

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

Роживанов Роман Викторович

Москва - 2024 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
Актуальность темы исследования.....	4
Цель исследования.....	5
Задачи исследования.....	5
Научная новизна.....	5
Практическая значимость.....	6
Положения, выносимые на защиту.....	7
Степень достоверности и апробация результатов работы.....	7
Публикации.....	8
Объем и структура диссертации.....	10
Глава I. Обзор литературы.....	11
1.1 Ассоциации между синдромом гипогонадизма и сахарным диабетом 2 типа у мужчин.....	11
1.2 Патогенетические механизмы взаимоотношения сахарного диабета 2 типа и дефицита тестостерона у мужчин .....	16
1.3 Влияние коррекции углеводного и жирового обмена на эндогенную продукцию тестостерона у мужчин сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом.....	23
1.4 Влияние заместительной терапии тестостероном на показатели углеводного обмена у мужчин сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом.....	30
Глава II. Материалы и методы.....	34
2.1 Дизайн исследования.....	34
2.2 Характеристики выборок больных.....	38
2.3 Методы исследования.....	44
2.4 Описание медицинского вмешательства.....	45
2.5 Статистические методы анализа данных.....	46
Глава III. Результаты собственных исследований.....	48

3.1 Частота встречаемости и отягощающие факторы синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2.....	48
3.2 Особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при сахарном диабете 2 типа.....	55
3.3 Гликемический контроль у мужчин с сахарным диабетом 2 типа на фоне андрогенной заместительной терапии .....	58
3.4 Андрогенный статус у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа на фоне коррекции сахароснижающей терапии и образа жизни .....	64
Глава IV. Обсуждение результатов собственных исследований.....	68
Заключение .....	82
Выводы.....	83
Практические рекомендации .....	84
Список сокращений и условных обозначений .....	85
Приложение.....	88
Список литературы.....	90

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и синдром гипогонадизма у мужчин нередко сосуществуют и взаимно отягощают друг друга [1-5]. 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% [1, 3, 6]. По данным исследования российской популяции мужчин с СД2, проводимого в 2017-2018 г., распространенность гипогонадизма составила порядка 33,7% [7].

Андрогены, основным из которых является тестостерон, играют важную роль в регуляции жирового и углеводного обмена [6, 8-9], а компоненты метаболического синдрома (МС) в свою очередь влияют на гипоталамо-гипофизарно-гонадную функцию [1, 9-13]. При снижении выработки тестостерона формируется патологический «порочный круг»: гипогонадизм усугубляет метаболические нарушения, которые приводят к еще большему снижению уровня тестостерона, вероятнее всего вследствие подавления тестикулярного стероидогенеза, что требует изучения.

Гипогонадизм, который развивается на фоне метаболических нарушений, является потенциально обратимым, так как чаще всего он обусловлен нарушением механизмов отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-гонады [8-9, 14-16]. Следовательно, вопрос о назначении тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) при таком гипогонадизме остается открытым. Возможно, для устранения гипогонадизма было бы достаточным улучшение углеводного обмена. С другой стороны, известно, что терапия препаратами тестостерона улучшает метаболический профиль у пациентов с СД2 [5]. 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**

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

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 отсутствием изучаемого вмешательства – 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 tandemной 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 tandemной 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.

### **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 ГНЦ 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).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 в научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 авторское свидетельство. Опубликованные работы:

- 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. [DOI:10.14341/DM12978](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. Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 170-179. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13131>**

### **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.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Ассоциации между синдромом гипогонадизма и сахарным диабетом 2 типа у мужчин

СД2 является широко распространенным, хроническим, неуклонно прогрессирующим и инвалидизирующим заболеванием [17-19]. На него приходится 90-95% всех больных сахарным диабетом (СД) [17-18]. Согласно последним данным Международной федерации диабета (IDF), по состоянию на 2021 год у 537 миллионов человек — 10,5% всех людей в возрасте от 20 до 79 лет в мире был диагностирован СД [17]. Ожидается, что к 2030 году показатели вырастут до 643 миллионов, а к 2045 году - до 783 миллионов человек. Более того, по предварительным оценкам, у более чем 240 миллионов больных СД2 заболевание в настоящее время не диагностировано [17]. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра СД (ФР СД), общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, по состоянию на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 (3,31% населения РФ) человек, из которых 92,3% (4,58 миллиона) – пациенты с СД2 [18]. Согласно анализу половозрастной структуры, больных СД2, опубликованному ФР СД за 2021 год, число мужчин с СД2 составляет 30% от общего числа больных - 1,35 млн человек [20]. При этом обращаемость мужчин за медицинской помощью меньше, чем у женщин, и, соответственно, выявляемость как СД2, так и его осложнений в мужской популяции более низкая [20-21].

По данным ВОЗ, СД стал непосредственной причиной 1,5 миллионов смертей в 2019 году, 48% из которых произошли у пациентов моложе 70 лет. IDF называет осложнения СД причиной 6,7 миллионов смертей в 2021 году [17]. Основной причиной гибели пациентов с СД в мире являются тяжелое течение и прогрессирование макрососудистых осложнений. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), риск развития которых возрастает вдвое на фоне гипергликемии, являются причиной от трети до половины случаев всех смертей [22]. При этом серьезной проблемой является тот факт, что диагностика СД2 часто опаздывает на 5-7 лет, приводя к тому, что более

половины пациентов на момент постановки диагноза уже имеют микро- и макрососудистые осложнения СД [19, 23]. Развитие диабетических осложнений является многофакторным процессом, обусловленным влиянием глюкозо- и липотоксичности, оксидативного стресса (ОС), развитием эндотелиальной дисфункции [19, 23-26].

Основным модифицируемым фактором риска СД2 является чрезмерное накопление жировой ткани с развитием ожирения [17, 19]. Во всем мире распространенность ожирения возросла почти в три раза с 1975 года, при этом около 13% взрослого населения имеет это заболевание. И в ближайшее время ожидается рост данного показателя - к 2025 году у каждого пятого взрослого человека прогнозируется ожирение [27]. Помимо СД2, ожирение является одним из основных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), некоторых видов онкологии, заболевания желчного пузыря, остеоартрита, подагры и заболеваний легких, в том числе апноэ во сне, а также, наряду с СД2, представляет собой одну из ведущих причин гипогонадизма и половой дисфункции у мужчин [28-30].

Около 90% мужчин с СД отмечают нарушения половой функции, включая снижение либидо, эректильную дисфункцию и бесплодие [31]. А одной из основных причин данных проблем является синдром гипогонадизма [14, 16]. По этиологии мужской гипогонадизм может являться первичным, развивающимся вследствие тестикулярной дисфункции, и вторичным, связанным с нарушением функции гипофиза или гипоталамуса, иногда эти виды могут сочетаться (смешанный гипогонадизм) [14]. Первичный гипогонадизм является гипергонадотропным, поскольку гипофиз пытается компенсировать нарушение функции яичек путем увеличения их стимуляции гонадотропинами. Напротив, при вторичном гипогонадизме отсутствует адекватная стимуляция яичек гонадотропинами, то есть он является гипогонадотропным [14]. Оба этих вида гипогонадизма, как и смешанный гипогонадизм являются необратимыми. В 2017 году была предложена новая

классификация мужского гипогонадизма у взрослых, подразделяющая гипогонадизм на функциональный и органический [15]. Органический гипогонадизм характеризуется наличием подтвержденной патологии, необратимо нарушающей функцию либо гипоталамуса, либо гипофиза, либо гонад. То есть к органическим видам гипогонадизма относятся первичный, вторичный и смешанный варианты гипогонадизма. В таких случаях показана стандартная терапия - гонадотропины при репродуктивной реабилитации или ТЗТ при отсутствии такой необходимости. Напротив, при функциональном гипогонадизме отсутствуют органические нарушения, необратимо подавляющие гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (ГГО), и для этого гипогонадизма характерны референсные уровни гонадотропинов. Следовательно, у таких пациентов потенциально возможна нормализация выработки тестостерона при коррекции сопутствующих заболеваний, ведущими из которых являются СД2 и ожирение [8-9, 14-15].

Уровень тестостерона у лиц с СД2 ниже, чем у здоровых мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД2 составляет, по различным данным, от 15 до 80%, характеризуясь выраженной вариабельностью [1-4]. Это значительно выше, чем распространенность гипогонадизма у мужчин без метаболических нарушений, которая составляет по данным разных авторов от 2,1 до 5,7% [1, 3, 16].

Высокая вариабельность частоты встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2 может быть обусловлена рядом факторов: возрастом пациентов, наличием и выраженностью ожирения, степенью нарушения гликемического контроля, различными результатами лабораторных методов определения тестостерона [16, 32-36]. По данным опубликованного ранее исследования, в популяции мужчин средний уровень общего тестостерона (oT) в крови существенно не меняется до возраста около 40 лет, а затем снижается со скоростью примерно 1% в год [37]. Биологически активные фракции тестостерона, главным образом, свободный тестостерон (свТ), начинают снижаться примерно с 35 лет [38-39]. При этом Массачусетское

исследование старения у мужчин демонстрировало несколько иные цифры: снижение секреции  $\alpha$ T происходит на 2,8% в год (согласно более ранним данным на 0,4% в год), а свободного на 2,5% в год (согласно более ранним данным на 1,2% в год) [40-41]. В основе патогенеза снижения выработки тестостерона лежит ряд процессов. Это уменьшение амплитуды пиков выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), и повышение их частоты, что, по мнению некоторых исследователей, может приводить к десенситизации клеток Лейдига к стимулирующему влиянию гонадотропина [42]. При введении экзогенного гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) происходит восстановление ритма секреции ЛГ, что указывает на первичное нарушение на уровне гипоталамуса и роль дисфункции гипоталамуса в патогенезе гипогонадизма [43]. В то же время, по данным ряда авторов, инфузии ГнРГ пожилым мужчинам не приводили к полному восстановлению продукции тестостерона, объяснением данному факту может быть наличие повреждений одновременно и на уровне клеток Лейдига, которое прогрессирует по мере увеличения возраста пациентов [43-45]. Кроме того, отмечено возрастное увеличение выработки глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), печенью [16]. Значительный вклад в сроки наступления гипогонадизма у мужчин вносят тяжелые соматические заболевания, которые сдвигают сроки наступления гипогонадизма в среднем на 5 – 7 лет. Среди таких хронических заболеваний основное значение имеют ожирение и СД2 [14, 16].

Зависимость частоты гипогонадизма и выраженности ожирения была неоднократно подтверждена в различных исследованиях и обусловлена функциональным нарушением отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички [1, 9-13]. Распространенность гипогонадизма у взрослых мужчин с нормальным весом, по данным разных авторов, может достигать трети случаев в зависимости от сопутствующей патологии, в то время как при выраженном ожирении (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) 75% мужчин и более имеют гипогонадизм [30, 46-48]. Учитывая, что для подавляющего числа мужчин с СД2 характерно ожирение, оказывающее

независимый от углеводного обмена негативный эффект на выработку тестостерона, наиболее интересной является работа 2022 года, в которой была проведена оценка андрогенного статуса у 95 мужчин с СД2 без ожирения [13]. Оказалось, что распространенность дефицита тестостерона (оТ сыворотки  $\leq 300$  нг/дл (10,4 нмоль/л)) составила 29,1% [13]. Следовательно, результаты описанного выше исследования и ряд других работ указывают на то, что не только ожирение, но и сам по себе СД2 является независимым фактором риска снижения продукции тестостерона у мужчин [12-13, 49].

В отечественном исследовании 2005 года с выборкой из 82 стационарных пациентов в возрасте 53,8 (95% ДИ 52,0-55,7) лет с тяжелым течением СД2 и наличием множественных сопутствующих заболеваний, частота дефицита тестостерона составила 68-83% в зависимости от метода выявления [50]. Распространенность дефицита тестостерона составила 68,3% при определении оТ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и 83% при расчете свободной фракции тестостерона. Диссоциация темпов снижения оТ и свТ обусловлена описанным ранее возрастным увеличением уровня ГСПГ, приводящим к еще большему падению концентрации свТ на фоне его общего снижения [16]. При этом в многоцентровом отечественном исследовании, проведенном в 2019 году среди 554 мужчин с СД2, распространенность гипогонадизма, диагностируемого методом ИФА, составила лишь 32,7% [7]. Но стоит отметить, что выборка характеризовалась очень хорошим контролем углеводного обмена. В работе 2022 года, выполненной на выборке из 124 мужчин в возрасте  $57,4 \pm 9,4$  лет, частота лабораторно подтвержденного гипогонадизма (оТ  $< 8,0$  нмоль/л или оТ  $< 12,1$  нмоль/л в сочетании со свТ  $< 0,243$  нмоль/л) составила 50,8% [51]. При этом было установлено, что дефицит тестостерона ухудшал показатели углеводного и липидного обменов, являясь патофизиологической базой для развития декомпенсации СД и прогрессии его осложнений [6, 14, 16, 52-53].

## **1.2 Патогенетические механизмы взаимоотношающего влияния сахарного диабета 2 типа и гипогонадизма у мужчин**

Результатом воздействия СД2 и ожирения на ГГО является развитие как функционального, нормогонадотропного, потенциально обратимого гипогонадизма с нарушением отрицательной обратной связи гипоталамус-гипофиз-гонады, так и органического, необратимого, смешанного гипогонадизма, требующего назначения ТЗТ [8, 14-16].

В основе патогенеза влияния СД2 на выработку тестостерона клетками Лейдига лежит ряд механизмов. Так, в исследовании на мышах с генетически детерминированным нарушением работы инсулинового рецептора наблюдалось одновременно как развитие инсулинорезистентности (ИР) и ожирения, так и значительное снижение концентрации тестостерона и ЛГ в крови [54]. В исследованиях было показано, что опосредованная гипергликемией активация Toll-like рецептора 4 (TLR4) в клетках яичек, особенно в клетках Лейдига, может вызывать оксидативный стресс (ОС) и воспаление, что, в свою очередь, приводит к дисфункции яичек [55-56]. Более ранние исследования, в том числе на животных моделях, также демонстрируют повышенное содержание прооксидантных веществ, равно как и снижение концентрации антиоксидантных субстанций при СД [57-58]. Таким образом, одним из механизмов влияния СД на мужскую половую систему может являться ОС. К наиболее значимым метаболическим путям индуцированного гипергликемией повреждения клеток относятся повышенный гликолиз, самоокисление глюкозы, повышение активности полиолового пути обмена глюкозы, повышенное образование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация изоформ протеинкиназы С и повышение активности гексозаминового пути [59-60]. Было показано, что избыточное производство О<sub>2</sub>- митохондриями при гипергликемии является триггером, запускающим эти пути [61]. Повышенное производство активных форм кислорода (АФК) также связано с образованием КПГ. КПГ являются продуктами неферментативной реакции между глюкозой и аминокетонами

белков, липидов и дезоксирибонуклеиновых кислот в условиях гипергликемии [62-63]. КППГ могут изменять нормальное функционирование макромолекул напрямую, независимо генерируя АФК, или косвенно, активируя рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE), тем самым являясь медиатором дальнейшего повреждения половой системы мужчин с диабетом [64-65]. RAGE представляет собой лиганд-связывающий рецептор, избыточно экспрессируемый при СД, который способен усиливать клеточную дисфункцию [66-67]. Иммуногистохимическое исследование ткани яичек, придатков и сперматозоидов у мужчин с СД выявило более широкое распространение RAGE в половых путях по сравнению с людьми без диабета [68].

Важным с точки зрения изучения влияния гипергликемии непосредственно на тестикулярный стероидогенез, является исследование на культуре мышечных клеток Лейдига, обработанных концентрированным раствором глюкозы в течение 48 часов, в котором оценивался уровень экспрессии ферментов стероидогенеза: стероидогенного острого регуляторного белка (StAR),  $3\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы ( $3\beta$ -HSD) и P450<sub>scc</sub>. Оказалось, что в культуре обработанных глюкозой клеток происходит статистически значимое снижение экспрессии StAR,  $3\beta$ -HSD и P450<sub>scc</sub> по сравнению с контрольной культурой [69].

В отличие от гипергликемии, воздействие ожирения на эндогенную продукцию тестостерона связано как с подавлением выработки гонадотропинов гипофизом, так и с депонированием тестостерона [8-9, 14, 70-72]. Поскольку тестостерон является жирорастворимой молекулой, он секвестрируется в жировое депо, что теоретически может приводить к снижению циркулирующей в крови фракции тестостерона. Однако, на сегодняшний день измерение концентрации стероидов в жировой ткани дало противоречивые результаты [70-72]. Действительно, в адипоцитах из подкожной жировой ткани, извлеченных у мужчин с ожирением, была обнаружена более высокая концентрация внутриклеточного тестостерона по

сравнению с результатами, полученными от мужчин с нормальной массой тела [73]. Однако несмотря на большее накопление тестостерона, клетки подкожной жировой ткани пациентов с ожирением имели более низкую экспрессию андроген-чувствительных генов, участвующих в липолитических и антиадипогенных сигнальных путях [73]. Жировая ткань у лиц с ожирением демонстрирует также повышенную пропорционально жировой массе тела активность фермента ароматазы, конвертирующего тестостерон в эстрогены [8-9, 11-12, 14]. Повышенный уровень эстрогенов, в свою очередь, снижает амплитуду импульсной секреции ЛГ и может напрямую усиливать адипогенез и увеличивать объем подкожного, эктопического и висцерального жира [74-75]. Таким образом, вызванное ожирением увеличение экспрессии ароматазы может привести к дальнейшему накоплению периферического жира, как за счет увеличения концентрации эстрогенов, так и за счет снижения стимулированной ЛГ продукции тестостерона [75-76].

Кроме того, ожирение значительно изменяет характер высвобождения адипоцитокинов [77-79]. Так, повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие метаболических изменений и дисфункции ГГО [80-82]. По данным ряда публикаций, типичная для ожирения гиперлептинемия ассоциирована с возникновением дефицита андрогенов, снижением количества и подвижности сперматозоидов [83-85]. Лептин регулирует функциональную активность ГГО как посредством воздействия на выработку ГнРГ, так и за счет прямого воздействия на тестикулярную ткань [86-90]. Ранние экспериментальные исследования показали, что кисспептиновые нейроны являются мишенями для лептина - у самцов мышей с дефицитом лептина, страдающих ожирением, наблюдалось снижение продукции кисспептина. И уровень кисспептина у них лишь частично восстанавливался при заместительной терапии лептином, что было ассоциировано с увеличением внутриклеточной экспрессии генов, кодирующие кисспептины на 28% [86]. При этом лептиновый рецептор отсутствует в ГнРГ-нейронах, и лептин влияет на секрецию ГнРГ

опосредованно, повышая экспрессию кисспептина - стимулятора секреторной активности ГнРГ-нейронов - в кисспептин-продуцирующих нейронах [91]. В условиях ожирения, несмотря на возрастающую концентрацию лептина, его эффект снижается, что опосредует негативное влияние на секрецию половых стероидов и гонадотропинов через снижение экспрессии гена кисспептина и изменение импульсов ГнРГ [86-89, 91]. Помимо центральной регуляции путей выработки ГнРГ, лептин оказывает влияние на мужскую репродуктивную систему через влияние и на тестикулярные клетки. Он может преодолевать гемато-тестикулярный барьер, модулируя процесс стероидогенеза [90]. В этих условиях происходит изменение ряда показателей мужской репродуктивной системы. Так, у мышей с гиперлептинемией выявлено снижение выработки тестостерона в сочетании с уменьшением объема и массы тестикул, а также количества сперматоцитов, сперматозоидов, клеток Лейдига и потомства [92]. Более того, было подтверждено, что и кратковременное, и длительное воздействие диеты с высоким содержанием жиров у мышей сопровождалось увеличением уровня циркулирующего лептина и апоптозом клеток Лейдига, а также снижением количества и подвижности сперматозоидов, что в комплексе коррелировало с повышенным ОС в яичках [92-93]. В совокупности эти данные демонстрируют, что адекватная передача сигналов лептина как в яичках, так и в нейронных цепях поддерживает физиологическую активность ГГО, а наличие ожирения может способствовать развитию функционального гипогонадизма.

Установлено, что кроме лептина экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе, регулирует адипонектин [94-96]. Выработка адипонектина снижается при наличии ожирения, ИР и других сопутствующих заболеваниях [97-99]. В исследованиях была выявлена ассоциация сниженного уровня адипонектина с дефицитом тестостерона [100]. Адипонектин и его рецепторы экспрессируются в клетках Лейдига и семенных канальцах, следовательно, участие этого гормона в функционировании яичек является логичным [101]. Однако, стоит отметить противоречивость результатов исследований в

отношении взаимодействия адипонектина и ГГО. В одном из исследований было установлено, что введение адипонектина приводило к снижению ГнРГ-индуцированной секреции тестостерона семенниками крыс [102]. В другом исследовании использование высоких доз адипонектина стимулировало пролиферацию клеток яичка, защищало их от ОС и усиливало транспорт энергетических субстратов [103]. Данные *in vitro* показали, что адипокин может прямо контролировать функции клеток Лейдига за счет активации ключевых белков и ферментов, участвующих в синтезе андрогенов [95-96]. Аналогичные результаты были получены на мышах с СД, избыточной массой тела и сниженным уровнем адипонектина. Терапия адипонектином приводила к улучшению функции тестикул, в том числе к усилению стероидогенеза, а также к снижению маркеров ОС в яичках [104]. Принимая во внимание эти результаты, можно говорить о том, что адипонектин необходим для поддержания эугонадного состояния. Поэтому, нарушение его синтеза и секреции, наблюдаемое при ожирении, может приводить к гипогонадизму.

