	<0,001*
Δ НbA1c 0-12мес., %	-1,1 [-1,7; -0,9]	-0,8 [-1,7; 0,2]	0,005*
Сахароснижающая терапия, %**			
Метформин	20 (68,9%)	82 (72,6%)	0,879**
СМ	7 (24,1%)	24 (21,2%)	0,933**
иДПП4	9 (31,0%)	24 (21,2%)	0,386**
иНГЛТ2	13 (44,8%)	63 (55,8%)	0,399**
арГПП1	10 (34,5%)	35 (31,0%)	0,890**
Осложнения СД2, %**			
Ретинопатия	4 (13,8%)	47 (41,6%)	0,005**
Нефропатия	6 (20,7%)	26 (23,0%)	0,987**
Нейропатия	14 (48,3%)	79 (69,9%)	0,049**
ИБС	3 (10,3%)	29 (25,7%)	0,087**
ОИМ	2 (6,9%)	16 (14,2%)	0,367**
Атеросклероз БЦА	9 (31,0%)	47 (41,6%)	0,410**
ОНМК	2 (6,9%)	4 (3,5%)	0,602**
Атеросклероз АНК	7 (24,1%)	50 (44,2%)	0,079**
СДС	7 (24,1%)	27 (23,9%)	0,829**

Примечание: *U-критерий Манна-Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса/двусторонний критерий Фишера (в зависимости от частоты признака). Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0018$.

Для пациентов с нормализацией выработки тестостерона была характерна статистически значимо меньшая длительность СД2 (6 (95%ДИ 3,8-6,5) лет), большая величина снижения ИМТ, ОТ и процента снижения массы тела от исходного по сравнению с пациентами с персистенцией гипогонадизма. При этом исходные значения ИМТ и ОТ не различались. Пациенты с эугонадизмом характеризовались лучшим показателем

гликемического контроля в динамике при отсутствии статистически значимых различий в исходных значениях. Кроме того, стоит отметить, что, несмотря на отсутствие статистической значимости после применения поправки Бонферрони на множественные сравнения, эугонадные пациенты были немного моложе и имели несколько меньшее число осложнений СД2. В работе не было получено статистически значимых различий в применяемой ССТ между группами пациентов с устранением или персистенцией гипогонадизма.

С целью оценки прогностической значимости длительности СД2 в отношении восстановления эугонадизма через 12 мес. лечения основного заболевания был проведен анализ операционных характеристик разных величин длительности СД2. В качестве отрезной точки была выбрана длительность СД2 равная 8 годам. Матрица классификации для данной отрезной точки представлена в таблице 10.

Таблица 10. Матрица классификации 142 пациентов с достижением эугонадизма или персистенцией гипогонадизма по длительности СД2 с отрезной точкой 8 лет

Длительность СД2, лет	Эугонадизм есть	Эугонадизма нет
≤8	24	27
>8	5	86

Операционные характеристики отрезной точки:

- диагностическая чувствительность = 82,8% (95%-й ДИ 64,2-94,2%);
- диагностическая специфичность = 76,1% (95%-й ДИ 67,2- 83,6%);
- прогностическая ценность положительного результата = 47,0% (95%-й ДИ 38,0-56,2%);
- прогностическая ценность отрицательного результата = 94,51% (95%-й ДИ 88,5-97,5%).

При длительности СД2 8 и менее лет пациенты могут достигнуть эугонадизма с вероятностью от 38,0% до 56,2%, на что будет дополнительно оказывать значимое влияние выраженность снижения жировой массы тела и улучшения гликемического контроля; при длительности СД2 более 8 лет эугонадизма не удастся достигнуть с вероятностью от 88,5% до 97,5% в течение 12 мес. лечения основного заболевания. Таким образом, данный показатель имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, его использование оправдано преимущественно при принятии решения в пользу динамического контроля тестостерона на фоне лечения СД2 и коррекции образа жизни или исходного старта ТЗТ.

ВЫВОДЫ

1. В исследованной выборке мужчин с СД2 синдром гипогонадизма выявлен в 70,3% (95%ДИ 66,1-74,3) случаев и ассоциирован с ожирением и гипертриглицеридемией. Среди мужчин с СД2 без ожирения синдром гипогонадизма ассоциирован с неудовлетворительным гликемическим контролем.

2. Метод ВЭЖХ-МС/МС позволяет верифицировать гипогонадизм в ситуациях «серой зоны» тестостерона, определенного иммунными методиками, и оценивать стероидный профиль, для которого при гипогонадизме у мужчин с СД2 характерно снижение 17-гидроксипрогестерона.