Еще одним негативным фактором является хроническое асептическое воспаление, часто отмечаемое при ожирении. Известно, что избыточное накопление жировой ткани сопровождается повышением выработки провоспалительных цитокинов [105]. Проводимые исследования указывают на то, что избыточная продукция медиаторов воспаления, помимо известных метаболических осложнений, сопряжена также со снижением уровня тестостерона. Крупные эпидемиологические исследования отмечают ассоциацию системного воспаления при ожирении со снижением уровня тестостерона [106-108]. Кроме того, введение провоспалительных цитокинов или эндотоксинов мужчинам, а также обработка культуры клеток Лейдига провоспалительными цитокинами снижают выработку андрогенов [109, 110]. У мужчин с ожирением была обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями интерлейкина (ИЛ) 6 и уровнем тестостерона [111]. В условиях избытка провоспалительных цитокинов снижение уровня тестостерона также может происходить за счет модификаций ГГО, что было

показано у самцов крыс, у которых ИЛ-6 подавлял стимулированное ГнРГ высвобождение ЛГ [112]. Также было обнаружено, что ИЛ-1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) подавляют высвобождение гонадотропных гормонов, особенно ЛГ, вмешиваясь в механизмы трансляции транскрипта ГнРГ [113-114]. Отрицательное влияние воспаления на выработку ГнРГ в основном обусловлено снижением чувствительности нейронов гипоталамуса к кинспептинам. Роль передачи сигналов кинспептина в поддержании баланса гонадотропинов и андрогенов была выявлена в исследовании, в котором экзогенное внутривенное введение кинспептина-54 у здоровых мужчин значительно стимулировало повышение концентрации ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона в сыворотке крови [115]. Однако при наличии провоспалительного состояния активность кинспептиновых нейронов снижается [116-117]. Было продемонстрировано, что длительное воздействие ФНО- $\alpha$  ингибирует экспрессию генов рецепторов кинспептина [116]. Посредством активации ФНО- $\alpha$ -индуцированного пути нейроны гипоталамуса теряют способность секретировать ГнРГ и развивают устойчивость к кинспептину (кинспептинорезистентность) [116]. Исследования *in vivo* подтвердили эти данные, кроме того, было показано, что С-реактивный белок (СРБ) также может вмешиваться в работу ГГО [117].

Отдельная роль в патогенезе гипогонадизма отводится гипоксии, возникающей при СД2 и ожирении [118]. Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличение продукции АФК и развитие ОС [119-120]. Интенсивный ОС может влиять на стероидогенный каскад в клетках Лейдига, что в конечном итоге приводит к снижению синтеза тестостерона и бесплодию. Так АФК, уменьшая экспрессию гена *STAR*, кодирующего белок StAR, могут снижать митохондриальный транспорт холестерина и, следовательно, - синтез андрогенов [110, 121-122]. Кроме того, избыточная продукция АФК может косвенно участвовать в возникновении функционального гипогонадизма, влияя на импульсную секрецию ЛГ гипофизом, и тем самым снижая синтез

тестостерона клетками Лейдига [121]. Кроме того, гипертермия мошонки, развивающаяся у мужчин с избыточной жировой тканью, может негативно влиять на стероидогенез [6].

Известно, что для тестостерона характерна циркадная выработка, и увеличение его уровня в сыворотке крови связано с фазами сна [91, 123]. Обструктивное апноэ во сне, характеризующееся периодической гипоксией и фрагментацией сна, часто встречается у лиц с ожирением, особенно морбидным, и может способствовать снижению уровня тестостерона как вследствие гипоксии, так и через подавление выработки гонадотропинов и, соответственно, снижение активности клеток Лейдига [123].

Таким образом, в основе взаимосвязи МС (в частности, его ключевых компонентов – СД2 и ожирения) и синдрома гипогонадизма лежит избыточная ароматизация тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, асептическое воспаление, лептинорезистентность, ОС с повышением АФК и КППГ, а также развитие гипертермии мошонки и негативное влияние синдрома ночного апноэ на выработку гонадотропинов [6, 55, 123].

В свою очередь развивающийся дефицит тестостерона оказывает негативное влияние на углеводный и жировой обмен, а также усугубляет эндотелиальную дисфункцию [6, 14, 25, 124-125]. Согласно данным литературы, тестостерон оказывает влияние на углеводный обмен, стимулируя выработку инсулина  $\beta$ -клетками через повышение чувствительности к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП1), а также повышая экспрессию 4х компонентов передачи сигнала через инсулиновый рецептор, субстрат инсулинового рецептора 1, протеинкиназу В, транспортер глюкозы 4 типа в мышцах, печени и жировой ткани [6, 126-127]. Кроме того, при оценке механизмов влияния тестостерона на метаболические показатели неоднократно сообщалось о его положительном влиянии на состав тела с повышением тощей массы за счет активации сателлитных клеток скелетных мышц, фактора роста фибробластов 2, снижения экспрессии супрессоров мышечного роста, миостатина, миогенного регуляторного фактора 4;

липолитическим действием с уменьшением свободных жирных кислот и маркеров асептического воспаления; анаболическим действием на костную ткань с повышением остеокальцина, а также протективным эффектом на эндотелий сосудов через образование оксида азота (NO) [6, 128-129]. Соответственно, в условиях снижения уровня циркулирующего тестостерона пропорция жировой ткани увеличивается, а мышечной массы – уменьшается [125]. При этом ТЗТ приводит к снижению пропорции жировой ткани и увеличению мышечной массы [130-131]. Кроме того, низкий уровень тестостерона способствует развитию атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [125, 132]. Согласно исследованиям *in vitro*, при гипогонадизме нарушен захват ТГ в подкожной жировой клетчатке [125]. У многих пациентов с гипогонадизмом отмечается нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации вследствие снижения NO, улучшающееся при назначении ТЗТ [132-133]. Установлено, что у мужчин с низким уровнем тестостерона снижается количество эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), что, соответственно, приводит к уменьшению регенераторной способности эндотелия [134]. Вместе с тем назначение ТЗТ у лиц с гипогонадизмом приводило не только к увеличению количества ЭПК, но и к стимуляции их миграции к месту повреждения эндотелия [135-137]. Наряду с ингибированием тестостероном провоспалительных цитокинов и молекул адгезии это приводит к улучшению функции эндотелия [138].

### **1.3 Влияние коррекции углеводного и жирового обмена на эндогенную продукцию тестостерона у мужчин сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом**

Учитывая, что под воздействием СД2 и ожирения на мужскую половую систему могут формироваться как органический, так и функциональный гипогонадизмы, не отличающиеся по выявляемым уровням оТ и ЛГ, изучались различные методики коррекции метаболических показателей в отношении восстановления эндогенной продукции тестостерона с оценкой факторов, влияющих на этот процесс. Так, на фоне умеренной потери жировой массы

тела (<15%) было отмечено повышение уровня оТ (в среднем +2 нмоль/л), в то время как показатели свТ не изменялись [139]. Однако при большей потере веса (>15%) уровни оТ и свТ возрастали сильнее: в среднем +5,7 нмоль/л и +51,8 пмоль/л, соответственно, что сопровождалось увеличением уровня ЛГ [139]. Другие исследования продемонстрировали эффективность низкокалорийной кетогенной диеты в отношении лечения ожирения и функционального гипогонадизма [140-142]. Так, применение данной диеты способствовало значимому снижению веса (-14,9 ± 3,9%), улучшало метаболизм глюкозы и восстанавливало секреторную функцию β-клеток в сочетании с улучшением функции гонад и секреции тестостерона [140-141]. Таким образом, снижение жировой массы тела можно рассматривать как потенциальный подход к коррекции гипогонадизма, ассоциированного с метаболическими нарушениями.

Однако диета и поведенческая терапия ожирения характеризуется довольно высоким уровнем неудач в долгосрочной перспективе, о чем свидетельствует высокая распространенность рецидивов ожирения [94, 143]. По этой причине был разработан ряд препаратов для снижения массы тела, и каждый из них влияет на разные биологические и/или нейроэндокринные пути [94, 144-145]. Кроме того, бариатрическая хирургия может применяться как последняя линия терапии ожирения, поскольку она не только снижает объем потребляемой пищи, но и изменяет метаболический профиль пациента. Несмотря на успехи диетических вмешательств и современной медикаментозной терапии ожирения, бариатрическая хирургия в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения морбидного (ИМТ ≥40кг/м<sup>2</sup>) ожирения с целью быстрой потери массы тела и улучшения обмена веществ [146]. В недавнем мета-анализе было продемонстрировано, что бариатрическая хирургия более эффективна с точки зрения, как снижения веса (-32%), так и восстановления уровня тестостерона (+9 нмоль/л) по сравнению с низкокалорийной диетой, которая вызывала меньшее снижение массы тела (-9,8%) и лишь умеренное повышение уровня тестостерона (+3 нмоль/л) [147].

Изменение массы тела после бариатрического вмешательства влияло не только на выработку тестостерона, но и на снижение уровня эстрогенов [148]. Кроме того, потеря именно висцеральной жировой ткани может иметь решающее значение в послеоперационном восстановлении эугонадного состояния. Так, уменьшение объема висцеральной жировой ткани, оцененное с помощью магнитно-резонансной томографии, имело положительную ассоциацию с увеличением уровня оТ после бариатрической хирургии [149]. В дополнение к непосредственному вкладу потери веса как такового, можно предположить, что восстановление нормального уровня тестостерона после бариатрического вмешательства происходит также за счет снижения маркеров воспаления, поскольку было обнаружено, что уровень оТ в значительной степени коррелирует с изменением ИЛ-6 и СРБ [150].

Существуют и другие клинические факторы, которые могут влиять на восстановление выработки половых гормонов. Одним из таких факторов является возраст, так как у более молодых мужчин клетки Лейдига лучше отвечают на гипоталамо-гипофизарные гормоны (в частности, на повышение уровня ЛГ) [151]. Повышение уровня тестостерона в плазме может способствовать состоянию, при котором восстановление мышечной силы и устойчивости приводит к увеличению физической активности, уменьшению саркопении, связанной с ожирением, а также положительному влиянию на остеопению и функцию суставов, что способствует улучшению здоровья в целом [152]. Принимая во внимание экспериментальные данные об ассоциациях между костным обменом и функцией яичек, Samavat et.al. (2014) отметили, что гормон остеокальцин, вырабатываемый остеобластами, может играть роль в регуляции функции яичек, так как он увеличивается после бариатрической операции, и это увеличение происходит параллельно с повышением уровня свТ [153, 154]. Увеличение концентрации тестостерона после бариатрического вмешательства коррелирует с улучшением и других различных параметров (массы тела, ИМТ, уровня адипонектина, лептина) независимо от выбранной хирургической техники (билиопанкреатическое

шунтирование, рукавная гастрэктомия, желудочное шунтирование по Ру) [155-157]. Но ограничением этих данных является неоднородность хирургических процедур (рестриктивная и мальабсорбционная хирургия), что может быть причиной соответствующих систематических ошибок. Положительный эффект бариатрической хирургии в отношении восстановления уровней половых гормонов обычно отмечается после средне- или долгосрочного наблюдения, но он также может проявляться быстро, уже через 1 месяц после рукавной гастрэктомии или желудочного шунтирования по Ру [156, 158]. При потере веса и соответствующем его контроле эффект является долгосрочным. Pham et al. (2018) провели дополнительный анализ исследования STAMPEDE, оценив уровни свТ и оТ через 5 лет после рукавной гастрэктомии или гастрошунтирования по Ру у мужчин с ожирением и СД2. У пациентов, перенесших бариатрическую операцию, в отдаленном периоде наблюдалось большее повышение уровня оТ и свТ по сравнению с пациентами, получавшими медикаментозную терапию (84,1 против 9,6%,  $p=0,008$  и 47,4 против 2,2%,  $p=0,013$ , соответственно) [159]. Увеличение уровня свТ, наблюдаемое в этом исследовании, было связано со снижением массы тела, уровня СРБ и лептина, но не с улучшением гликемического контроля. Также установлено, что бариатрическая хирургия улучшает сексуальное здоровье мужчин с ожирением, восстанавливая половое влечение, эректильную и эякуляторную функцию пропорционально снижению веса [160-161].

Наряду с бариатрической хирургией, некоторые методы фармакотерапии ожирения были исследованы на предмет их потенциального воздействия на гонадную дисфункцию. Так, терапевтические эффекты орлистата в отношении нарушенных под воздействием факторов ожирения стероидо- и сперматогенеза были продемонстрированы у грызунов. Лечение орлистатом было связано со снижением уровня лептина и повышением уровня адипонектина, улучшением параметров спермы и уменьшением фрагментации ДНК сперматозоидов; он также увеличивал уровни стероидных гормонов,

уровень циклического гуанозинмонофосфата пещеристых тел полового члена, сексуальную активность и фертильность у самцов крыс с ожирением, получавших диету с высоким содержанием жиров [162-163]. Однако не было доказано, что лечение орлистатом оказывает значимое влияние на уровень тестостерона.

Поскольку низкий уровень тестостерона тесно связан не только с ожирением, но и с другими компонентами МС, такими как резистентность к инсулину и СД2, методы их коррекции потенциально могут привести к улучшению выработки тестостерона [144, 164]. Однако имеющиеся на текущий момент данные, в том числе недавний систематический обзор, объединивший 14 исследований, изучавших влияние разных противодиабетических препаратов (глимепирид, пиоглитазон, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера (иНГЛТ2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1)) на уровень тестостерона, показывают отсутствие или незначительное улучшение эндогенной продукции тестостерона при использовании классических противодиабетических препаратов [164].

На данный момент имеется очень мало данных о влиянии иНГЛТ2 на уровень тестостерона у мужчин с СД2 и гипогонадизмом. Лишь в одном исследовании оценивалось влияние иНГЛТ2 на функциональный гипогонадизм у мужчин с ожирением и неконтролируемым СД2. В работе Giuagulli et al. (2020) 16 участников получали дапаглифлозин по 10 мг один раз в день в качестве дополнения к метформину в течение 12 месяцев. Было отмечено улучшение выработки оТ ( $265 \pm 11$  против  $296 \pm 27$  нг/дл), свТ ( $5,0 \pm 0,3$  против  $5,2 \pm 0,4$  нг/дл) и показателя Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) ( $15,8 \pm 1,5$  против  $18,8 \pm 1,4$ ). 44% (7/16) участников достигли уровня тестостерона  $>300$  нг/дл, что сопровождалось улучшением половой функции [144].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП4) — относительно новый класс пероральных препаратов для лечения диабета, также известный как

глиптины. На сегодняшний день есть лишь единичные исследования, посвященные изучению влияния иДПП4 на мужскую половую функцию, при этом их результаты оказались противоречивыми [165-166]. Так у крыс-самцов с индуцированным стрептозотоцином диабетом применение ситаглиптина не оказало влияния на структуру и массу семенников, придатков яичек и семенных пузырьков, а также на уровень тестостерона [165]. Хотя в семенниках крыс, получавших ситаглиптин, наблюдалось наибольшее количество сперматоцитов на разных стадиях митоза, а в придатках яичек и семенных пузырьках было отмечено снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и андрогенов. Основываясь на положительных данных об использовании глиптинов при церебральной и кардиальной ишемии, в нескольких исследованиях оценивалось противовоспалительное действие иДПП4 на животных моделях токсического/механического повреждения яичек. Были отмечены защитные эффекты, в основном за счет антиоксидантного эффекта, а также антиапоптотического и противовоспалительного действия, что сопровождалось повышением выработки тестостерона [167-168]. У крыс с повреждением яичек, вызванным доксорубицином, было продемонстрировано значимое повышение уровня тестостерона и антиоксидантной активности на фоне применения ситаглиптина [169]. Исследования, проведенные у мышей показали, что иДПП4 улучшают сексуальную функцию за счет положительного воздействия на эндотелий, вероятно, через повышение уровня NO, высвобождения фактора роста эндотелия сосудов, что индуцирует вазорелаксацию, или за счет предотвращения атерогенеза [170]. Стоит отметить также работу Nibi et al. (2011), в которой был описан клинический случай 39-летнего мужчины с СД2, получавшего ситаглиптин (50 мг/день) с улучшением показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) до целевых значений. Однако у пациента отмечалось отсутствие спермы в сочетании с низким уровнем свТ. Прекращение приема иДПП4 привело к восстановлению объема эякулята, а также концентрации и подвижности сперматозоидов. Одна и та же процедура

была проведена несколько раз с одинаковыми результатами, в связи с чем авторы сделали выводы о негативном влиянии иДПП4 на фертильность мужчин с СД2 без четкого объяснения патогенетических механизмов [166]. Таким образом, несмотря на наличие лишь единичных научных исследований по данной теме, нельзя исключать потенциальное влияние иДПП4 на функцию яичек. В отличие от арГПП1, иДПП4 оказывают меньшее влияние на массу тела, однако их противовоспалительные эффекты могут снижать повреждение яичек, которое часто наблюдается у пациентов с СД2 и ожирением.

АрГПП1, класс антидиабетических препаратов, действующих как инкретиновые миметики и способных оказывать плеiotропное действие, представляют собой один из медикаментозных подходов к лечению ожирения и СД2 [171-173]. Недавно были получены данные о положительном влиянии арГПП1 как на мужскую фертильность, так и на состояние жировой ткани [174-175]. Исследования лираглутида и эксенатида показали их потенциальную пользу при использовании в качестве сопутствующей терапии андрологических проблем. Ретроспективное наблюдательное исследование продемонстрировало, что добавление лираглутида к ТЗТ у гипогонадных мужчин с СД2 и ожирением позволило добиться снижения массы тела и достижения целевых показателей гликемии в сочетании с восстановлением уровня тестостерона [176]. Также было показано, что краткосрочная комбинированная терапия эксенатидом и метформином у мужчин с ожирением и СД2 способствовала восстановлению нормального уровня тестостерона в сочетании с коррекцией сексуальной дисфункции [177]. Терапия эксенатидом уменьшала отрицательное воздействие высокожировой диеты у самцов мышей за счет уменьшения воспаления яичек, но не приводила к значимому повышению уровня тестостерона [178]. Предполагается, что эффект снижения веса является основным фактором улучшения эндогенной выработки тестостерона при лечении противодиабетическими препаратами. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что повышение уровня тестостерона в результате лечения

арГПП1 выше, чем можно было бы ожидать только от потери веса [177, 179]. Это можно объяснить прямым воздействием на тестикулярные рецепторы к ГПП1 и/или снижением уровня оксидантов в гонадах, но данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении [180-181]. Аналогичным образом можно предположить, что помимо потери веса, улучшение гликемического контроля само по себе приводит к улучшению показателей выработки тестостерона у мужчин, получающих противодиабетические препараты. Наблюдения за мужчинами с СД2 показали, что уровень оГ обратно коррелировал с HbA1c, на основании чего авторы предположили, что улучшение уровня HbA1c должно приводить к улучшению оГ [182]. Но в исследовании Giagulli et. al. (2020), включившем 71 пациента, улучшение гликемического контроля не вносило вклада в улучшении выработки оГ [144].

#### **1.4 Влияние заместительной терапии тестостероном на показатели углеводного обмена у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом**

Основным методом лечения гипогонадизма является ТЗТ, доказавшая свое положительное влияние на антропометрические и метаболические параметры [183-187]. Эта терапия признана безопасной. В июле 2023 года были опубликованы результаты 2х летнего исследования TRAVERSE на выборке из 5246 пациентов возрастом 45-80 лет по оценке сердечно-сосудистых рисков ТЗТ, показавшие отсутствие ее отрицательного влияния на развитие сердечно-сосудистых событий [188]. Негативного влияния на состояние грудной и предстательной желез ТЗТ также не оказывает [14, 189]. В ряде случаев отмечается усиление эритропоэза, не несущее риска для пациента [14, 53, 190]. Однако, экзогенный тестостерон по принципу отрицательной обратной связи подавляет ГГО, что, соответственно, приводит к подавлению сперматогенной функции яичек с риском развития бесплодия [191]. В подавляющем большинстве случаев к моменту развития гипогонадизма, ассоциированного с СД2, мужчины уже реализовывают свои репродуктивные планы, и потенциальное бесплодие может стать проблемой

лишь для ограниченного числа пациентов. Для мужчин, планирующих реализацию репродуктивных планов в дальнейшем, разработаны альтернативные подходы к лечению, не связанные с применением ТЗТ [14, 16, 192].

Подавляющее большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов, а также более ранние работы указывают на наличие положительного влияния ТЗТ на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен в целом [5, 130, 193-195]. В отечественном исследовании 2018 года у 80 мужчин с СД2 оценивалось влияние трансдермального геля тестостерона в сочетании с диетотерапией на метаболические показатели. Применение тестостерона в течение 9 мес. привело к значимому уменьшению окружности талии (ОТ), снижению индекса ИР НОМА-IR и уровня HbA1c по сравнению с этими показателями в контрольной группе [53]. В более крупном РКИ 220 мужчин с МС, две трети из которых имели СД2, применение трансдермального геля тестостерона было ассоциировано со значительным снижением индекса НОМА-IR. Через 9 месяцев наблюдения у пациентов с СД2 контроль гликемии был значимо лучше в группе ТЗТ по сравнению с контрольной (разница итоговых уровней HbA1c -0,45%,  $p=0,035$ ) [196]. В исследовании 2016 года S. Dhindsa et al. также указывали на снижение ИР у 44 мужчин с СД 2 типа и гипогонадизмом на фоне внутримышечной терапии тестостероном в течение 24 нед., что было зафиксировано с помощью точного метода эугликемического гиперинсулинемического клэмп [197]. По данным крупного мета-анализа 2016 года, объединившего 59 РКИ с участием 3029 пациентов на ТЗТ и 2049 мужчин контрольной группы как с возрастным андрогенным дефицитом, так и с гипогонадизмом на фоне ожирения и/или СД 2 типа, ТЗТ была связана со значимым снижением содержания жира и увеличением мышечной массы, а также со снижением гликемии натощак и резистентности к инсулину [130]. Интересным является двухлетнее австралийское двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ 2021 года, в котором на выборке из 1007

мужчин в возрасте 50-74 лет (504 – ТЗТ, 503 – плацебо) с нарушенной толерантностью к глюкозе или впервые выявленным СД2 и низким уровнем оГ было продемонстрировано статистически значимое положительное влияние ТЗТ инъекционным препаратом тестостерона ундеканоата на снижение доли мужчин с СД2. Так через 2 года 2-часовой уровень глюкозы 11,1 ммоль/л или выше при пероральном глюкозотолерантном тесте регистрировался у 87 (21%) из 413 участников в группе плацебо и у 55 (12%) из 443 участников в группе ТЗТ (относительный риск 0,59, 95% ДИ 0,43-0,80;  $p=0,0007$ ) [190]. Эффективность долгосрочной заместительной андрогенной терапии в отношении углеводного обмена продемонстрирована в проспективном 11 летнем исследовании: 178 пациентов получали ТЗТ тестостероном ундеканоатом в/м каждые 12 нед. 34,3% мужчин достигли ремиссии СД2; 83,1% достигли уровня HbA1 6,5% и менее; 90% достигли уровня HbA1c менее 7% [195].

В других работах было отмечено отсутствие значимого положительного эффекта ТЗТ на ИР и HbA1c у мужчин с СД 2 типа [198-200]. Возможно, для достижения максимального воздействия ТЗТ на метаболические показатели необходима длительность терапии не менее 12 мес., в то время как в большинстве работ продолжительность наблюдения составляет не более 6-9 мес. [53, 124, 200-202]. Кроме того, во многих исследованиях пациенты исходно имели близкий к нормальному или нормальный уровень HbA1c, что ставит под сомнение возможность улучшения гликемического контроля на фоне краткосрочной ТЗТ [198, 203].

Таким образом, противоречивые данные могут быть связаны с различными причинами, в частности с высокой гетерогенностью включенных групп пациентов (по возрасту, массе тела, продолжительности СД2, уровню HbA1c, наличию осложнений СД2, виду ТЗТ), коротким периодом наблюдения, малой статистической мощностью исследований, не позволяющими доказать эффект, а также различными подходами к ССТ,

оказывающей ключевое влияние на конечный результат гликемического контроля [124, 128, 197, 200, 202].

С одной стороны, представлено много публикаций, в том числе РКИ и мета-анализов, указывающих на то, что терапия тестостероном снижает процент жира в организме и увеличивает или сохраняет мышечную массу у мужчин с СД2 и МС [126, 128, 130, 200, 204-206]. В РКИ 2021 года было показано, что у мужчин, получавших ТЗТ в сочетании с коррекцией образа жизни, наблюдалось большее уменьшение ОТ, общей жировой массы и массы висцерального жира, а также увеличение общей массы мышц и мышц рук в сочетании с увеличением силы не доминирующей руки без значимого уменьшения массы тела по сравнению с группой пациентов только с коррекцией образа жизни [190]. С другой стороны, мета-анализ 17 РКИ, исследовавший влияние терапии тестостероном на метаболические параметры у мужчин с СД2 и/или МС продемонстрировал, что ТЗТ не оказала влияния на массу тела [130, 207]. Отсутствие значимого влияния ТЗТ на висцеральное ожирение у мужчин с СД 2 типа было продемонстрировано в двух 24-недельных РКИ с участием 39 и 44 мужчин с СД2 получавших трансдермальный гель тестостерона и внутримышечные инъекции тестостерона, соответственно [124, 208]. Но оба исследования имели маленькую продолжительность и мощность, что могло не позволить оценить полноту влияния ТЗТ на висцеральное ожирение.

Таким образом, установлено, что СД2 и ожирение нарушают работу ГГО, приводя к развитию гипогонадизма, а дефицит тестостерона негативно влияет на метаболические показатели, формируя «порочный круг». Однако патофизиологические механизмы, лежащих в основе этой взаимосвязи, а также влияние ТЗТ на углеводный обмен и ССТ с коррекцией образа жизни на восстановление эндогенной выработки тестостерона требуют уточнения.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Дизайн исследования

Источником случаев для обоих этапов исследования являлась рутинная клиническая практика врачей андрологов и диабетологов ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, степень выраженности изучаемых параметров в общей популяции может отличаться. Учитывая средний уровень HbA1c в общей популяции больных СД2 в РФ 7,3% (в нашей выборке скринингового этапа (n=505) средний HbA1c 8,8% (95% ДИ 8,6-9,0)), преобладание пероральной сахароснижающей монотерапии (41,6%), частоту диабетической нейропатии 23,7% (в нашей выборке скринингового этапа 64,4% (95% ДИ 60,0-68,5)), диабетической нефропатии 19,1% (в нашей выборке 26,3% (95% ДИ 22,5-30,4)), диабетической ретинопатии 12,3% (в нашей выборке 40,8% (95% ДИ 36,5-45,2)), ИБС 9,4% (в нашей выборке 25,4% (95% ДИ 21,6-29,4)), синдрома диабетической стопы (СДС) 1,3% (в нашей выборке 30,1% (95% ДИ 26,1-34,3)), исследуемая когорта пациентов не является репрезентативной относительно общей популяции пациентов с СД2, однако отражает данные крупных медицинских центров по диагностике и лечению СД [18].

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 сахарного диабета 2 типа в соответствии с алгоритмами [32].

**Критерии не включения:** 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).

Далее с целью уточнения отягощающего влияния разных характеристик СД2 на развитие гипогонадизма для общей выборки пациентов, сформированной сплошным методом, был введен дополнительный критерий не включения ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) и одномоментный анализ проведен вновь ( $n=174$ ).

С целью сравнительной оценки разных лабораторных методов диагностики гипогонадизма был проведен одномоментный сравнительный анализ показателей тестостерона 38 пациентов общей выборки с имеющимися данными определения тестостерона как методом тандемоной масс-спектрометрии, так и иммунным методом.

Для выявления особенностей стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом и СД2 был проведен одномоментный анализ 347 мужчин общей выборки с оцененным стероидным профилем методом ВЭЖХ-МС/МС.

## **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. Способ формирования выборки произвольный.

**Критерии включения:** мужской пол, возраст 40-65 лет, установленный

диагноз СД2, установленный диагноз гипогонадизма в соответствии с клиническими рекомендациями [8, 32, 209].

**Критерии не включения:** гипергонадотропный или гипогонадотропный типы гипогонадизма, патогенез которых не связан с СД2; нарушения пола и развития, крипторхизм; отсутствие хотя бы одного из яичек, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в момент исследования или в анамнезе; алкоголизм или наркомания; противопоказания к назначению препарата трансдермального тестостерона; инсулинотерапия как в виде монотерапии, так и в комбинации с иными сахароснижающими препаратами.

**Критерии исключения:** нарушения протокола исследования, отказ от участия в исследовании, развитие противопоказаний к продолжению терапии препаратом тестостерона, увеличение уровня HbA1c, требующее инициации инсулинотерапии.

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).

Нулевая гипотеза – различия между группами наличия и отсутствия вмешательства в отношении величины изменения HbA1c отсутствуют.

Альтернативная гипотеза (превосходства) - группа с изучаемым вмешательством превосходит по величине изменения HbA1c группу без изучаемого вмешательства.

**Вторичные критерии эффективности:** группа с изучаемым вмешательством превосходит группу без изучаемого вмешательства по величине изменения ИМТ, ОТ, баллов опросника симптомов андрогенного дефицита AMS.

**Критерии безопасности:** уровень общего простатического

специфического антигена (ПСА) <4,0 нг/мл, отсутствие объемных образований предстательной и грудных желез, уровень гематокрита <54%, уровень гемоглобина <180 г/л, отсутствие нарушений углеводного обмена, требующих инициации инсулинотерапии.

Объем выборки рассчитывался следующим образом:

- Основная переменная исхода – величина изменения HbA1c
- Размер клинически значимого эффекта = 0,5% (данная величина как клинически значимая представлена в ранее проведенных исследованиях по оценке влияния медикаментозной терапии на показатели углеводного обмена [210-211]).

- Стандартное отклонение = 1,5 (величина получена при обработке данных пилотной выборки на момент инициации исследования).

- Уровень значимости = 5%
- Мощность = 80%
- Тест - двухсторонний

Формула для расчета размера выборки:  $n=2x(A+B)^2/(d/SD)^2$ , где n – размер выборки для каждой группы, SD – стандартное отклонение, d – клинически значимый эффект, A – при уровне значимости 5% – 1,96, B – для мощности 80% – 0,84,  $n = 2x(1,96+0,84)^2/(d/SD)^2$

Итого, не менее 141 человек в каждой из групп. С учетом потенциального выбывания пациентов из исследования всего было включено 300 пациентов, по 150 в каждую группу.

Распределение по группам проводилось методом подбора пар. Критерии подбора пар:

- уровень HbA1c с допустимой разницей  $\pm 0,5\%$ ,
- ОТ с допустимой разницей  $\pm 2$  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.

Данные критерии выбраны потому, что основным исходом вмешательства была принята величина изменения HbA<sub>1c</sub>, в связи с чем по уровню HbA<sub>1c</sub> группы должны быть исходно сопоставимы; ключевым патогенетическим фактором, оказывающим влияние на гипогонадизм, а также параметром, потенциально изменяющимся под влиянием ТЗТ гипогонадизма, является висцеральное ожирение, маркером выраженности которого является величина ОТ [94, 212-213]. Разброс значений  $\pm 2$  см выбран потому, что такие отклонения ОТ не могли оказать существенного влияния на сопоставимость групп в отношении патогенеза осложнений ожирения [214]. Кроме того, группы должны были быть сопоставимы по принимаемой ССТ, оказывающей ключевое влияние на конечный результат гликемического контроля [124, 128, 197, 200, 202].

Также в рамках 2 этапа работы проводилось ретроспективное исследование подгрупп пациентов группы ССТ (n=142) в зависимости от устранения или персистенции гипогонадизма с целью выявления факторов, влияющих на восстановление эндогенной продукции тестостерона у мужчин с СД2 и гипогонадизмом на фоне ССТ. Поскольку достижение эугонадизма (oT >12 нмоль/л) являлось исходом медицинского вмешательства, подгруппы формировались по этому исходу: достигшие эугонадизма и не достигшие эугонадизма.

Основной исход являлся суррогатным. Маскирование не применялось. Оба изучаемых в исследовании метода являются разрешенными к использованию в рутинной клинической практике, препараты и методики «off-label» не применялись.

План обследования включал общеклинические и андрологические методы, включая оценку андрогенного статуса, состояния предстательной и грудных желез исходно и в динамике.

## **2.2 Характеристики выборок больных**

В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ГНЦ 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.

Клинические характеристики выборки пациентов, включенных в 1-й этап исследования, представлены в таблице 1.

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

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

Примечания: Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. СД2 – сахарный диабет 2 типа, 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.

Из ранее обследованных на 1-м этапе исследования мужчин, а также впервые обратившихся пациентов произвольно методом подбора пар с учетом критериев включения и не включения было сформировано 2 группы проспективного этапа исследования: 1я группа – мужчины, получающие как ССТ, так и препарат трансдермального тестостерона, и 2я группа исследования – пациенты, получающие только ССТ. Клиническая характеристика выборки пациентов, включенных во 2-й этап исследования, 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 <sup>2</sup>	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. СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс

массы тела, ОТ – окружность талии, ЛГ – лютеинизирующий гормон, HbA1c – гликированный гемоглобин, AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита, ПСА - простатический специфический антиген, СМ – препараты сульфонилмочевины, иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 - агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АНК – артерии нижних конечностей, СДС – синдром диабетической стопы.

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по метаболическим показателям, уровню тестостерона, ПСА, объему простаты, гематологическим параметрам, получаемой ССТ и осложнениям СД2, таблица 3.

**Таблица 3. Исходные характеристики обследования пациентов, включенных во 2-й этап исследования**

<b>Показатель</b>	<b>1я группа (n=150)</b>	<b>2я группа (n=150)</b>	<b>p</b>
<b>Возраст, лет</b>	55 [48; 61]	56 [49; 62]	0,411*
<b>Длительность СД2, лет</b>	10 [5; 15]	11 [7; 17]	0,084*
<b>ИМТ, кг/м2</b>	34,1 [30,5; 38,8]	34,2 [30,2; 39,2]	0,620*
<b>ОТ, см</b>	116,0 [108,0; 130,0]	116,5 [108,0; 128,0]	0,903*
<b>ЛГ, ЕД/л</b>	3,61 [2,72; 4,92]	3,72 [2,76; 4,65]	0,859*
<b>Тестостерон, нмоль/л</b>	7,53 [6,0; 9,05]	7,97 [6,15; 9,83]	0,082*
<b>НbA1c, %</b>	8,45 [7,6; 9,4]	8,49 [7,3; 9,6]	0,715*
<b>Балл AMS</b>	38 [33; 41]	37 [33; 40]	0,502*
<b>ПСА, нг/мл</b>	0,545 [0,356; 0,853]	0,54 [0,364; 0,741]	0,478*
<b>Объем простаты, мл</b>	27 [23; 32]	28 [25; 31]	0,471*
<b>Гематокрит, %</b>	45,0 [42,8; 47,8]	44,6 [41,6; 47,3]	0,359*
<b>Гемоглобин, г/л</b>	148 [140; 158]	146 [136; 155]	0,083*
<b>Сахароснижающая терапия, % **</b>			
<b>Метформин</b>	111 (74,0%)	107 (71,3%)	0,698**
<b>СМ</b>	41 (27,3%)	31 (20,6%)	0,224**
<b>иДПП4</b>	35 (23,3%)	34 (22,7%)	1,0**
<b>иНГЛТ2</b>	77 (51,3%)	78 (52,0%)	1,0**
<b>арГПП1</b>	57 (38,0%)	48 (32,0%)	0,333**
<b>Осложнения СД2, %**</b>			
<b>Ретинопатия</b>	41 (27,3%)	51 (34,0%)	0,256**
<b>Нефропатия</b>	20 (13,3%)	32 (21,3%)	0,094**
<b>Нейропатия</b>	100 (66,7%)	97 (64,7%)	0,808**
<b>ИБС</b>	27 (18,0%)	34 (22,7%)	0,39**
<b>ОИМ</b>	17 (11,3%)	18 (12,0%)	1,0**
<b>Атеросклероз БЦА</b>	58 (38,7%)	56 (37,3%)	0,906**
<b>ОНМК</b>	10 (6,7%)	6 (4,0%)	0,441**
<b>Атеросклероз АНК</b>	58 (38,7%)	57 (38,0%)	1,0**
<b>СДС</b>	32 (21,3%)	35 (23,3%)	0,782**

Примечание: \*U-критерий Манна-Уитни, \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йетса/двусторонний критерий Фишера (в зависимости от частоты признака). Me [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ЛГ – лютеинизирующий гормон, НbA1c – гликированный гемоглобин, AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита, ПСА - простатический

специфический антиген, СМ – препараты сульфонилмочевины, иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 - агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АНК – артерии нижних конечностей, СДС – синдром диабетической стопы.

### 2.3 Методы исследования

Все включенные в исследование пациенты были обследованы по стандартной единой схеме, включающей сбор жалоб с заполнением опросника симптомов андрогенного дефицита AMS (приложение), данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое обследование.

Регистрировались следующие результаты обследования: рост, вес, ИМТ, ОТ, HbA1c, оТ, показатели стероидного профиля, показатели липидного спектра крови, ЛГ, ГСПГ, гематокрит, гемоглобин, ПСА общий, объем предстательной железы.

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе и лобкового, типа телосложения, состояния грудных желез, а также оценку состояния и степени развития наружных половых органов.

Ультразвуковое исследование предстательной железы проводилось на аппарате Pro Focus 2202 (B-K Medical ApS, Denmark).

Определение оТ (РИ 12,1-35,0 нмоль/л), кортизола (РИ 140-630 нмоль/л), кортизона (РИ 33-97 нмоль/л), 21-деоксикортизола (РИ 0-1,2 нмоль/л), 11-деоксикортизола (РИ 0-10 нмоль/л), альдостерона (РИ 70-980 пмоль/л, в положении сидя), кортикостерона (РИ 1-50 нмоль/л), 11-деоксикортикостерона (0-0,58 нмоль/л), прегненолона (РИ 0-7 нмоль/л), прогестерона (РИ 0,1-1,0 нмоль/л), 17-гидроксипрегненолона (РИ 0-20 нмоль/л), 17-гидроксипрогестерона (РИ 0,2-6,0 нмоль/л), дегидроэпиандростерона (РИ 4-50 нмоль/л), андростендиона (РИ 0,8-9,0 нмоль/л) выполнялось с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС на хроматографе Waters I-Class и масс-спектрометре Waters Xevo TQ-XS (Waters Corp., Milford, USA).

Определение уровня HbA1c выполнялось методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на автоматическом анализаторе BIO-RAD D10.

Определение концентрации биохимических показателей сыворотки крови – холестерина (ХС) (РИ 3,3-5,2 ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (РИ 1,1-3,0 ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (РИ 0,9-2,6 ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (РИ 0,1-1,7 ммоль/л) выполнялось методом фотометрии на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott).

Определение ЛГ (РИ 2,5–11,0 ЕД/л), ГСПГ (РИ 20,6-76,7 нмоль/л) и оТ (при сравнении лабораторных методов диагностики) выполнялось методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics).

Определение уровня общего ПСА (РИ <4,0 нг/мл) выполнялось методом ИХЛА на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott).

Общеклинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония).

Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием программы-калькулятора <https://www.issam.ch/freetesto.htm>

## **2.4 Описание медицинского вмешательства**

На всех этапах исследования осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

На 2-м этапе исследования проводилась коррекция ССТ мужчинам обеих групп на момент включения в исследование. Пациентам 1й группы назначался трансдермальный препарат тестостерона Андрогель (Безен Хелскеа РУС (Besins Healthcare RUS)). Оценка адекватности дозы препарата проводилась путем определения уровня общего тестостерона 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.

На 2 этапе исследования всем пациентам были даны рекомендации по питанию (9 стол) и коррекции образа жизни, включающие гипо- или нормокалорийное питание (в зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела и ожирения) с ограничением быстроусваиваемых углеводов и ежедневные аэробные физические нагрузки при отсутствии противопоказаний со стороны хронических осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний. Длительность вмешательства по коррекции образа жизни составила 12 месяцев.

## **2.5 Статистические методы анализа данных**

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc., США, версия 13.0) [215]. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса, с использованием двустороннего точного критерия Фишера, метода Фримана-Холтона, а по количественным признакам – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось тестом Вилкоксона. Анализ корреляции двух количественных признаков осуществлялся методом ранговой корреляции по Спирмену. 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. Статистическая тенденция указывалась при значениях  $p$  в диапазоне от 0,05 до перерасчитанного критерия значимости после применения поправки Бонферрони. Результаты исследований представлены в виде медиан параметров, интерквартильного отрезка для количественных признаков (возраст, длительность СД2, ИМТ, ОТ, уровни тестостерона, кортизола, кортизона, 21-деоксикортизола, 11-деоксикортизола, альдостерона, кортикостерона, 11-деоксикортикостерона, прегненолона, прогестерона, 17-гидроксиpregненолона, 17-

гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона, HbA1c, ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, ЛГ, общего ПСА, гемоглобина, гематокрита, объем предстательной железы), средних параметров с расчетом доверительного интервала (HbA1c), а также величин изменения исследуемых параметров, абсолютных чисел и процентов для качественных признаков (частота приема различных групп сахароснижающих препаратов (метформин, СМ, иДПП4, иНГЛТ2, арГПП1, инсулины), статинов, частота встречаемости различных осложнений СД2 (ретинопатия, нефропатия, нейропатия, ИБС, ОИМ, атеросклероз БЦА, АНК, ОНМК, СДС)). Для расчета отношения разности тестостерона, оцененного методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС/МС, к тестостерону, оцененному методом ИХЛА, использовалась формула  $(oT_{ИХЛА} - oT_{ВЭЖХ-МС/МС}) / oT_{ИХЛА} * 100\%$ . При анализе операционных характеристик отрезной точки определялись диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР).