3. ТЗТ в сочетании с ССТ оказывает статистически значимый больший положительный эффект на углеводный обмен, жировую массу тела и качество жизни мужчин с СД2 и гипогонадизмом по сравнению с ССТ без использования андрогенов.

4. В исследованной выборке мужчин с СД2 и гипогонадизмом восстановление эндогенной продукции тестостерона на фоне коррекции образа жизни в сочетании с ССТ без андрогенной терапии наблюдалось в 20,4% (95%ДИ 14,1-28,0) случаев.

5. Достижение эугонадизма на фоне ССТ в сочетании с коррекцией образа жизни у мужчин с СД2 и гипогонадизмом было ассоциировано с меньшей длительностью СД2, большим снижением массы тела и достижением лучших показателей гликемического контроля независимо от исходных метаболических показателей и схемы ССТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике гипогонадизма у мужчин в неоднозначных ситуациях «серой зоны» тестостерона, оцененного иммунными методиками, может быть рекомендовано применение ВЭЖХ-МС/МС.

2. У пациентов с СД2 и гипогонадизмом при длительности СД2 ≤ 8 лет и клинически ожидаемой высокой эффективности терапии основного заболевания в отношении углеводного обмена и массы тела возможно отсрочить назначение ТЗТ на 6-12 мес., так как эндогенная выработка тестостерона в ряде случаев восстанавливается.

3. При большой длительности СД2, у некомплаентных пациентов или персистенции гипогонадизма на фоне лечения основного заболевания рекомендуется инициировать ТЗТ, устраняющую симптомы гипогонадизма и улучшающую метаболический профиль.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Роживанов Р. В., Чернова М. О., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Мокрышева Н. Г. Частота встречаемости и отягощающие факторы синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2022. — Т. 25. — № 4. — С. 338-346. <https://doi.org/10.14341/DM12913>
2. Роживанов Р. В., Чернова М. О., Иоутси В. А., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — № 3. — С. 113-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13129>
3. Роживанов Р.В., Чернова М.О., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», 07-08 сентября 2022 года – М.: 2022. – С. 101.
4. Роживанов Р.В., Чернова М.О., Иоутси В.А., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. Особенности выработки стероидных гормонов у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом // Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», 07-08 сентября 2022 года – М.: 2022. – С. 102.
5. Чернова М. О., Есауленко Д. И., Роживанова Е. Р., Роживанов Р. В., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Мокрышева Н. Г. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации: объединенный анализ данных исследований за период 2005–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(1):4-12. <https://doi.org/10.14341/DM12978>
6. Чернова М. О., Есауленко Д. И., Сомова П. Д., Роживанова Е. Р., Роживанов Р. В., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023667359. Программа диагностики и выбора подхода к лечению мужского гипогонадизма в зависимости от репродуктивных планов пациента.
7. Чернова М.О., Есауленко Д.И., Роживанова Е.Р., Роживанов Р.В., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. Синдром гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в России: объединенный анализ данных исследований за период 2005-2022 год. Материалы X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 23-26 мая 2023 г., Москва, Россия. – С. 119.
8. Роживанов Р. В., Чернова М. О., Иоутси В. А., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Роживанова Е. Р., Андреева Е. Н., Мокрышева Н. Г. Оценка влияния андрогенной заместительной терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона на гликемический контроль у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — № 2. — С. 120-129. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13131>

Список сокращений

- АНК – артерии нижних конечностей
 арГПП1 - агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1
 БЦА – брахиоцефальные артерии,
 ВЭЖХ-МС/МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с
 тандемной масс-спектрометрией
 ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4
 ИМТ – индекс массы тела
 иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ИХЛА - иммунохемилюминисцентный анализ
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОТ – окружность талии
 оТ – общий тестостерон
 ПСА - простатспецифический антиген
 свТ – свободный тестостерон
 СД – сахарный диабет
 СД2 – сахарный диабет 2 типа
 СДС – синдром диабетической стопы
 СМ – препараты сульфонилмочевины
 ССТ – сахароснижающая терапия
 ТГ – триглицериды
 ТЗТ – тестостерон-заместительная терапия
 ХС – холестерин
 AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита
 AMS Ps - изменение психоэмоционального статуса
 AMS Som - соматические изменения
 AMS Sex - изменения со стороны половой системы
 HbA1c – гликированный гемоглобин