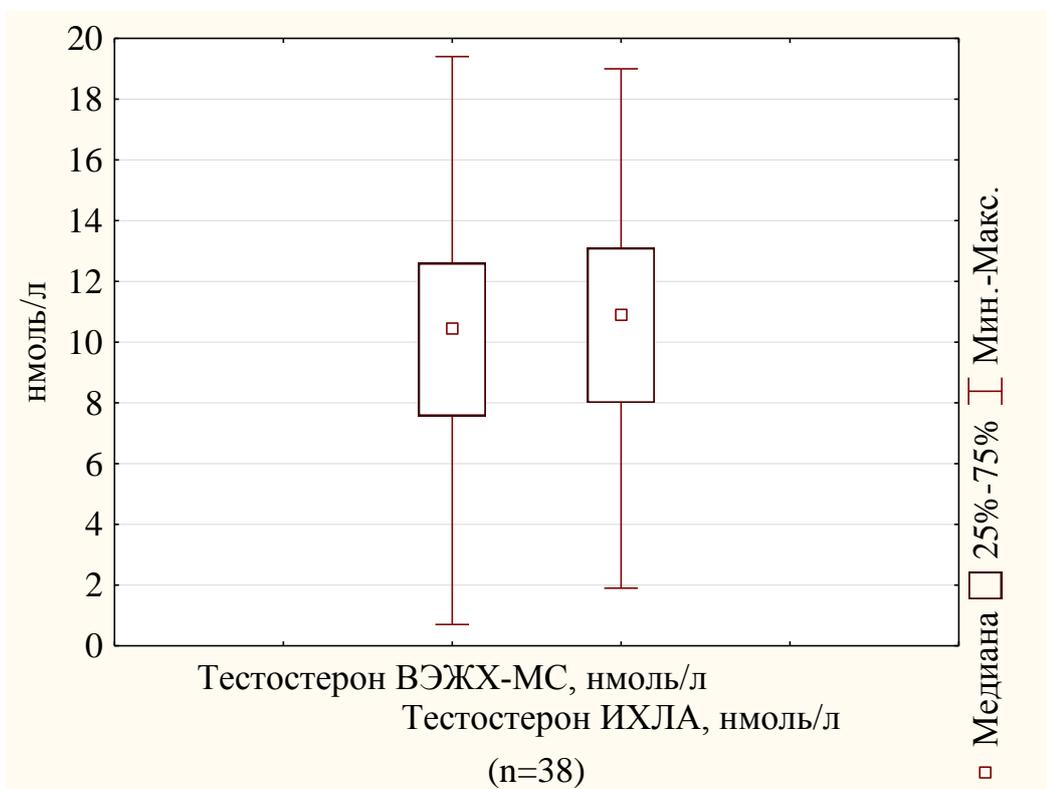
—.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Частота встречаемости и отягощающие факторы синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

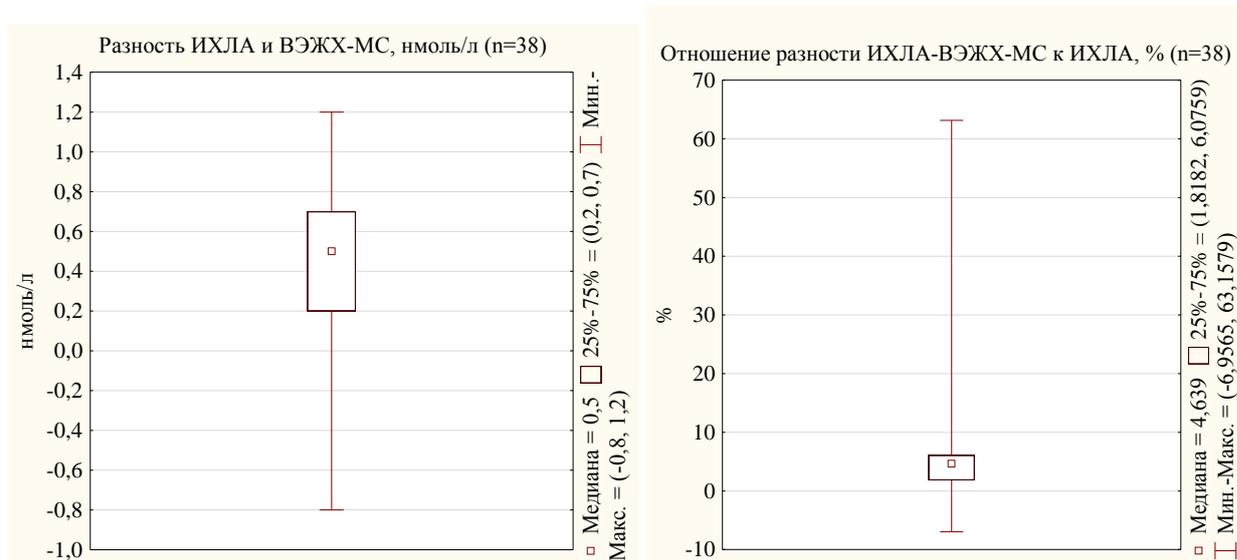
У всех включенных в исследование пациентов (n=505) наблюдались различные симптомы, которые потенциально могли являться клиническими проявлениями синдрома гипогонадизма.

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.



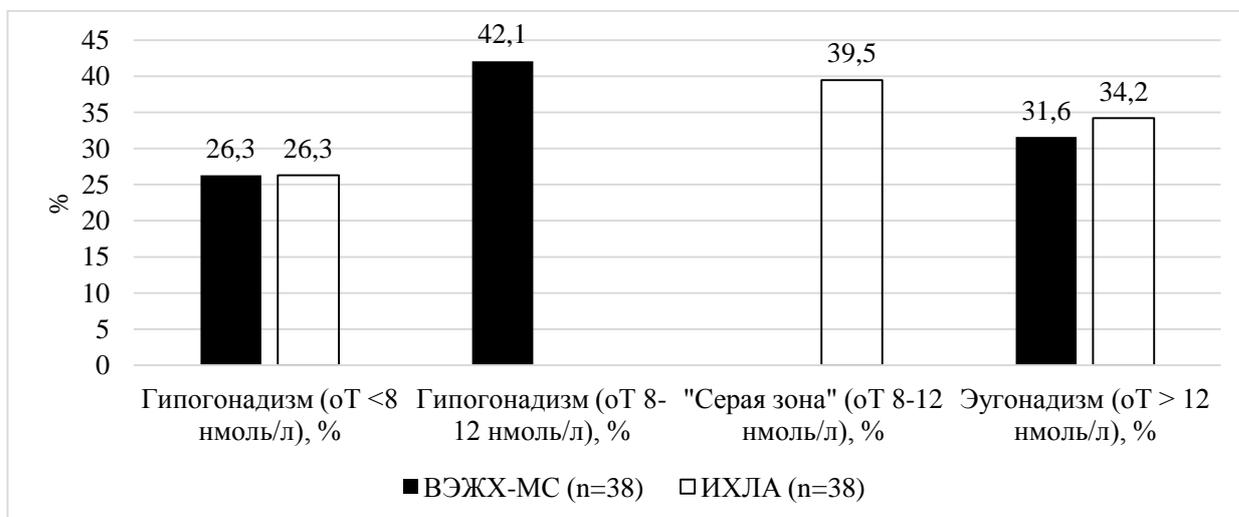
**Рисунок 1. Уровни тестостерона, определенного методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС/МС**

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.**

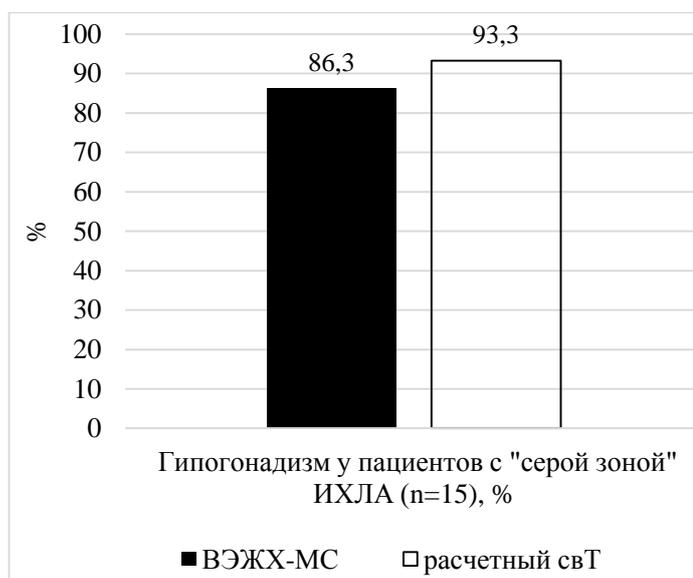
У мужчин с уровнем тестостерона ниже 8 нмоль/л и выше 12 нмоль/л существенных различий в интерпретации применяемых методов не было ( $p=0,958$ , обобщенный точный критерий Фишера (метод Фримана-Холтона)), рисунок 3.



**Рисунок 3. Сравнение результатов, полученных разными лабораторными методами**

39,5% (n=15) пациентов имели уровень тестостерона, измеренный методом ИХЛА, в так называемой «серой зоне» – в диапазоне от 8 до 12 нмоль/л, рисунок 3.

Выявление уровня оТ в «серой зоне» ИХЛА, по данным клинических рекомендаций, требует оценки ГСПГ и расчета свТ [8]. Гипогонадизм был подтвержден у 93,3% (n=14) пациентов «серой зоны» ИХЛА этим методом, и у 86,3% (n=13) методом тандемной масс-спектрометрии (p=1,0, двусторонний точный критерий Фишера), рисунок 4.



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

В целом по выборке лабораторно подтвержденный методом ВЭЖХ-МС/МС синдром гипогонадизма был выявлен у 355 мужчин. Таким образом, 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 4.

**Таблица 4. Сравнение пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма**

<b>Признак</b>	<b>Гипогонадизм (n=355)</b>	<b>Нет гипогонадизма (n=150)</b>	<b>p</b>
<b>Общий тестостерон, нмоль/л</b>	8,5 [6,7; 10,2]	15,0 [13,2; 17,7]	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Возраст, лет</b>	58 [51; 62]	59 [53; 62]	0,316*
<b>Длительность СД2, лет</b>	11 [6; 17]	11 [6; 16]	0,674*
<b>ИМТ, кг/м2</b>	33,0 [29,0; 37,4]	30,4 [27,3; 33,3]	<b>&lt;0,001*</b>
<b>НbA1c, %</b>	8,7 [7,5; 10,3]	8,1 [6,7; 9,5]	<b>0,002*</b>
<b>Общий холестерин, ммоль/л</b>	4,7 [3,7; 5,7]	4,5 [3,8; 5,4]	0,458*
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	2,7 [2,0; 3,7]	2,7 [2,1; 3,5]	0,866*
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	0,97 [0,84; 1,11]	1,03 [0,90; 1,17]	0,006*
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>	2,01 [1,35; 2,94]	1,67 [1,17; 2,33]	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Прием статинов, %</b>	170 (47,9%)	66 (44,0%)	0,542**
<b>Сахароснижающая терапия, %</b>			
<b>Метформин</b>	228 (64,2%)	77 (51,3%)	0,009**
<b>иДПП4</b>	64 (18,0%)	41 (27,3%)	0,026**
<b>иНГЛТ2</b>	90 (25,4%)	35 (23,3%)	0,713**
<b>арГПП1</b>	32 (9,0%)	10 (6,7%)	0,486**
<b>СМ</b>	105 (29,6%)	38 (25,3%)	0,390**
<b>Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия</b>	41 (11,6%)	14 (9,3%)	0,566**
<b>Базис-болюсная инсулинотерапия</b>	102 (28,7%)	51 (34,0%)	0,284**
<b>Инсулинотерапия (всего)</b>	143 (40,3%)	65 (43,3%)	0,591**
<b>Осложнения СД2, %</b>			
<b>Ретинопатия</b>	137 (38,6%)	69 (46,0%)	0,147**
<b>Нефропатия</b>	90 (25,4%)	43 (28,7%)	0,508**
<b>Полинейропатия</b>	226 (63,7%)	99 (66,0%)	0,689**
<b>ИБС</b>	94 (26,5%)	34 (22,7%)	0,431**
<b>ОИМ в анамнезе</b>	20 (5,6%)	8 (5,3%)	0,938**
<b>ОНМК в анамнезе</b>	7 (2,0%)	1 (0,7%)	0,494**
<b>СДС (все формы)</b>	117 (33,0%)	35 (23,3%)	0,041**
<b>Осложнения не выявлены</b>	58 (16,3%)	21 (14%)	0,598**

Примечания: \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йетса; 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  $p < 0,00192$ . СД2 – сахарный диабет 2 типа, 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.

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, таблица 5.

**Таблица 5. Исходные характеристики пациентов без ожирения  
(n=174)**

<b>Показатель</b>	<b>Значение</b>
<b>Общий тестостерон, нмоль/л</b>	11,2 [8,8; 15,2]
<b>Возраст, лет</b>	59 [53; 63]
<b>Длительность СД2, лет</b>	11 [6; 16]
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	27,4 [25,5; 29]
<b>НbA1c, %</b>	8,6 [7,4; 10,1]
<b>Общий холестерин, ммоль/л</b>	4,5 [3,7; 5,4]
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	2,7 [2,0; 3,5]
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	1,01 [0,89; 1,20]
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>	1,55 [1,17; 2,25]
<b>Прием статинов, %</b>	77 (44,3%)
<b>Сахароснижающая терапия, %</b>	
<b>Метформин</b>	95 (54%)
<b>иДПП4</b>	39 (22,4%)
<b>иНГЛТ2</b>	30 (17,2%)
<b>арГПП1</b>	8 (4,6%)
<b>СМ</b>	48 (27,6%)
<b>Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия</b>	20 (11,5%)
<b>Базис-болюсная инсулинотерапия</b>	63 (36,2%)
<b>Инсулинотерапия (всего)</b>	83 (47,7%)
<b>Осложнения СД2, %</b>	
<b>Ретинопатия</b>	77 (44,3%)
<b>Нефропатия</b>	40 (23,0%)
<b>Полинейропатия</b>	115 (66,1%)
<b>ИБС</b>	50 (28,7%)
<b>ОИМ в анамнезе</b>	11 (6,3%)
<b>ОНМК в анамнезе</b>	4 (2,3%)
<b>СДС (все формы)</b>	59 (33,9%)
<b>Осложнения не выявлены</b>	26 (14,9%)

Примечания: Ме [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. СД2 – сахарный диабет 2 типа, 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.

После чего анализ показателей в зависимости от наличия гипогонадизма был проведен повторно, таблица 6.

**Таблица 6. Сравнение пациентов без ожирения в зависимости от наличия гипогонадизма**

	<b>Гипогонадизм есть (n=103)</b>	<b>Гипогонадизма нет (n=71)</b>	<b>P</b>
<b>Общий тестостерон, нмоль/л</b>	9,2 [7,5; 10,6]	16,0 [13,9; 18,4]	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Возраст, лет</b>	59 [52; 63]	60 [53; 62]	0,746*
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	27,2 [25,8; 29,0]	27,5 [25,4; 29,1]	0,974*
<b>НbA1c, %</b>	9,1 [7,9; 10,5]	8,0 [6,7; 9,5]	<b>0,001*</b>
<b>Общий холестерин, ммоль/л</b>	4,5 [3,6; 5,7]	4,5 [3,8; 5,3]	0,823*
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	2,6 [2,0; 3,5]	2,7 [2,0; 3,5]	0,855*
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	0,98 [0,85; 1,16]	1,06 [0,90; 1,21]	0,042*
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>	1,50 [1,16; 2,27]	1,58 [1,17; 2,24]	0,890*
<b>Прием статинов, %</b>	46 (44,7%)	31 (43,7%)	0,893**
<b>Сахароснижающая терапия, %</b>			
<b>Метформин</b>	55 (53,4%)	40 (56,3%)	0,820**
<b>иДПП4</b>	18 (17,5%)	21 (29,6%)	0,090**
<b>иНГЛТ2</b>	16 (15,5%)	14 (19,7%)	0,607**
<b>арГПП1</b>	6 (5,8%)	2 (2,8%)	0,574**
<b>СМ</b>	28 (27,2%)	20 (28,2%)	0,976**
<b>Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия</b>	12 (11,7%)	8 (11,3%)	0,870**
<b>Базис-болюсная инсулинотерапия</b>	38 (36,9%)	25 (35,2%)	0,947**
<b>Инсулинотерапия (всего)</b>	50 (48,5%)	33 (46,5%)	0,910**
<b>Осложнения СД2, %</b>			
<b>Ретинопатия</b>	44 (42,7%)	33 (46,5%)	0,737**
<b>Нефропатия</b>	22 (21,4%)	18 (25,4%)	0,666**
<b>Полинейропатия</b>	66 (64,1%)	49 (69,0%)	0,608**
<b>ИБС</b>	31 (30,1%)	19 (26,8%)	0,758**
<b>ОИМ в анамнезе</b>	6 (5,8%)	5 (7,0%)	0,760**
<b>ОНМК в анамнезе</b>	3 (2,9%)	1 (1,4%)	0,646**
<b>СДС (все формы)</b>	40 (38,8%)	19 (26,8%)	0,136**
<b>Осложнения не выявлены</b>	18 (17,5%)	8 (11,3%)	0,362**

Примечания: \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йетса; 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  $p < 0,002$ . СД2 – сахарный диабет 2 типа, 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.

Частота гипогонадизма у лиц без ожирения составила 59,2% (95%ДИ 51,5-66,6). Сравнительный анализ среди данной подгруппы пациентов показал наличие статистически значимых различий в уровне HbA1c (выше у мужчин с гипогонадизмом).

### **3.2 Особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при сахарном диабете 2 типа**

У 347 мужчин из 1-го этапа исследования была проведена оценка стероидного профиля с определением 14 стероидных гормонов и их предшественников, таблица 7. По базовым характеристикам общая выборка пациентов (n=505) и группа мужчин с выполненным мультистероидным анализом (n=347) сопоставимы. Частота гипогонадизма в рассматриваемой выборке составила 69,5% (95% ДИ 64,3-74,3).

**Таблица 7. Общая характеристика выборки пациентов с оцененным стероидным профилем (n=347)**

<b>Показатель</b>	<b>Значение</b>
<b>Возраст, лет</b>	59 [53; 62]
<b>Длительность СД2, лет</b>	12 [6; 17]
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	32,2 [28,7; 35,9]
<b>НbA1c, %</b>	8,6 [7,2; 10,1]
<b><i>Сахароснижающая терапия, %</i></b>	
<b>Метформин</b>	206 (59,4%)
<b>иДПП4</b>	67 (19,3%)
<b>иНГЛТ2</b>	75 (21,6%)
<b>арГПП1</b>	26 (7,5%)
<b>СМ</b>	95 (27,4%)
<b>Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия</b>	40 (11,5%)
<b>Базис-болюсная инсулинотерапия</b>	119 (34,3%)
<b>Инсулинотерапия (всего)</b>	159 (45,8%)
<b><i>Осложнения СД2, %</i></b>	
<b>Ретинопатия</b>	150 (43,2%)
<b>Нефропатия</b>	95 (27,4%)
<b>Полинейропатия</b>	235 (67,7%)
<b>ИБС</b>	91 (26,2%)
<b>ОИМ в анамнезе</b>	18 (5,2%)
<b>ОНМК в анамнезе</b>	4 (1,2%)
<b>СДС (все формы)</b>	110 (31,7%)
<b>Осложнения не выявлены</b>	49 (14,1%)
<b><i>Стероидный профиль</i></b>	
<b>Общий тестостерон, нмоль/л</b>	10,3 [7,5; 13,0]
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	330 [260; 422]
<b>Кортизон, нмоль/л</b>	50,1 [42,0; 58,4]
<b>21-деоксикортизол, нмоль/л</b>	0,026 [0,010; 0,100]
<b>11-деоксикортизол, нмоль/л</b>	0,76 [0,48; 1,30]
<b>Альдостерон, пмоль/л</b>	171 [105; 280]
<b>Кортикостерон, нмоль/л</b>	4,74 [2,90; 8,25]
<b>11-деоксикортикостерон, нмоль/л</b>	0,05 [0,01; 0,10]
<b>Прегненолон, нмоль/л</b>	1,50 [1,00; 2,21]
<b>Прогестерон, нмоль/л</b>	<0,1 [<0,1; 0,1]
<b>17-гидроксипрегненолон, нмоль/л</b>	2,0 [1,32; 3,30]
<b>17-гидроксипрогестерон, нмоль/л</b>	1,34 [0,99; 1,90]
<b>Дегидроэпиандростерон, нмоль/л</b>	5,10 [2,97; 8,10]
<b>Андростендион, нмоль/л</b>	2,40 [1,84; 3,10]

Примечания: Me [25%; 75%] - количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные - в виде процентов. СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, НbA1c – гликированный гемоглобин, 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.

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 8.

**Таблица 8. Сравнение стероидного профиля пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма**

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

Примечания: \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  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 (n=241) и выработкой других стероидов у мужчин с СД2 выполнен попарный корреляционный анализ 14 стероидных гормонов (92 анализа), таблица 9.

**Таблица 9. Результаты корреляционного анализа (n=241)**

Показатели	r	p
Общий тестостерон & Кортизол	-0,048	0,454
Общий тестостерон & Альдостерон	0,061	0,342
Общий тестостерон & Кортизон	0,126	0,051
Общий тестостерон & 21-деоксикортизол	-0,027	0,673
Общий тестостерон & 11-деоксикортизол	-0,039	0,543
Общий тестостерон & 17-гидроксипрогестерон	<b>0,406</b>	<b>5,2*10<sup>-11</sup></b>
Общий тестостерон & 17-гидроксипрегненолон	0,152	0,018
Общий тестостерон & Кортикостерон	-0,023	0,719
Общий тестостерон & 11-деоксикортикостерон	0,039	0,546
Общий тестостерон & Прогестерон	0,141	0,028
Общий тестостерон & Прегненолон	0,099	0,122
Общий тестостерон & Андростендион	0,175	0,006
Общий тестостерон & Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	0,098	0,127

Примечания: Метод корреляции Спирмена. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,000543$ .

Была выявлена положительная статистически значимая корреляция между общим тестостероном и 17-гидроксипрогестероном. Кроме того, 17-гидроксипрогестерон хоть и в меньшей силе, но положительно коррелировал с другим андрогеном – андростендионом ( $r=0,328$ ;  $p=1,9*10^{-7}$ ).

### **3.4 Гликемический контроль у мужчин с сахарным диабетом 2 типа на фоне андрогенной заместительной терапии**

Проспективный этап исследования завершили 289 из 300 мужчин: 147 пациентов из 1-й группы (3 выбыло в связи с нежелательными явлениями) и 142 мужчины из 2-й группы (8 выбыло по причинам, связанным с невозможностью дальнейшего участия в исследовании, нарушением протокола, необходимостью инициации инсулинотерапии). Исходные данные обследования пациентов с учетом выбывания представлены в таблице 10.

Сопоставимость групп по метаболическим показателям, уровню тестостерона, общего ПСА, объему простаты, гематологическим параметрам, получаемой ССТ и осложнениям СД2 сохранилась.

**Таблица 10. 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 <sup>2</sup>	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*
<b>Сахароснижающая терапия, % **</b>			
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**
<b>Осложнения СД2, %**</b>			
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, \*\*  $\chi^2$  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. СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ЛГ – лютеинизирующий гормон, НbA1c – гликированный гемоглобин, AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита, ПСА - простатический

специфический антиген, СМ – препараты сульфонилмочевины, иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 - агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АНК – артерии нижних конечностей, СДС – синдром диабетической стопы.

Результаты обследования пациентов в динамике представлены в таблице

11.

Таблица 11. 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 <sup>2</sup>	33,1 [29,4; 37,8]	34,0 [30,3; 39,2]	0,229
p (ИМТ 0-6мес)	<0,001*	<0,001*	
ИМТ - 12мес., кг/м <sup>2</sup>	32,8 [29,4; 37,8]	33,8 [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]	45,1 [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. 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

$p < 0,0036$ . ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, HbA1c – гликированный гемоглобин, AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита, ПСА - простатический специфический антиген.

Как в 1й, так и во 2й группе изменения большинства изучаемых параметров являлись статистически значимыми, за исключением уровней ПСА, гематокрита, гемоглобина и объема предстательной железы во 2й группе. 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 этом уровни общего ПСА, объема предстательной железы, гематокрита и гемоглобина в 1й группе являлись статистически значимо более высокими, нежели чем у пациентов 2й группы на момент окончания исследования.

При оценке величин изменения исследуемых параметров было установлено, что для пациентов, получающих ТЗТ было характерно статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA1c (разность средних величин изменения HbA1c в группах 0,445% (95% ДИ 0,166-0,724,  $p=0,0019$ ), уменьшение ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита, таблица 12.

**Таблица 12. Величины изменения изучаемых параметров**

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

Примечание: 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  $p < 0,0063$ . ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, HbA1c – гликированный гемоглобин, AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита.

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 13.

**Таблица 13. 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]	<b>&lt;0,001</b>
p (AMS Ps 0-12мес)	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	
AMS Som - 0 мес.	16 [13; 18]	16 [14; 18]	0,950
AMS Som - 12 мес.	12 [10; 14]	14 [12; 16]	<b>&lt;0,001</b>
p (AMS Som 0-12мес)	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	
AMS Sex - 0 мес.	12 [11; 13]	12 [11; 13]	0,058
AMS Sex- 12 мес.	8 [7; 9]	12 [10; 13]	<b>&lt;0,001</b>
p (AMS Sex 0-12мес)	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,0004*</b>	

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  $p < 0,0083$ . AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита, 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%),  $p=0,151$  ( $\chi^2$  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.

### **3.5 Андрогенный статус у мужчин с гипогонадизмом и СД2 на фоне коррекции ССТ и образа жизни**

В группе мужчин, получавших только ССТ, через 12 мес. от начала исследования у 29 (20,4%) человек отмечалось устранение гипогонадизма. При этом у большинства из них (24 человека) нормализация уровня  $\text{от}$  произошла в течение 6 мес. Результаты сравнения данных обследования пациентов в зависимости от исхода гипогонадизма представлены в таблице 14.

**Таблица 14. 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*
<b>Сахароснижающая терапия, %**</b>			
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**
<b>Осложнения СД2, %**</b>			
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; \*\*  $\chi^2$  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  $p < 0,0018$ . СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, НbA1c – гликированный гемоглобин, СМ – препараты сульфонилмочевины, иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый

инфаркт миокарда, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АНК – артерии нижних конечностей, СДС – синдром диабетической стопы.

Для пациентов с нормализацией выработки тестостерона была характерна статистически значимо меньшая длительность СД2, 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. Кроме того, пациенты с эугонадизмом характеризовались лучшим показателем гликемического контроля в динамике при отсутствии статистически значимых различий в исходных значениях.

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 15.

**Таблица 15. 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

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2 типа

Операционные характеристики отрезной точки:

- ДЧ = 82,8% (95%-й ДИ 64,2-94,2%);
- ДС = 76,1% (95%-й ДИ 67,2- 83,6%);
- ПЦПР = 47,0% (95%-й ДИ 38,0-56,2%);
- ПЦОР = 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.

## ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о высокой распространенности гипогонадизма при СД2, составляющей от 15 до 80% [1, 3-4, 7, 50]. Высокая вариабельность показателей распространенности обусловлена разным гликемическим контролем, выраженностью ожирения, возрастом пациентов, а также методом определения тестостерона в крови и используемыми критериями постановки диагноза [14, 16, 36]. Так, в многоцентровом российском исследовании, проведенном среди 554 мужчин с СД2 в возрасте от 40 до 70 лет и ИМТ 30,6 [28,0; 34,3] кг/м<sup>2</sup> распространенность гипогонадизма составила 32,7% [7]. Но в другой многоцентровой работе, проведенной в Индии и включившей 900 мужчин с СД2 в возрасте от 30 до 59 лет гипогонадизм был выявлен лишь в 20,7% случаев [3]. Полученные в представленных исследованиях частоты встречаемости гипогонадизма существенно ниже, чем та, которая была определена в нашей работе – 70,3% (95%ДИ 66,1-74,3). Это может быть объяснено тем, что в более ранней российской работе мужчины с СД2 имели лучший гликемический контроль - уровень HbA1c составлял 7,2 [6,2; 8,9]%, а в нашей работе - 8,6 [7,3; 10,2]%. Кроме того, в представленных исследованиях лабораторная диагностика гипогонадизма проводилась методом ИФА, который является менее надежным нежели чем масс-спектрометрия.

Говоря о влиянии на результаты исследований выбора метода лабораторной диагностики гипогонадизма, следует отметить, что на сегодняшний день в распоряжении клинико-диагностических лабораторий имеются различные диагностические системы ИФА для определения уровня тестостерона, но они характеризуются различной точностью. Именно системы ИФА были использованы в большинстве представленных работ [7, 50-51, 53]. Любой из существующих методов ИФА требует выработку моноклональных антител с высокой специфичностью, при этом особую сложность представляет разработка моноклональных антител для класса стероидных гормонов и их

активных метаболитов в связи с близкой химической структурой [216]. Каждая компания-производитель конструирует свой вариант тест-системы, что затрудняет их стандартизацию. Это одна из причин расхождения в результатах определения стероидных гормонов. Появление и развитие современной технологии ВЭЖХ-МС/МС, обеспечивающей высокую производительность, практически 100% селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость, позволяет использовать ее в качестве эталонного метода при лабораторной диагностике, связанной с определением стероидных гормонов [34-36, 217-218]. Сравнительное исследование результатов определения концентрации  $\alpha\text{T}$  методами ИФА на анализаторах Architect 2000 и Vitros 3600 и ВЭЖХ-МС/МС с использованием образцов сыворотки крови 230 пациентов, направленных для обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, показало разницу в абсолютных значениях [36]. Однако рассчитанное процентное распределение результатов определения содержания тестостерона по диапазонам ожидаемых значений показало допустимую, с точки зрения практической диагностики, сопоставимость полученных результатов. Так в группе мужчин старше 50 лет андрогенный дефицит фиксировался в 50% случаев методом ВЭЖХ-МС/МС, в 44,8% случаев ИФА на анализаторе Architect и в 56,7% случаев ИФА на анализаторе Vitros. На основе полученных результатов в работе был сделан вывод о том, что в рутинной клинической практике для определения тестостерона может быть использован метод ИФА при условии персонализированного подхода к интерпретации результатов анализа каждого пациента и использовании одного и того же метода в ходе лечения и долгосрочного наблюдения. А ВЭЖХ-МС/МС может быть рекомендована для научных исследований, а также применения в качестве метода сравнения при тестировании диагностических тест-систем, и в спорных клинических случаях [36]. В нашей работе метод ВЭЖХ-МС/МС использован впервые в российской популяции при изучении частоты гипогонадизма у мужчин с СД2 для исключения проблемы «серых зон» и получения точных лабораторных

эпидемиологических данных. Было установлено, что по числовому результату методики ИХЛА и ВЭЖХ-МС/МС оказались сопоставимыми. Так у мужчин с уровнем оТ менее 8 нмоль/л и более 12 нмоль/л существенных различий в их интерпретации не было. При этом у трети (39,5%) пациентов оТ, измеренный методом ИХЛА, оказался в так называемой «серой зоне» – в диапазоне от 8 до 12 нмоль/л, что потребовало оценки ГСПГ и расчета свТ. Гипогонадизм был подтвержден у 93,3% пациентов «серой зоны» ИХЛА этим методом, и у 86,3% методом тандемной масс-спектрометрии. Таким образом, результаты оказались сопоставимы, но при этом метод ВЭЖХ-МС/МС не требовал выполнения дополнительного диагностического этапа, что является его очевидным преимуществом.

В работе индийских коллег использовался метод ИФА, кроме того, средний ИМТ пациентов составил  $26,2 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, а возраст –  $45,2 \pm 8,14$  лет [3]. Таким образом, в их исследовании, по сравнению с нашей работой, приняли участие более молодые пациенты с меньшим избытком массы тела, что и обуславливало меньшую частоту гипогонадизма. Если же сравнить результаты нашего исследования с работой, в которую включались стационарные пациенты с плохой компенсацией углеводного обмена, то там частота встречаемости дефицита тестостерона составила 68-83% в зависимости от метода выявления, что сопоставимо с нашими результатами, и подтверждает ассоциацию между развитием гипогонадизма и неудовлетворительным гликемическим контролем [50]. В этой работе было обследовано 82 мужчины с СД2 в возрасте  $53,8(95\%ДИ\ 52,0-55,7)$  лет. Распространенность дефицита тестостерон составила 68,3% при определении оТ методом ИФА и 83% при оценке его свободной фракции расчётным методом. Полученные различия были обусловлены увеличением уровня ГСПГ с возрастом, приводящего к снижению концентрации свТ [2]. Эти данные согласуются с результатами австралийского исследования 580 возрастных пациентов с ожирением и СД2, у которых распространенность гипогонадизма

составляла 43% и 57%, при измерении общего и расчете свободного тестостерона, соответственно [182]. По данным работ 2006 и 2022 года, выполненных на выборках 335 и 124 преимущественно амбулаторных пациентов в возрасте 56 [51; 65] и  $57,39 \pm 9,41$  лет с неудовлетворительным гликемическим контролем (уровни HbA1c более 7,5%), частота встречаемости гипогонадизма составила 50,4% и 50,81%, соответственно [51, 218]. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев у пациентов с нарушенным гликемическим контролем при СД2 частота встречаемости гипогонадизма превышает 50%, что сопоставимо с полученными в нашей работе данными [50-51, 182, 218].

Еще одним фактором, выявленным в нашем исследовании и ассоциированным с развитием гипогонадизма, является ожирение. Полученные результаты согласуются с данными других работ – известно, что висцеральное ожирение связано со снижением уровня тестостерона функционального характера, обусловленного нарушением отрицательной обратной связи в системе ГГО [1, 9, 11]. Причины этого могут быть различными. В ранних исследованиях была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при введении ГнРГ мужчинам с СД2 и ожирением [219]. Кроме того, гипогонадизм может развиваться из-за резистентности центральных гипоталамо-гипофизарных структур к лептину при ожирении, а также из-за избытка эстрогенов, образующихся в жировой ткани, что приводит к нарушению секреции ГнРГ и гонадотропинов [220-221]. В исследовании, посвященном изучению распространенности гипогонадизма у 1849 мужчин в возрасте старше 45 лет в США (1451 мужчин без диабета и 398 – с диабетом) с помощью определения свТ равновесным диализом, распространенность гипогонадизма у лиц без СД2 составила: при нормальной массе тела - 26% (n = 275), избыточном весе - 29% (n = 687), ожирении - 40% (n = 489). При СД2 распространенность гипогонадизма составила 44% (n = 36), 44% (n = 135) и 50% (n = 227), соответственно, при нормальной, избыточной массе тела и ожирении [12].

Кроме того, в нашем исследовании гипогонадизм сопровождался изменениями в липидном спектре крови - пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более высокий уровень ТГ. Эти результаты подтверждаются работами других авторов [222-224]. Так, в многофакторном регрессионном анализе результатов обследования 358 мужчин с СД2 и андрогенным дефицитом выявили значимую отрицательную корреляцию между уровнями оТ и ТГ крови, что позволило им рассматривать гипертриглицеридемию как независимый фактор, ассоциированный с гипогонадизмом у мужчин с СД2, независимо от уровня гликемии и степени абдоминального ожирения [222]. Также в одном из исследований, проведенном у 83 пациентов, была показана сильная статистически значимая корреляция между снижением уровня тестостерона и повышением ИМТ, ОТ, уровня ТГ, а также снижением уровня ЛПВП [223]. Сочетание висцерального ожирения с повышением ТГ и снижением ЛПВП авторами было расценено как индикатор метаболического синдрома. По данным другого исследования с участием 143 мужчин, низкий уровень тестостерона также ассоциировался с большими значениями уровня ТГ и меньшими – ЛПВП [224]. В целом, многочисленные эпидемиологические исследования однозначно указывают на то, что низкий уровень тестостерона крови ассоциирован с той или иной дислипидемией [225-229]. Мужчины с гипогонадизмом имеют проатерогенный профиль липопротеинов с низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем ТГ и ЛПНП [14, 128, 199, 225-229]. В нашем исследовании мы не выявили ассоциацию между гипогонадизмом и повышением уровня общего холестерина и ЛПНП, что, вероятно, было обусловлено влиянием на показатели липидного спектра крови статинов, которые принимали 47% включенных в исследование пациентов.

Учитывая ассоциацию гипогонадизма с дислипидемией, закономерными являются данные о значимости дефицита андрогенов в патогенезе атеросклеротических изменений сосудистой стенки и развитии макрососудистых осложнений СД2 (ИБС, СДС, ОНМК, ОИМ) [51, 52, 223-

224, 230]. Но в нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий в частоте встречаемости осложнений СД2 между гипо- и эугонадными мужчинами, что может быть связано с тем, что пациенты наблюдались в крупном федеральном центре и получали качественную индивидуализированную терапию СД2 направленную на профилактику осложнений диабета.

Итогом патогенного воздействия СД2, ожирения, дислипидемии и ишемии в отношении гонадной функции является снижение активности клеток Лейдига [1, 9-13]. Угнетается тестикулярный стероидогенез, но не затрагивается продукция стероидных гормонов надпочечниками [69, 110, 121-122]. Это подтверждается полученными нами результатами, согласно которым у мужчин как с гипо-, так и с эугонадизмомом не были выявлены отклонения в показателях минералкортикоидного и глюкокортикоидного звеньев надпочечникового стероидогенеза. Однако учитывая имеющиеся литературные данные о влиянии инсулинорезистентности и ожирения на повышение уровня альдостерона и кортизола, для более детального изучения влияния нарушения углеводного обмена на надпочечниковый стероидогенез требуется проведение дополнительных исследований [231-232].

Основным регулятором тестикулярного стероидогенеза в клетках Лейдига является ЛГ, воздействующий на мембранный рецептор, связанный с G-белком, и запускающий каскад реакций с последующей активацией протеинкиназы А [233-234]. Протеинкиназа А является триггером ряда внутриклеточных процессов, в результате которых холестерол поступает из липидных капель в митохондрии, а также происходит повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты тестикулярного стероидогенеза [235-237]. Применение аналога ЛГ – хорионического гонадотропина вызывало повышение экспрессии мРНК регуляторных генов тестикулярного стероидогенеза в обработанных клетках в несколько раз по сравнению с контрольными значениями [236]. На данный момент идет изучение внутриклеточных сигнальных путей и дополнительных регуляторных

механизмов тестикулярного стероидогенеза, однако это затруднено низкой чувствительностью и специфичностью применяемых методик, учитывая сходную химическую структуру ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов и трудности их дифференцированного определения стандартными иммуноферментными методами диагностики [34-36, 56, 233, 237-238]. Таким образом, целесообразно рассмотреть результаты исследований, в которых стероидогенез оценивался методом ВЭЖХ-МС/МС, как и в нашей работе [36, 217, 239]. Так, в исследовании 2021 года PIVUS, проведенном в Швеции с участием 452 мужчин и определением с помощью ВЭЖХ-МС/МС стероидного профиля (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортизол, дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон, эстрон и эстрадиол), отмечались статистически значимо более низкие концентрации тестостерона и его предшественников (17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона) у мужчин с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [240]. В нашем исследовании в группе мужчин с СД2 низкий уровень тестостерона также ассоциировался с более высоким ИМТ и сопровождался снижением концентрации предшественников андрогенов - 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона. При этом корреляционный анализ продемонстрировал наиболее значимую положительную корреляцию концентрации тестостерона с 17-гидроксипрогестероном, который в свою очередь, хоть и в меньшей степени, но также положительно коррелировал с более слабым андрогеном – андростендионом. Таким образом, 17-гидроксипрогестерон может является маркером тестикулярного стероидогенеза. Это предположение согласуется с результатами ряда исследований [241-242]. Продемонстрирована положительная корреляция между интратестикулярным тестостероном и сывороточным 17-гидроксипрогестероном у мужчин, получавших хорионический гонадотропин [241]. Основываясь на этом наблюдении, авторы выдвинули гипотезу о возможности использования 17-гидроксипрогестерона

сыворотки крови в качестве маркера интратестикулярной продукции тестостерона у мужчин. Для проверки гипотезы было проведено проспективное исследование среди 140 мужчин, разделенных на 3 группы: получающие стимулирующую терапию цитратом кломифена и/или хорионическим гонадотропином человека; получающие ТЗТ, подавляющую внутритестикулярную продукцию тестостерона; и фертильные мужчины с нормальным уровнем тестостерона в сыворотке крови в качестве группы контроля. У всех пациентов в ходе исследования уровень тестостерона соответствовал норме, в то время как уровень 17-гидроксипрогестерона статистически значимо снизился у пациентов на ТЗТ и повысился у мужчин, получающих стимулирующую терапию кломифеном/гонадотропином. На основании этого исследователями был сделан вывод о надежности сывороточного 17-гидроксипрогестерона в качестве маркера интратестикулярной продукции тестостерона и возможности его потенциального использования при титровании доз препаратов, влияющих на стероидогенез в клетках Лейдига [241]. Так, в недавних клинических исследованиях новой интраназальной формы тестостерона, позиционируемой авторами в качестве варианта ТЗТ с минимальным подавляющим влиянием на ГГО за счет короткого периода действия препарата, нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона на фоне терапии расценивался в качестве маркера сохранности тестикулярного стероидогенеза, минимального риска подавления сперматогенеза и возможности продолжения терапии тестостероном короткого действия. Низкий же уровень 17-гидроксипрогестерона указывал на супрессивное воздействие терапии [242]. Так как альтернативой по оценке выработки интратестикулярного тестостерона является инвазивная биопсия яичек, установление маркера, оцениваемого путем анализа крови, значительно упрощает задачи диагностики.

В результате влияния метаболических нарушений при СД2 развивается не только функциональный, потенциально обратимый гипогонадизм с нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, но и

органический смешанный нормогонадотропный и необратимый гипогонадизм [6, 8, 14, 55, 123]. При этом виде гипогонадизма показано проведение ТЗТ [8, 14-16]. Так как основным заболеванием у пациентов является СД2, актуально изучение влияния ТЗТ на гликемический контроль при СД2 с одной стороны, и ССТ с коррекцией образа жизни на восстановление эндогенной продукции тестостерона с другой. Полученные в нашем исследовании данные о статистически значимом положительном влиянии ТЗТ гипогонадизма на показатели гликемического контроля у мужчин с СД2 (величины изменения HbA1c за период наблюдения составили -1,2 [-1,7; -0,8] и -0,9 [-1,7; 0,1]% для пациентов на ТЗТ и контрольной группы, соответственно,  $p < 0,001$ ; разность средних величин изменения HbA1c в группах 0,445% (95% ДИ 0,166-0,724,  $p = 0,0019$ )) согласуются с рядом крупных исследований и мета-анализов, опубликованных за последнее время [5, 193-194]. Так, Corona G. et al (2023) провели оценку 3 опубликованных ранее мета-анализов, по данным которых средние разницы итоговых уровней HbA1c на фоне ТЗТ составили -0,87 [-1,32; -0,42], -0,45 [-0,73; -0,16] и -0,27 [-0,47; -0,08]%, в выборках 124, 596 и 889 человек, соответственно. Эти разницы были статистически значимо выше наблюдаемых в контрольных группах [193]. В мета-анализе 2020 года с выборкой более 900 мужчин средняя разница величин изменения HbA1c в группе ТЗТ составила -0,67 [-1,15; -0,19]% [5]. А в последнем мета-анализе (2023), объединившем 11 РКИ и 2 – наблюдательных, с выборкой 2817 человек величины изменения HbA1c составили -0,73 [-1,07; -0,40] в группе ТЗТ и 0,16[-0,29; 0,60] в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) со средней разницей величин изменения HbA1c между группами -0,29 [-0,57; -0,02] [194]. Таким образом, в наиболее крупных работах было отмечено статистически значимое положительное влияние ТЗТ на гликемический контроль (HbA1c), хотя и стоит отметить их высокую гетерогенность. При этом в некоторых работах авторы указывают и на отсутствие значимого положительного эффекта [198-199]. Однако, недостатком этого мета-анализа является то, что оказавшая наибольшее влияние на полученный результат выборка из работы Hackett G et

al (2014) включала мужчин с исходно целевым или около целевым значением HbA1c [199]. При этом, по данным проведенного самими же авторами анализа, в подгруппе пациентов с исходным HbA1c более 7,5%, статистически значимый положительный эффект ТЗТ на обмен углеводов был получен через 52 недели терапии [199]. Кроме того, получены данные о том, что для достижения значимого положительного эффекта ТЗТ на углеводный обмен требуется не менее 12 мес. терапии, в то время как в ряде работ продолжительность наблюдения составляет не более 9 мес. [124, 201-202]. В нашей работе срок терапии составил 12 мес. А при исходно близких к нормальным значениям HbA1c и непродолжительном периоде наблюдения вероятность получения значимого улучшения гликемического контроля на фоне ТЗТ сомнительна [198, 201, 203]. Таким образом, гетерогенность полученных результатов исследований и отсутствие влияния ТЗТ на метаболические показатели в ряде работ могут быть связаны с разными исходными характеристиками включенных групп пациентов (по возрасту, массе тела, продолжительности СД2, уровню HbA1c, наличию осложнений СД2, виду ТЗТ), коротким периодом наблюдения, малой статистической мощностью исследований, а также различными подходами к ССТ, оказывающей ключевое влияние на конечный результат гликемического контроля [124, 128, 197, 200, 202]. В нашем исследовании эти недостатки были устранены, однако полученная разница медиан величин изменения HbA1c в 0,3% между группами (разница средних величин изменения HbA1c 0,445% (95% ДИ 0,166-0,724,  $p=0,0019$ )) 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.

Объяснением положительного воздействия ТЗТ на гликемический контроль является то, что тестостерон оказывает двунаправленное действие на углеводный обмен, стимулируя выработку инсулина  $\beta$ -клетками через повышение чувствительности к ГПП1, а также повышая передачу сигнала

через инсулиновый рецептор [6]. Кроме того, при оценке механизмов влияния тестостерона на метаболические показатели неоднократно сообщалось о его положительном влиянии на состав тела с повышением тощей массы, липолитическим действием с уменьшением маркеров асептического воспаления, анаболическим действием на костную ткань с повышением остеокальцина, а также протективным эффектом на эндотелий сосудов через образование NO [6, 128-129]. По данным наиболее крупных исследований мужчин с гипогонадизмом на фоне ожирения и/или СД2, ТЗТ была связана со значимым снижением содержания жира и увеличением либо сохранением мышечной массы, а также со снижением гликемии натощак и резистентности к инсулину [130, 206, 211]. С практической точки зрения наиболее интересным оказалось последнее исследование (2023), проведенное у 709 мужчин с СД2 и исходным уровнем ОТ менее 14 нмоль/л и длительностью наблюдения 2 года, продемонстрировавшее, что по крайней мере часть положительного эффекта лечения тестостероном опосредована снижением жировой массы тела (ОШ: 1,23; 95%ДИ 1,09–1,39;  $p < 0,001$ ) [211]. При этом установлено, что прогрессирование ассоциированной с СД2 саркопении на фоне ТЗТ гипогонадизма замедляется [206]. Вышеизложенные данные литературы согласуются с полученными нами результатами о статистически значимо большем снижении ОТ на фоне ТЗТ по сравнению с контрольной группой (величины изменения ОТ за 12 мес. в 1й группе -4 [-7; -2], во 2й группе -2 [-6; 0] см,  $p < 0,001$ ) при отсутствии различий в величинах снижения ИМТ (величины изменения ИМТ за 12 мес. в 1й группе -1,1 [-2,1; -0,3], во 2й группе -0,7 [-2,3; 0] кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,031$  (уровень статистической значимости при применении поправки Бонферрони  $p < 0,007$ )), что косвенно отражает потерю жировой ткани при сохранении мышечной массы. Однако в нашем исследовании достоверно в этом убедиться не удалось, так как мы не выполняли прямых методов оценки состава тела (например, абсорбциометрию или биоимпедансометрию).

Еще одним преимуществом ТЗТ являлось статистически значимое уменьшение симптомов дефицита андрогенов, что сопровождалось улучшением качества жизни не только в сексуальной сфере, но и в психоэмоциональном и соматическом статусах, и согласовалось с результатами работ других авторов [194, 243].

Для оценки безопасности ТЗТ, согласно клиническим рекомендациям, проводился контроль показателей общего ПСА, гематокрита, гемоглобина, объема простаты и исключение объемных образований грудных желез, по результатам чего данных за объемные образования простаты и грудных желез, а также патологических уровней гематокрита и гемоглобина, требующих прекращения терапии, получено не было, что согласуется с опубликованными ранее многочисленными исследованиями [14, 53, 189]. 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 получено не было. У 11,3% мужчин на ТЗТ и 6% пациентов без терапии гипогонадизма отмечалось повышение гематокрита выше референса (>51%),  $p=0,151$  ( $\chi^2$  с поправкой Йетса), однако это не требует коррекции терапии. Повышение гемоглобина выше референсного значения (>172 г/л) было выявлено у 8% и 1,3% мужчин на ТЗТ и без коррекции гипогонадизма, соответственно,  $p=0,011$ , что логично, так как ТЗТ стимулирует эритропоэз, но это не является проблемой и не несет рисков для пациента при применении трансдермального препарата тестостерона [8, 14, 16].

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с подавляющим большинством данных других исследователей и свидетельствуют о безопасности ТЗТ и ее положительном влиянии на гликемический контроль.

Несмотря на актуальность изучения влияния коррекции компонентов МС, в частности улучшения показателей углеводного обмена и массы тела, на

эндогенную продукцию тестостерона у мужчин с СД2 и ассоциированным с ним функциональным, обусловленным нарушением отрицательной обратной связи гипоталамус-гипофиз-гонады, гипогонадизмом, в литературе встречается крайне ограниченное число работ, посвященных данному вопросу [144, 244-246]. По данным нашего исследования, за 12 мес. лечения эффективность ССТ и коррекции образа жизни в отношении устранения гипогонадизма составила 20,4% (95% ДИ 14,1-28,0). Таким образом, лишь пятая часть пациентов достигла эугонадизма на фоне активной лечебной тактики. Успешность достижения гипогонадизма была ассоциирована с небольшой длительностью СД2 (ПЦОР отрезной точки 8 лет = 94,51% (95%-й ДИ 88,5-97,5%)), снижением жировой массы тела, а также достижением лучшего контроля гликемии независимо от исходных значений ИМТ, ОТ и HbA1c. 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. По данным опубликованного ранее исследования на меньшей выборке пациентов (71 мужчина в возрасте  $50,3 \pm 3,3$  лет с СД2 (HbA1c  $7,7 \pm 0,6\%$ ), ожирением (ИМТ  $33,7 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>) и нормогонадотропным (ЛГ  $6,2 \pm 0,9$  ЕД/л) гипогонадизмом (ОТ  $266 \pm 12$  нг/дл), эффективность ССТ в отношении достижения уровня ОТ  $\geq 300$  нг/дл ( $10,4$  нмоль/л) составила 34% через 1 год и также была ассоциирована со значимым снижением массы тела [144]. В данной работе авторы указывали на отсутствие влияния улучшения гликемического контроля самого по себе в отношении повышения эндогенной продукции тестостерона и не проводили оценку иных, потенциально ассоциированных с персистенцией гипогонадизма, факторов [144].

По данным нашего исследования, не было получено статистически значимых различий в применяемой ССТ между группами пациентов с устранением или персистенцией гипогонадизма. Оценке влияния различных групп ССТ в отношении выработки тестостерона посвящено небольшое число

работ (14 исследований), объединенных в систематический обзор [164]. Выводы данного обзора согласуются с нашими результатами и говорят об отсутствии значимого влияния классических сахароснижающих препаратов на выработку тестостерона, однако указывают на некоторые преимущества новых групп препаратов, в частности арГПП1, вероятно, за счет их дополнительного влияния на массу тела, а также прямого воздействия на тестикулярные рецепторы к ГПП1 и/или снижения уровня антиоксидантов в яичках, что требует дальнейшего изучения [180-181]. Среди наших пациентов с выраженным нарушением контроля углеводного обмена, длительным течением заболевания и множественными осложнениями СД2, эффективность ССТ в отношении нормализации уровня тестостерона оказалась низкой, что может быть связано с наличием у этих мужчин органического смешанного нормогонадотропного, но необратимого гипогонадизма. Таким образом, на текущий момент можно говорить о том, что в отношении восстановления эндогенной выработки тестостерона имеет значение не группа сахароснижающих препаратов, а факт значимого снижения жировой массы тела и HbA1c независимо от их исходных значений и применяемой схемы ССТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании отмечена высокая частота гипогонадизма у мужчин с СД2. Гипогонадизм ассоциирован с неудовлетворительным гликемическим контролем, ожирением и повышением уровня ТГ. Дефицит тестостерона сопряжен с тенденцией к снижению выработки предшественников андрогенов, главным образом 17-гидроксипрогестерона, который может рассматриваться в качестве маркера тестикулярного стероидогенеза. При этом не отмечается влияния на минерало- и глюкокортикоидные звенья надпочечникового стероидогенеза. При применении ТЗТ в сочетании с ССТ отмечалось более выраженное снижение уровня HbA1c, уменьшение ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита, по сравнению с использованием ССТ без андрогенной терапии. Устранение гипогонадизма на фоне только ССТ произошло у 20,4% (95%ДИ 14,1-28,0) пациентов со статистически значимо меньшей длительностью СД2, большим снижением жировой массы тела и достижением лучшего гликемического контроля по сравнению с мужчинами с персистенцией гипогонадизма.

## ВЫВОДЫ

1. В исследуемой 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  $\leq 8$  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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- арГПП1 - агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1
- АФК – активные формы кислорода
- ВЭЖХ-МС/МС - высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией
- ГГО – гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось
- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
- ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа
- ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
- ДИ – доверительный интервал
- ДС – диагностическая специфичность
- ДЧ – диагностическая чувствительность
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- иДПП4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4
- ИЛ - интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
- ИР – инсулинорезистентность
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИХЛА - иммунохемилюминисцентный анализ
- КПГ - конечные продукты гликирования
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МИЭФ-5 - международный индекс эректильной функции
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- МС – метаболический синдром
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОС – оксидативный стресс

- ОТ – окружность талии
- оТ – общий тестостерон
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПСА - простатспецифический антиген
- ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
- ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- свТ – свободный тестостерон
- СД – сахарный диабет
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- СДС – синдром диабетической стопы
- СМ – препараты сульфонилмочевины
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССТ – сахароснижающая терапия
- ТГ – триглицериды
- ТЗТ – тестостерон-заместительная терапия
- ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$
- ФР СД - Федеральный Регистр сахарного диабета России
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ХС – холестерин
- ЭПК - эндотелиальные прогениторные клетки
- 3 $\beta$ -HSD - 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа
- AMS – балл опросника симптомов андрогенного дефицита
- AMS Ps - изменение психоэмоционального статуса
- AMS Som - соматические изменения
- AMS Sex - изменения со стороны половой системы
- НbA1c – гликированный гемоглобин
- IDF - The International Diabetes Federation (Международная федерация диабета)

NO - оксид азота(II)

RAGE - Receptor for Advanced Glycation End Products (Рецептор конечных продуктов гликирования белков)

StAR - Steroidogenic acute regulatory protein (Стероидогенный острый регуляторный белок)

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Опросник симптомов андрогенного дефицита AMS

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого симптома. Отсутствующие симптомы отметьте в квадратике «нет».

Симптомы:	нет	слабые	умерен- ные	выра- жен- ные	очень выра- женные
	1	2	3	4	5
1. <b>Ухудшение самочувствия и общего состояния</b> (общее состояние здоровья, субъективные ощущения).....	<input type="checkbox"/>				
2. <b>Боли в сочленениях и мышечные боли</b> (боли в нижней части спины, боли в сочленениях, боли в пояснице, боли по всей спине ) .....	<input type="checkbox"/>				
3. <b>Повышенная потливость</b> (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения) .....	<input type="checkbox"/>				
4. <b>Проблемы со сном</b> (трудности с засыпанием, на протяжении сна, ранним пробуждением, чувство усталости, плохой сон, бессонница).....	<input type="checkbox"/>				
5. <b>Повышенная потребность в сне, частое ощущение усталости</b> .....	<input type="checkbox"/>				
6. <b>Раздражительность</b> (ощущения агрессивности, раздражения по пустякам, уныние) .....	<input type="checkbox"/>				
7. <b>Нервозность</b> (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство).....	<input type="checkbox"/>				
8. <b>Тревожность</b> (приступы паники) .....	<input type="checkbox"/>				
9. <b>Физическое истощение / упадок жизненных сил</b> (общее снижение работоспособности , пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять) себя проявлять активность) .....	<input type="checkbox"/>				
10. <b>Снижение мышечной силы</b> (ощущение слабости) .....	<input type="checkbox"/>				
11. <b>Депрессия</b> (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроения, чувство бесполезности).....	<input type="checkbox"/>				
12. <b>Ощущение, что жизненный пик пройден</b> .....	<input type="checkbox"/>				
13. <b>Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»</b> .....	<input type="checkbox"/>				
14. <b>Уменьшение роста бороды</b> .....	<input type="checkbox"/>				
15. <b>Снижение способности и частоты сексуальных отношений</b> .....	<input type="checkbox"/>				
16. <b>Снижение количества утренних эрекции</b> .....	<input type="checkbox"/>				
17. <b>Снижение сексуального желания / либидо</b> (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов).....	<input type="checkbox"/>				

Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы? да  ..... нет.....

Если «да», опишите: \_\_\_\_\_

Большое спасибо за сотрудничество.

### Оценочная шкала опросника Aging Male Symptoms

Question Number	Score	Psychological Subscale	Somatic Subscale	Sexual Subscale
1	—	→	→ .....	→
2	—	→	→ .....	→
3	—	→	→ .....	→
4	—	→	→ .....	→
5	—	→	→ .....	→
6	—	→ .....	→	→
7	—	→ .....	→	→
8	—	→ .....	→	→
9	—	→	→ .....	→
10	—	→	→ .....	→
11	—	→ .....	→	→
12	—	→	→	→ .....
13	—	→ .....	→	→
14	—	→	→	→ .....
15	—	→	→	→ .....
16	—	→	→	→ .....
17	—	→	→	→ .....
Sum of scores in subscales		Sum-score PSYCH .....	Sum-score SOMAT .....	Sum-score SEXUAL .....
<b>Total sum of scores of all subscales = Total score:</b>				

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beatrice A, Dutta D, Kumar M, Siddegowda K, Sinha S, Ray S, Chowdhury S. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7 481–486. DOI <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
2. Ding E.L., Song Y., Mafk V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2006.-Vol.295 (11).-p.1288-99. doi: 10.1001/jama.295.11.1288
3. Agarwal PK, Singh P, Chowdhury S, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian J Endocr Metab* 2017; 21:64-70. DOI: 10.4103/2230-8210.196008.
4. Cheung KK, Luk AO, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: a review of current evidence. *J Diabet Investig*. 2015;6(2):112–123. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>
5. Shu-ying Li, Ya-ling Zhao, Yu-fan Yang, Xi Wang, Min Nie, Xue-yan Wu, and Jiang-feng Mao Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis *International Journal of Endocrinology*, Volume 2020, Article ID 4732021, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
6. Paresh Dandona, Sandeep Dhindsa, Husam Ghanim, Farid Saad Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jan;23(1):18-28. doi: 10.1111/dom.14206. Epub 2020 Oct 19.
7. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536-541. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211> [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):536-541. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>

8. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // Ожирение и метаболизм.-2017.-№4.-14(4):83-92. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. Obesity and metabolism. 2017;14(4):83-92. (in Russ)] doi: 10.14341/ОМЕТ2017483-92

9. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. // Ожирение и метаболизм. – 2009. – Т. 6. - №3 – С. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. Obesity and metabolism. 2009;6(3):39-42. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-5243.

10. Bruno Lapauw, Jean-Marc Kaufman Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications Eur J Endocrinol. 2020 Dec;183(6):R167-R183. doi: 10.1530/EJE-20-0394.

11. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1396-1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184.

12. Sandeep Dhindsa, Michael G Miller, Cecilia L McWhirter, Donald E Mager, Husam Ghanim, Ajay Chaudhuri, Paresh Dandona Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men Diabetes Care. 2010 Jun;33(6):1186-92. doi: 10.2337/dc09-1649. Epub 2010 Mar 3.

13. Gouda SI, Aboelnaga MM, Elbeltagy AMG, Elbaz A. Testosterone deficiency in non-obese type 2 diabetic male patients. Arch Ital Urol Androl. 2022 Dec 27;94(4):464-469. doi: 10.4081/aiua.2022.4.464. PMID: 36576479

14. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6

15. Grossmann, M., et al. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102: 1067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359097/>

16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. // Проблемы эндокринологии, 2016 - №6.- 62(6):78-80

17. Hong Sun et. al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6.

18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):104-123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>

19. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В. ISBN: 978-5-9986-0067-8

20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204-221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>

21. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023 Jun;66(6):986-1002. doi: 10.1007/s00125-023-05891-x.

22. IDF diabetes atlas, 9th edition 2019 // International Diabetes Federation. – IDF, 2020. – URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (12.06.2020)

23. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с

сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением. Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение. 2018. Т. 7. № 2 (23). С. 35-45.

24. Dong Y, Fernandes C, Liu Y, et al. Role of endoplasmic reticulum stress signalling in diabetic endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(1):14-23. doi:10.1177/1479164116666762

25. Хрипун И. А., Моргунов М. Н., Воробьев С. В., Терентьев В. П., Коган М. И. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016; 15(5): 59–63 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-59-63>

26. Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Султанмурадова А.С., Воробьев С.В., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция у мужчин: взгляд клинициста. *Бюллетень сибирской медицины*, 2014, том 13, № 5, с. 169-178 УДК 616.12/.13-018.74-055.1-092

27. Abarca-Gómez, L.; Abdeen, Z.A.; Hamid, Z.A.; Abu-Rmeileh, N.M.; Acosta-Cazares, B.; Acuin, C.; Adams, R.J.; Aekplakorn, W.; Afsana, K.; Aguilar-Salinas, C.A.; et al. Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 1289 Million Children, Adolescents, and Adults. *Lancet* 2017, 390, 2627–2642

28. Schoettl, T.; Fischer, I.P.; Ussar, S. Heterogeneity of Adipose Tissue in Development and Metabolic Function. *J. Exp. Biol.* 2018, 221 (Suppl. S1), jeb162958.

29. Heid, I.M.; Jackson, A.U.; Randall, J.C.; Winkler, T.W.; Qi, L.; Steinthorsdottir, V.; Thorleifsson, G.; Zillikens, M.C.; Speliotes, E.K.; Mägi, R.; et al. Meta-Analysis Identifies 13 New Loci Associated with Waist-Hip Ratio and Reveals Sexual Dimorphism in the Genetic Basis of Fat Distribution. *Nat. Genet.* 2010, 42, 949–960.

30. Niederberger, C. Re: Determinants of Testosterone Recovery after Bariatric Surgery: Is It Only a Matter of Reduction of Body Mass Index? *J. Urol.* 2014, 191, 753–754.

31. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: The interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med* 2014; 11(8): 2065-2073

32. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802

33. Zarotsky V., Huang M.-Y, Carman W., Morgentaler A., Singhal P. K, Coffin D. and Jones T. H. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men *Andrology*, 2014, 2, 819–834 doi: 10.1111/andr.27

34. Jannetto P.J., Fitzgerald R.L. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory. *Clin. Chem.* 2016; 62: 92—8.

35. Vesper H.W., Bhasin S., Wang C., Tai S.S., Dodge L.A., Singh R.J. et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids*. 2009; 74: 498—503.

36. Малышева Н.М., Колесникова Г.С., Иоутси В.А., Ильин А.В., Головкина Н.А., Тюльпаков А.Н. Сравнительный анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови на анализаторах Architect и Vitros и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(10): 592-599. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-592-599>

37. Vermeulen A. Commentary to the Article—Low Levels of Sex Hormone-Binding Globulin and Testosterone Are Associated with Smaller, Denser Low Density Lipoproteins in Normoglycemic Men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, - P. 1822

38. Swerdloff R., Wang K. Androgens and the aging male. // *In Text book of Men s Health* [ed. B. Lunenfeld, L. Gooren]. - 2002.

39. Harman S.M., Mettr E.J., Tobin J.D. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. // *J Clin Endocr Metab.* - 2001. – Vol.86. –P. 724-731.

40. Feldman H.A., Golstein I., Hatzichristou D.G. et al. Importance and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study// *J. Urol. (Baltimore).* – 1994. – Vol. 151. – P. 54–61.

41. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A., Johannes C.B., Araujo A.B., Coviello A.D., Bremner W.J., McKinlay J.B. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study.// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 589 – 598

42. Veldhuis J.D., Zwart A., Mulligan T., Iranmanesh A. Muting of Androgen Negative Feedback Unveils Impoverished Gonadotropin-Releasing Hormone/Luteinizing Hormone Secretory Reactivity in Healthy Older Men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, - P. 529 – 535

43. Spratt D.I., Finkelstein J.S., Butler J.P., Badger T.M., Crowley W.F. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin- releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 64, - P. 1179 – 1186

44. Veldhuis J.D., Urban R.J., Lizarralde G., Johnson M.L., Iranmanesh A. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men [corrected and republished article originally printed in *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Jul;75(1):52-8]. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. - Vol. 75, - P. 707 - 713.

45. Hammar M. Impaired in vitro testicular endocrine function in elderly men. // *Andrologia.* - 1985. – Vol. 17. N.5. – P. 444-449

46. Kaplan, S.A.; Lee, J.Y.; O'Neill, E.A.; Meehan, A.G.; Kusek, J.W. Prevalence of Low Testosterone and Its Relationship to Body Mass Index in Older Men with Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *Aging Male* 2013, 16, 169–172.

47. Molina-Vega, M.; Asenjo-Plaza, M.; García-Ruiz, M.C.; Varea-Marineto, E.; Casal-Nievas, N.; Álvarez-Millán, J.J.; Cabezas- Sanchez, P.; Cardona-Díaz, F.; Queipo-Ortuño, M.I.; Castellano-Castillo, D.; et al. Cross-Sectional, Primary Care-Based Study of the Prevalence of Hypoandrogenemia in Nondiabetic Young Men with Obesity. *Obesity* 2019, 27, 1584–1590.

48. Barone, B.; Napolitano, L.; Abate, M.; Cirillo, L.; Reccia, P.; Passaro, F.; Turco, C.; Morra, S.; Mastrangelo, F.; Scarpato, A.; et al. The Role of Testosterone in the Elderly: What Do We Know? *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3535.

49. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, et al. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men // *J Sex Med.* 2015 Feb;12(2):389-97. doi: 10.1111/jsm.12777

50. Rozhivanov R.V., Essaoulenko D.I., Kalinchenko S.Y. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). *The Aging Male.* 2006;9(1):27

51. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Касимова А.М. Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом. *Медицинский совет.* 2022;16(10):34–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>

52. Bernini G., Versari D., Moretti A., Viridis A., Ghiadoni L., Bardini M. Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 1691–1697.

53. Irina Khripun, Sergey Vorobyev, Igor Belousov, Michel Kogan & Michael Zitzmann Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial, *The Aging Male*, 22:4, 241-249, DOI:10.1080/13685538.2018.1506918

54. Kullmann S., Heni M., Hallschmid M. et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev.* 2016;96:1169–1209. DOI: 10.1152/physrev.00032.2015

55. Karpova, T., de Oliveira, A. A., Naas, H., Priviero, F., & Nunes, K. P. (2020). Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose. *Life sciences*, 245, [117365]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117365>

56. Huda Naas, Amanda Almeida de Oliveira , Tatiana Karpova, Kenia Pedrosa Nunes Toll-like receptor 4 (TLR4) as a possible pathological mechanism in hyperglycemia-associated testicular dysfunction *Med Hypotheses*. 2019 Jun;127:116-119. doi: 10.1016/j.mehy.2019.04.010. Epub 2019 Apr 13

57. Shrilatha B., Muralidhara. Occurrence of oxidative impairments, response of antioxidant defences and associated biochemical perturbations in male reproductive milieu in the Streptozotocin-diabetic rat // *Int. J. Androl.* – 2007. – Dec.;30(6). – P. 508–518.

58. Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity // *J. Physiol.* 2007, Aug., 15; 583(Pt 1): 9–24

59. Ahmed RG. The physiological and biochemical effects of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. *Med J Islamic World Acad Sci* 2005; 15: 31-42.

60. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 212(2): 167-178

61. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18(1): 1-4

62. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-146.

63. Unoki H, Bujo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Imaizumi T, Saito Y. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 236-244

64. Yamagishi S. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) in health and disease. *Curr Pharm Des* 2008; 14(10): 939

65. Karimi J, Goodarzi MT, Tavilani H, Khodadadi I, Amiri I. Relationship between advanced glycation end products and increased lipid peroxidation in semen of diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(1): 61-66.
66. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): A central player in the inflammatory response. *Microbes Infect* 2004; 6(13): 1219-1225.
67. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108(7): 949-955.
68. Mallidis C, Agbaje I, Rogers D, Glenn J, McCullough S, Atkinson AB, et al. Distribution of the receptor for advanced glycation end products in the human male reproductive tract: Prevalence in men with diabetes mellitus. *Hum Reprod* 2007; 22(8): 2169-2177
69. Ping Wang, Shoubing Zhang, Shuai Lin<sup>1</sup> and Zhengmei Lv Melatonin ameliorates diabetic hyperglycaemia - induced impairment of Leydig cell steroidogenic function through activation of SIRT1 pathway *Reproductive Biology and Endocrinology* (2022) 20:117 <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00991-6>
70. Bélanger, C.; Luu-The, V.; Dupont, P.; Tchernof, A. Adipose Tissue Intracrinology: Potential Importance of Local Androgen/ Estrogen Metabolism in the Regulation of Adiposity. *Horm. Metab. Res.* 2002, 34, 737–745.
71. Bélanger, C.; Hould, F.S.; Lebel, S.; Biron, S.; Brochu, G.; Tchernof, A. Omental and Subcutaneous Adipose Tissue Steroid Levels in Obese Men. *Steroids* 2006, 71, 674–682.
72. O'Reilly, M.W.; Kempegowda, P.; Walsh, M.; Taylor, A.E.; Manolopoulos, K.N.; Allwood, J.W.; Semple, R.K.; Hebenstreit, D.; Dunn, W.B.; Tomlinson, J.W.; et al. AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, 102, 3327–3339.
73. Di Nisio, A.; Sabovic, I.; De Toni, L.; Rocca, M.S.; Dall'Acqua, S.; Azzena, B.; De Rocco Ponce, M.; Foresta, C. Testosterone Is Sequestered in

Dysfunctional Adipose Tissue, Modifying Androgen-Responsive Genes. *Int. J. Obes.* 2020, 44, 1617–1625.

74. Birzniece, V. Gonadal Steroids and Body Composition, Strength, and Sexual Function in Men. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 2455.

75. Wake, D.J.; Strand, M.; Rask, E.; Westerbacka, J.; Livingstone, D.E.W.; Soderberg, S.; Andrew, R.; Yki-Jarvinen, H.; Olsson, T.; Walker, B.R. Intra-Adipose Sex Steroid Metabolism and Body Fat Distribution in Idiopathic Human Obesity. *Clin. Endocrinol.* 2007, 66, 440–446.

76. Xu, X.; Sun, M.; Ye, J.; Luo, D.; Su, X.; Zheng, D.; Feng, L.; Gao, L.; Yu, C.; Guan, Q. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm. Metab. Res.* 2017, 49, 572–579.

77. Biondi, G.;Marrano, N.; Borrelli, A.; Rella,M.; Palma, G.; Calderoni, I.; Siciliano, E.; Lops, P.; Giorgino, F.; Natalicchio, A. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences -CellWellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *Int. J.Mol. Sci.* 2022, 23, 5522.

78. Perrini, S.; Cignarelli, A.; Quaranta, V.N.; Falcone, V.A.; Kounaki, S.; Porro, S.; Ciavarella, A.; Ficarella, R.; Barbaro, M.; Genchi, V.A.; et al. Correction of Intermittent Hypoxia Reduces Inflammation in Obese Subjects with Obstructive Sleep Apnea. *JCI Insight* 2017, 2, e94379.

79. Porro, S.; Genchi, V.A.; Cignarelli, A.; Natalicchio, A.; Laviola, L.; Giorgino, F.; Perrini, S. Dysmetabolic Adipose Tissue in Obesity: Morphological and Functional Characteristics of Adipose Stem Cells and Mature Adipocytes in Healthy and Unhealthy Obese Subjects. *J. Endocrinol. Investig.* 2020, 44, 921–941.

80. Genchi, V.A.; D’Oria, R.; Palma, G.; Caccioppoli, C.; Cignarelli, A.; Natalicchio, A.; Laviola, L.; Giorgino, F.; Perrini, S. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine? *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6445.

81. Aquila, S.; Gentile, M.; Middea, E.; Catalano, S.; Morelli, C.; Pezzi, V.; Andò, S. Leptin Secretion by Human Ejaculated Spermatozoa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 4753–4761.

82. Leisegang, K.; Bouic, P.J.D.; Menkveld, R.; Henkel, R.R. Obesity Is Associated with Increased Seminal Insulin and Leptin alongside Reduced Fertility Parameters in a Controlled Male Cohort. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* 2014, 12, 34.

83. Isidori, A.M.; Caprio, M.; Strollo, F.; Moretti, C.; Frajese, G.; Isidori, A.; Fabbri, A. Leptin and Androgens in Male Obesity: Evidence for Leptin Contribution to Reduced Androgen Levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 3673–3680.

84. Fernandes Negris Lima, T.; Nackeran, S.; Rakitina, E.; Fernandes Negris Lima, G.; Arora, H.; Kargi, A.Y.; Ramasamy, R. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androg. Clin. Res. Ther.* 2020, 1, 94–100.

85. Einollahi, N.; Dashti, N.; Emamgholipour, S.; Zarebavani, M.; Sedighi-Gilani, M.A.; Choobineh, H. Evidence for Alteration in Serum Concentrations of Leptin in Infertile Men Categorized Based on BMI. *Clin. Lab.* 2016, 62, 2361–2366.

86. Smith, J.T.; Acohido, B.V.; Clifton, D.K.; Steiner, R.A. KiSS-1 Neurons Are Direct Targets for Leptin in the Ob/Ob Mouse. *J. Neuroendocrinol.* 2006, 18, 298–303.

87. Smith, J.T.; Cunningham, M.J.; Rissman, E.F.; Clifton, D.K.; Steiner, R.A. Regulation of Kiss1 Gene Expression in the Brain of the Female Mouse. *Endocrinology* 2005, 146, 3686–3692.

88. Roseweir, A.K.; Kauffman, A.S.; Smith, J.T.; Guerriero, K.A.; Morgan, K.; Pielecka-Fortuna, J.; Pineda, R.; Gottsch, M.L.; Tena-Sempere, M.; Moenter, S.M.; et al. Discovery of Potent Kisspeptin Antagonists Delineate Physiological Mechanisms of Gonadotropin Regulation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2009, 29, 3920–3929.

89. True, C.; Kirigiti, M.; Ciofi, P.; Grove, K.L.; Smith, M.S. Characterisation of Arcuate Nucleus Kisspeptin/Neurokinin B Neuronal Projections and Regulation during Lactation in the Rat. *J. Neuroendocrinol.* 2011, 23, 52–64.

90. Tena-Sempere, M.; Barreiro, M.L. Leptin in Male Reproduction: The Testis Paradigm. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002, 188, 9–13.

91. Шпаков А.О., Деркач К.В. Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 9-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.1
92. Yuan, M.; Huang, G.; Li, J.; Zhang, J.; Li, F.; Li, K.; Gao, B.; Zeng, L.; Shan, W.; Lin, P.; et al. Hyperleptinemia Directly Affects Testicular Maturation at Different Sexual Stages in Mice, and Suppressor of Cytokine Signaling 3 Is Involved in This Process. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* 2014, 12, 15.
93. Zhao, J.; Zhai, L.; Liu, Z.; Wu, S.; Xu, L. Leptin Level and Oxidative Stress Contribute to Obesity-Induced Low Testosterone in Murine Testicular Tissue. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014, 2014, 190945.
94. Genchi V.A.; Rossi E.; Lauriola C.; D’Oria R.; Palma G.; Borrelli A.; Caccioppoli C.; Giorgino F.; Cignarelli, A. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8194. <https://doi.org/10.3390/ijms2315819>
95. Landry, D.; Paré, A.; Jean, S.; Martin, L.J. Adiponectin Influences Progesterone Production from MA-10 Leydig Cells in a Dose-Dependent Manner. *Endocrine* 2015, 48, 957–967.
96. Otani, M.; Kogo, M.; Furukawa, S.; Wakisaka, S.; Maeda, T. The Adiponectin Paralog C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP3) Stimulates Testosterone Production through the CAMP/PKA Signaling Pathway. *Cytokine* 2012, 58, 238–244.
97. Cignarelli, A.; Genchi, V.A.; Perrini, S.; Natalicchio, A.; Laviola, L.; Giorgino, F. Insulin and Insulin Receptors in Adipose Tissue Development. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 759.
98. Hoffstedt, J.; Arvidsson, E.; Sjölin, E.; Wåhlén, K.; Arner, P. Adipose Tissue Adiponectin Production and Adiponectin Serum Concentration in Human Obesity and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 1391–1396.
99. Neeland, I.J.; Ayers, C.R.; Rohatgi, A.K.; Turer, A.T.; Berry, J.D.; Das, S.R.; Vega, G.L.; Khera, A.; McGuire, D.K.; Grundy, S.M.; et al. Associations of

Visceral and Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue with Markers of Cardiac and Metabolic Risk in Obese Adults. *Obesity* 2013, 21, E439–E447.

100. Bai, J.; Liu, Y.; Niu, G.F.; Bai, L.X.; Xu, X.Y.; Zhang, G.Z.; Wang, L.X. Relationship between Adiponectin and Testosterone in Patients with Type 2 Diabetes. *Biochem. Med.* 2011, 21, 65–70.

101. Nogueiras, R.; Barreiro, M.L.; Caminos, J.E.; Gaytán, F.; Suominen, J.S.; Navarro, V.M.; Casanueva, F.F.; Aguilar, E.; Toppari, J.; Diéguez, C.; et al. Novel Expression of Resistin in Rat Testis: Functional Role and Regulation by Nutritional Status and Hormonal Factors. *J. Cell Sci.* 2004, 117, 3247–3257.

102. Caminos, J.E.; Nogueiras, R.; Gaytán, F.; Pineda, R.; González, C.R.; Barreiro, M.L.; Castaño, J.P.; Malagón, M.M.; Pinilla, L.; Toppari, J.; et al. Novel Expression and Direct Effects of Adiponectin in the Rat Testis. *Endocrinology* 2008, 149, 3390–3402.

103. Choubey, M.; Ranjan, A.; Bora, P.S.; Baltazar, F.; Krishna, A. Direct Actions of Adiponectin on Changes in Reproductive, Metabolic, and Anti-Oxidative Enzymes Status in the Testis of Adult Mice. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2019, 279, 1–11.

104. Choubey, M.; Ranjan, A.; Bora, P.S.; Krishna, A. Protective Role of Adiponectin against Testicular Impairment in High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Mice. *Biochimie* 2020, 168, 41–52.

105. Kawai, T.; Autieri, M.V.; Scalia, R. Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction in Obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021, 320, C375–C391.

106. Yeap, B.B.; Knuiman, M.W.; Divitini, M.L.; Handelsman, D.J.; Beilby, J.P.; Beilin, J.; McQuillan, B.; Hung, J. Differential Associations of Testosterone, Dihydrotestosterone and Oestradiol with Physical, Metabolic and Health-Related Factors in Community-Dwelling Men Aged 17-97 Years from the Busselton Health Survey. *Clin. Endocrinol.* 2014, 81, 100–108.

107. Tsilidis, K.K.; Rohrmann, S.; McGlynn, K.A.; Nyante, S.J.; Lopez, D.S.; Bradwin, G.; Feinleib, M.; Joshi, C.E.; Kanarek, N.; Nelson, W.G.; et al.

Association between Endogenous Sex Steroid Hormones and Inflammatory Biomarkers in US Men. *Andrology* 2013, 1, 919–928.

108. Bobjer, J.; Katrinaki, M.; Tsatsanis, C.; Lundberg Giwercman, Y.; Giwercman, A. Negative Association between Testosterone Concentration and Inflammatory Markers in Young Men: A Nested Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 2013, 8, e61466.

109. Tremellen, K.; McPhee, N.; Pearce, K.; Benson, S.; Schedlowski, M.; Engler, H. Endotoxin-Initiated Inflammation Reduces Testosterone Production in Men of Reproductive Age. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2018, 314, E206–E213.

110. Hales D.B. Testicular Macrophage Modulation of Leydig Cell Steroidogenesis. *J. Reprod. Immunol.* 2002, 57, 3–18.

111. Gautier, A.; Bonnet, F.; Dubois, S.; Massart, C.; Grosheny, C.; Bachelot, A.; Aubé, C.; Balkau, B.; Ducluzeau, P.-H. Associations between Visceral Adipose Tissue, Inflammation and Sex Steroid Concentrations in Men. *Clin. Endocrinol.* 2013, 78, 373–378.

112. Russell, S.H.; Small, C.J.; Stanley, S.A.; Franks, S.; Ghatei, M.A.; Bloom, S.R. The in Vitro Role of Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 in the Hypothalamic-Pituitary Gonadal Axis. *J. Neuroendocrinol.* 2001, 13, 296–301.

113. Laaksonen, D.; Niskanen, L.; Punnonen, K.; Nyysönen, K.; Tuomainen, T.; Salonen, R.; Rauramaa, R.; Salonen, J. Sex Hormones, Inflammation and the Metabolic Syndrome: A Population-Based Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 149, 601–608.

114. Watanobe, H.; Hayakawa, Y. Hypothalamic Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor-, But Not Interleukin-6, Mediate the Endotoxin-Induced Suppression of the Reproductive Axis in Rats. *Endocrinology* 2003, 144, 4868–4875.

115. Dhillon, W.S.; Chaudhri, O.B.; Patterson, M.; Thompson, E.L.; Murphy, K.G.; Badman, M.K.; McGowan, B.M.; Amber, V.; Patel, S.; Ghatei, M.A.; et al.

Kisspeptin-54 Stimulates the Hypothalamic-Pituitary Gonadal Axis in Human Males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 6609–6615.

116. Sarchielli, E.; Comeglio, P.; Squecco, R.; Ballerini, L.; Mello, T.; Guarnieri, G.; Idrizaj, E.; Mazzanti, B.; Vignozzi, L.; Gallina, P.; et al. Tumor Necrosis Factor Impairs Kisspeptin Signaling in Human Gonadotropin-Releasing Hormone Primary Neurons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016, 102, 46–56.

117. Bhatia, V.; Chaudhuri, A.; Tomar, R.; Dhindsa, S.; Ghanim, H.; Dandona, P. Low Testosterone and High C-Reactive Protein Concentrations Predict Low Hematocrit in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29, 2289–2294.

118. Engin, A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 960, 305–326.

119. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН; 2019. Luk'yanova LD. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. M.: RAN; 2019. (In Russ)

120. Carrière, A.; Carmona, M.-C.; Fernandez, Y.; Rigoulet, M.; Wenger, R.H.; Pénicaud, L.; Casteilla, L. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Control the Transcription Factor CHOP-10/GADD153 and Adipocyte Differentiation: A Mechanism for Hypoxia- Dependent Effect. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 40462–40469.

121. Roychoudhury S.; Chakraborty S.; Choudhury A.P.; Das A.; Jha N.K.; Slama P.; Nath M.; Massanyi P.; Ruokolainen J.; Kesari K.K. Environmental Factors-Induced Oxidative Stress: Hormonal and Molecular Pathway Disruptions in Hypogonadism and Erectile Dysfunction. *Antioxidants* 2021, 10, 837.

122. Tsai S.-C.; Lu C.-C.; Lin C.-S.; Wang P.S. Antisteroidogenic Actions of Hydrogen Peroxide on Rat Leydig Cells. *J. Cell. Biochem.* 2003, 90, 1276–1286.

123. Sung-Dong Kim , Kyu-Sup Cho Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency *World J Mens Health* 2019 January 37(1): 12-18 <https://doi.org/10.5534/wjmh.180017>

124. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины

и реальной клинической практики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):364-371. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-364-371

125. Kelly D.M., et al. Testosterone and obesity. *Obes Rev*, 2015. 16: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982085/>

126. Gianatti E.J., Grossmann M. Testosterone deficiency in men with type 2 diabetes: Pathophysiology and treatment. *Diabetic Medicine*. 2020;37(2):174–186. DOI: 10.1111/dme.13977.

127. Navarro G., Xu W., Jacobson D.A. et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23:837–851. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.015

128. Grotti K., Zuran I., Antonic B. et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018;21:158–169. DOI: 10.1080/13685538.2018.1468429.

129. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, Chin KY. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019 Jun;22(2):129-140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487.

130. Corona G., et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*, 2016. 174. R99–116. DOI: 10.1530/EJE-15-0262 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26537862>

131. Saad F. et al. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)*, 2020. 44: 1264

132. Yildiz O., Seyrek M . Vasodilating mechanisms of testosterone // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2007. V. 115. P. 1-6.

133. Bernini G., Versari D., M oretti A , Viridis A , Ghiadoni L , Bardini M. Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacem ent therapy // J. Clin. Endocrinol. M etab. 2006. V. 91. P. 1691-1697.

134. Seftel A.D. Re: circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism // J. Urol. 2013. V. 189, № 2. P. 652-653. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.037. Epub. 2012. Dec. 20

135. Traish A .M ., Galoosian A . Androgens m odulate endothelial function and endothelial progenitor cells in erectile physiology // Korean. J. Urol. 2013. V. 54, № 11. P. 721-731. doi: 10.4111/kju.2013.54.11.721. Epub. 2013. Nov. 6.

136. Liao W., H uang W , Guo Y ., X in M ., Fu X . Testosterone promotes vascular endothelial cell m igration via upregulation of ROCK-2/moesin cascade // Mol. Biol. Rep. 2013. V. 40, № 12. P. 6729-6735. doi: 10.1007/s11033-013-2788-8. Epub. 2013. Sep. 25

137. Lecce L, Lam Y.T., Lindsay L.A., Yuen S.C., Simpson P.J., Handelsman D.J., N g M .K . Aging Impairs VEGF-Mediated, Androgen-Dependent Regulation of Angiogenesis // Mol. Endocrinol. 2014. V. 28, № 9. P. 1487-1501. doi: 10.1210/me.2013-1405. Epub. 2014. Jul. 24

138. Liao C .H ., L in F .Y ., W u Y .N ., Chiang H .S. Androgens inhibit tum or necrosis factor- $\alpha$ -induced cell adhesion and prom ote tube form ation of hum an coronary artery endothelial cells // Steroids. 2012. V. 77, № 7. P. 756-764. doi: 10.1016/j.steroids.2012.03.014. Epub. 2012. A pr. 3

139. Camacho, E.M.; Huhtaniemi, I.T.; O'Neill, T.W.; Finn, J.D.; Pye, S.R.; Lee, D.M.; Tajar, A.; Bartfai, G.; Boonen, S.; Casanueva, F.F.; et al. Age-Associated Changes in Hypothalamic-Pituitary-Testicular Function in Middle-Aged and Older Men Are Modified by Weight Change and Lifestyle Factors: Longitudinal Results from the European Male Ageing Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 168, 445–455

140. La Vignera, S.; Cannarella, R.; Galvano, F.; Grillo, A.; Aversa, A.; Cimino, L.; Magagnini, C.M.; Mongioi, L.M.; Condorelli, R.A.; Calogero, A.E. The Ketogenic Diet Corrects Metabolic Hypogonadism and Preserves Pancreatic SS-

Cell Function in Overweight/Obese Men: A Single-Arm Uncontrolled Study. *Endocrine* 2021, 72, 392–399.

141. Mongioi, L.M.; Cimino, L.; Condorelli, R.A.; Magagnini, M.C.; Barbagallo, F.; Cannarella, R.; Vignera, S.L.; Calogero, A.E. Effectiveness of a Very Low Calorie Ketogenic Diet on Testicular Function in Overweight/Obese Men. *Nutrients* 2020, 12, 2967.

142. Mongioi, L.M.; Cimino, L.; Greco, E.; Cannarella, R.; Condorelli, R.A.; La Vignera, S.; Calogero, A.E. Very-Low-Calorie Ketogenic Diet: An Alternative to a Pharmacological Approach to Improve Glycometabolic and Gonadal Profile in Men with Obesity. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021, 60, 72–82

143. Di Vincenzo A, Busetto L, Vettor R and Rossato M (2018) Obesity, Male Reproductive Function and Bariatric Surgery. *Front. Endocrinol.* 9:769. doi: 10.3389/fendo.2018.00769

144. Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology.* 2020;8(3):654-662

145. Sahebkar, A.; Simental-Mendía, L.E.; Reiner, Ž.; Kovanen, P.T.; Simental-Mendía, M.; Bianconi, V.; Pirro, M. Effect of Orlistat on Plasma Lipids and BodyWeight: A Systematic Review and Meta-Analysis of 33 Randomized Controlled Trials. *Pharmacol. Res.* 2017, 122, 53–65.

146. Capoccia, D.; Coccia, F.; Guarisco, G.; Testa, M.; Rendina, R.; Abbatini, F.; Silecchia, G.; Leonetti, F. Long-Term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.* 2018, 28, 2289–2296

147. Corona G.; Vignozzi, L.; Sforza, A.; Mannucci, E.; Maggi, M. Obesity and Late-Onset Hypogonadism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015, 418 Pt 2, 120–133

148. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JJ. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* (2017) 23:390–408. doi: 10.1093/humupd/dmx01259

149. Liu, F.; Tu, Y.; Zhang, P.; Bao, Y.; Han, J.; Jia, W. Decreased Visceral Fat Area Correlates with Improved Total Testosterone Levels after Roux-En-Y Gastric Bypass in Obese Chinese Males with Type 2 Diabetes: A 12-Month Follow-Up. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018, 14, 462–468

150. Zhu C, Mei F, Gao J, Zhou D, Lu L, Qu S. Changes in inflammatory markers correlated with increased testosterone after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese Chinese men with acanthosis nigricans. *J Dermatol.* 2019 Apr;46(4):338-342. doi: 10.1111/1346-8138.14783. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30724385.

151. Facchiano E, Scaringi S, Veltri M, Samavat J, Maggi M, Forti G, et al. Age as a predictive factor of testosterone improvement in male patients after bariatric surgery: preliminary results of a monocentric prospective study. *Obes Surg.* (2013) 23:167–72. doi: 10.1007/s11695-012-0753-6

152. Neunhaeuserer D, Gasperetti A, Savalla F, Gobbo S, Bullo V, Bergamin M, et al. Functional evaluation in obese patients before and after sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* (2017) 27:3230–9. doi: 10.1007/s11695-017-2763-x

153. Liao M, Guo X, Yu X, Pang G, Zhang S, Li J, et al. (2013). Role of metabolic factors in the association between osteocalcin and testosterone in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:3463–9. doi: 10.1210/jc.2013–1805

154. Samavat J, Facchiano E, Cantini G, Di Franco A, Alpignano G, Poli G, et al. Osteocalcin increase after bariatric surgery predicts androgen recovery in hypogonadal obese males. *Int J Obes* (2014) 38:357–63. doi: 10.1038/ijo.2013.228

155. Hammoud, A.; Gibson, M.; Hunt, S.C.; Adams, T.D.; Carrell, D.T.; Kolotkin, R.L.; Meikle, A.W. Effect of Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery on the Sex Steroids and Quality of Life in Obese Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, 1329–1332.

156. Boonchaya-Anant, P.; Laichuthai, N.; Suwannasrisuk, P.; Hounngam, N.; Udomsawaengsup, S.; Snabboon, T. Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. *Int. J. Endocrinol.* 2016, 2016, 1416503.

157. Calderón, B.; Galdón, A.; Calañas, A.; Peromingo, R.; Galindo, J.; García-Moreno, F.; Rodríguez-Velasco, G.; Martín-Hidalgo, A.; Vazquez, C.; Escobar-Morreale, H.F.; et al. Effects of Bariatric Surgery on Male Obesity-Associated Secondary Hypogonadism: Comparison of Laparoscopic Gastric Bypass with Restrictive Procedures. *Obes. Surg.* 2014, 24, 1686–1692

158. Di Vincenzo A, Silvestrin V, Bertoli E, Foletto M, Pagano C, Fabris R, et al. Short-term effects of surgical weight loss after sleeve gastrectomy on sex steroids plasma levels and PSA concentration in men with severe obesity. *Aging Male* (2018). doi: 10.1080/13685538.2018.1528445

159. Pham NH, Bena J, Bhatt DL, Kennedy L, Schauer PR, Kashyap SR. Increased free testosterone levels in men with uncontrolled type 2 diabetes five years after randomization to bariatric surgery. *Obes Surg* (2018) 28:277–80. doi: 10.1007/s11695-017-2881-5

160. Glina, F.P.A.; de Freitas Barboza, J.W.; Nunes, V.M.; Glina, S.; Bernardo, W.M. What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex. Med. Rev.* 2017, 5, 393–402.

161. Sarhan, M.D.; Khattab, M.; Sarhan, M.D.; Maurice, K.K.; Hassan, H. Impact of Bariatric Surgery on Male Sexual Health: A Prospective Study. *Obes. Surg.* 2021, 31, 4064–4069

162. Suleiman, J.B.; Nna, V.U.; Othman, Z.A.; Zakaria, Z.; Bakar, A.B.A.; Mohamed, M. Orlistat Attenuates Obesity-Induced Decline in Steroidogenesis and Spermatogenesis by up-Regulating Steroidogenic Genes. *Andrology* 2020, 8, 1471–1485.

163. Suleiman, J.B.; Nna, V.U.; Zakaria, Z.; Othman, Z.A.; Bakar, A.B.A.; Usman, U.Z.; Mohamed, M. Orlistat Reverses Intratesticular Lactate Transport Decline and Infertility in Male Obese Rats. *Reproduction* 2020, 160, 863–872

164. Van Cauwenberghe J, De Block C, Vanderschueren D, Antonio L. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: A systematic review. *Andrology.* 2023;11:225–233. <https://doi.org/10.1111/andr.13318>

165. Ayuob NN, Murad HA, Ali SS. Impaired Expression of Sex Hormone Receptors in Male Reproductive Organs of Diabetic Rat in Response to Oral Antidiabetic Drugs. *Folia Histochem Cytobiol* (2015) 53:35–48. doi: 10.5603/FHC.a2015.0005
166. Hibi H, Ohori T, Yamada Y. DPP-IV Inhibitor May Affect Spermatogenesis. *Diabetes Res Clin Pract* (2011) 93:e74–5. doi: 10.1016/j.diabres.2011.04.022
167. Abdelzاهر WY, Rofaeil RR, Ali DME, Attya ME. Protective Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Testicular Torsion/Detorsion in Rats: A Possible Role of HIF-1a and Nitric Oxide. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (2020) 393:603–14. doi: 10.1007/s00210-019
168. Abdel-Aziz AM, Naguib Abdel Hafez SM. Sitagliptin Protects Male Albino Rats With Testicular Ischaemia/Reperfusion Damage: Modulation of VCAM- 1 and VEGF-A. *Andrologia* (2020) 52:e13472. doi:10.1111/and.13472
169. Ahmed ZA, Abtar AN, Othman HH, Aziz TA. Effects of Quercetin, Sitagliptin Alone or in Combination in Testicular Toxicity Induced by Doxorubicin in Rats. *Drug Des Devel Ther* (2019) 13:3321–9. doi: 10.2147/DDDT.S222127
170. Altabas V, Altabas K. DPP-4 Inhibition Improves a Sexual Condition? *Med Hypothesis* (2015) 85:124–6. doi: 10.1016/j.mehy.2015.04.011
171. Santilli, F.; Simeone, P.G.; Guagnano, M.T.; Leo, M.; Maccarone, M.T.; Castelnovo, A.D.; Sborgia, C.; Bonadonna, R.C.; Angelucci, E.; Federico, V.; et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and  $\beta$ -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017, 40, 1556–1564.
172. Potts, J.E.; Gray, L.J.; Brady, E.M.; Khunti, K.; Davies, M.J.; Bodicoat, D.H. The Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015, 10, e0126769.
173. Halawi, H.; Khemani, D.; Eckert, D.; O'Neill, J.; Kadouh, H.; Grothe, K.; Clark, M.M.; Burton, D.D.; Vella, A.; Acosta, A.; et al. Effects of Liraglutide on

Weight, Satiating, and Gastric Functions in Obesity: A Randomised, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 2, 890–899

174. Cignarelli, A.; Genchi, V.A.; D’Oria, R.; Giordano, F.; Caruso, I.; Perrini, S.; Natalicchio, A.; Laviola, L.; Giorgino, F. Role of Glucose-Lowering Medications in Erectile Dysfunction. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2501.

175. Cannarella, R.; Calogero, A.E.; Condorelli, R.A.; Greco, E.A.; Aversa, A.; La Vignera, S. Is There a Role for Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Male Infertility? *Andrology* 2021, 9, 1499–1503.

176. Giagulli, V.A.; Carbone, M.D.; Ramunni, M.I.; Licchelli, B.; De Pergola, G.; Sabbà, C.; Guastamacchia, E.; Triggiani, V. Adding Liraglutide to Lifestyle Changes, Metformin and Testosterone Therapy Boosts Erectile Function in Diabetic Obese Men with Overt Hypogonadism. *Andrology* 2015, 3, 1094–1103

177. Shao, N.; Yu, X.-Y.; Yu, Y.-M.; Li, B.-W.; Pan, J.; Wu, W.-H.; Zhang, H.-J.; Ma, X.-F.; Hao, M.; Kuang, H.-Y. Short-Term Combined Treatment with Exenatide and Metformin Is Superior to Glimepiride Combined Metformin in Improvement of Serum Testosterone Levels in Type 2 Diabetic Patients with Obesity. *Andrologia* 2018, 50, e13039

178. Zhang, E.; Xu, F.; Liang, H.; Yan, J.; Xu, H.; Li, Z.; Wen, X.; Weng, J. GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Attenuates the Detrimental Effects of Obesity on Inflammatory Profile in Testis and Sperm Quality in Mice. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015, 74, 457–466.

179. Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect.* 2019;8(3):195-202

180. Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology.* 2020;8(6):1935-1945.

181. Ahangarpour A, Oroojan AA, Heidari H. Effects of exendin-4 on male reproductive parameters of d-galactose induced aging mouse model. *World J Mens Health.* 2014;32(3):176-183

182. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1834-1840. doi: 10.1210/jc.2007-2177.

183. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity* (2013) 21:1975–81. doi: 10.1002/oby.20407

184. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with ‘diabesity’: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* (2014) 2014:683515. doi: 10.1155/2014/683515

185. Haider A, Yassin A, Doros G, Traish AM, Saad F. Reductions of weight and waist size in 362 hypogonadal men with obesity grades I to III under longterm treatment with testosterone undecanoate. (TU): observational data from two registry studies. In: Abstract (SAT-0940) Presented at the Endocrine Society’s 96th Annual Meeting (2014).

186. Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obes.* (2013) 3:73–83. doi: 10.1111/cob.12022.

187. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes.* (2016) 40:162–70. doi: 10.1038/ijo.2015.13

188. A. Michael Lincoff, M.D., Shalender Bhasin, M.B., B.S., Panagiotis Flevaris, M.D., Ph.D., Lisa M. Mitchell, R.N., B.S.N., Shehzad Basaria, M.D., William E. Boden, M.D., Glenn R. Cunningham, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Mohit Khera, M.D., M.P.H., Ian M. Thompson, Jr., M.D., Qiuqing Wang, M.S., Kathy Wolski, M.P.H., et al., Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy *N Engl J Med.* 2023 Jul 13;389(2):107-117. doi: 10.1056/NEJMoa2215025. Epub 2023 Jun 16

189. Shalender Bhasin, Thomas G Travison, Karol M Pencina, Michael O'Leary, Glenn R Cunningham, A Michael Lincoff , Steven E Nissen, M Scott Lucia, Mark A Preston, Mohit Khera, Nader Khan, Michael C Snabes , Xue Li, Catherine M Tangen, Kevin A Buhr, Ian M Thompson Jr Prostate Safety Events During Testosterone Replacement Therapy in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial JAMA Netw Open. 2023 Dec 1;6(12):e2348692. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.48692

190. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, Stuckey B, Conway A, Inder W, McLachlan R, Allan C, Jesudason D, Fui MNT, Hague W, Jenkins A, Daniel M, Gebiski V, Keech A. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jan;9(1):32-45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3. PMID: 33338415

191. Sukegawa, G.; Tsuji, Y. Risk of Male Infertility Due to Testosterone Replacement Therapy for Late-Onset Hypogonadism (LOH). Hinyokika Kyo 2020, 66, 407–409.

192. Tan, R.B.; Guay, A.T.; Hellstrom, W.J. Clinical Use of Aromatase Inhibitors in Adult Males. Sex Med. Rev. 2014, 2, 79–90.

193. Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. Andrology. 2023;11:204–214. <https://doi.org/10.1111/andr.13367>

194. Kumari, K.; Kumar, R.; Memon, A.; Kumari, B.; Tehrim, M.; Kumari, P.; Shehryar, M.; Islam, H.; Islam, R.; Khatri, M.; et al. Treatment with Testosterone Therapy in Type 2 Diabetic Hypogonadal Adult Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin. Pract. 2023, 13, 454–469. <https://doi.org/10.3390/clinpract13020041>

195. Haider KS, Haider A, Saad F, et al. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a realworld registry

study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22: 2055–2068.  
<https://doi.org/10.1111/dom.14122>

196. Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* 2011;34:828–837. DOI: 10.2337/dc10-1233

197. Dhindsa S., Ghanim H., Batra M. et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:82–91. DOI: 10.2337/dc15-1518

198. Yu X, Wei Z, Liu Y, et al. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Glycolipid Metabolism Among Hypogonadal Men with T2DM: A Meta-Analysis And System Review Of Randomized Controlled Trials. *Sex Med* 2021;9:100403.

199. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J sex med* 2014;11:840–856

200. Magnussen L.V., Grintborg D., Hermann P. et al. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism, and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:980–989. DOI: 10.1111/dom.12701

201. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):675–685. DOI: 10.1530/EJE-11-0221.

202. Kristina Groti Antonica,, Blaz Antonicc, Ivan Zurandand Marija Pfeifer Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functionalhypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesityparameters (results of the 2-year clinical trial) *Aging Male.* 2020 Dec;23(5):1442-1454. doi: 10.1080/13685538.2020.1793132

203. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Li H, Wang KJ. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus:

a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl.* 2014;16(1):146-152. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.122346>

204. Ng Tang Fui M., Prendergast L.A., Dupuis P. et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2016;14:153. DOI: 10.1186/s12916-016-0700-9.

205. Huang G., Pencina K.M., Li Z. et al. Long-term testosterone administration on insulin sensitivity in older men with low or low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrin Metab.* 2018;103:1678–1685. DOI: 10.1210/jc.2018-02015

206. Jakub Mesinovic, Jackson J. Fyfe, Jason Talevski, Michael J. Wheeler, Gloria K.W. Leung, Elena S. George, Melkamu T. Hunegnaw, Costas Glavas, Paul Jansons, Robin M. Daly, David Scott Type 2 Diabetes Mellitus and Sarcopenia as Comorbid Chronic Diseases in Older Adults: Established and Emerging Treatments and Therapies *Diabetes & Metabolism Journal* 2023;47(6):719-742. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0112>

207. Corona G., et al. The Role of testosterone treatment in patients with metabolic disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021. 14: 1091

208. Magnussen L.V., Andersen P.E., Diaz A. et al. MR Spectroscopy of hepatic fat and adiponectin and leptin levels during testosterone therapy in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:157–168. DOI: 10.1530/EJE-17-0071

209. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

210. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE. *Проблемы Эндокринологии.* 2020;66(2):49-60. <https://doi.org/10.14341/probl12273>

211. Lameijer A, Fokkert MJ, Edens MA, Slingerland RJ, Bilo HJG, van Dijk PR. Determinants of HbA1c reduction with FreeStyle Libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). *J Clin Transl Endocrinol*. 2020 Oct 12;22:100237. doi: 10.1016/j.jcte.2020.100237

212. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.

213. Kristy P Robledo, Ian C Marschner, David J Handelsman, Karen Bracken, Bronwyn GA Stuckey, Bu B Yeap, Warrick Inder, Mathis Grossmann, David Jesudason, Carolyn A Allan, Gary Wittert Mediation analysis of the testosterone treatment effect to prevent type 2 diabetes in the Testosterone for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus trial *European Journal of Endocrinology*, 2023, 189, 50–57 <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad074>

214. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. - 2018. - Т. 15. - №1. - С. 53-70. doi: 10.14341/omet2018153-70

215. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.- М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.

216. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Колесникова Г.С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения. М: АдамантЪ; 2014. – 230 с., 978-5-86103-147-9

215. Tai S.S., Xu B., Welch M.J., Phinney K.W. Development and evaluation of a candidate reference measurement procedure for the determination of

testosterone in human serum using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007; 388: 1087—94.

217. Botelho J.C., Shacklady C., Cooper H.C., Tai S.S., Uytfanghe K.V., Thienpont L.M. et al. Isotope-Dilution Liquid Chromatography—Tandem Mass Spectrometry Candidate Reference Method for Total Testosterone in Human Serum. *Clin. Chem.* 2013; 59: 372—80.

218. Rozhivanov R. V., Melnichenko G. A., Suntsov Y. I., and Kalinchenko S. Y. Erectile dysfunction in patients with Diabetes mellitus // *Endocrinology (Bulg.)* -2006;(2):3-5.

219. Kim SC, Ahn SY, Park SH, et al. A comparison of the relaxation responses of isolated cavernosal smooth muscles by endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilators in diabetic men with impotence. *J. Korean Med. Sci.* 1995;10(1):1-6. doi: 10.3346/jkms.1995.10.1.1

220. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol. Reprod.*1999;60:216-222. doi: 10.1095/biolreprod60.2.216

221. Vinik A, Richardson D. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports.* 2002;2(6):501-509. doi: 10.1007/s11892-002-0120-4

222. Musa E., El-Bashir J.M., Sani-Bello F., Bakari A.G. Clinical and biochemical correlates of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Pan Afr Med J.* 2021;38:292. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.292.25719>.

223. Oluyemi Akinloye, Bolutife Blessing Popoola, Mary Bolanle Ajadi, Joseph Gregory Uchechukwu, and Dolapo Pius Oparinde Hypogonadism and metabolic syndrome in nigerian male patients with both type 2 diabetes and hypertension *Int J Endocrinol Metab* 2014 Jan 1;12(1):e10749. doi: 10.5812/ijem.10749. eCollection 2014 Jan.

224. Rodrigo Blaya, Leonardo Dalla Giacomassa Rocha Thomaz, Fernanda Guilhermano, Artur de Oliveira Paludo, Luiza Rhoden, Grazielle Halmenschlager & Ernani Luis Rhoden (2016) Total testosterone levels are correlated to metabolic

syndrome components, *The Aging Male*, 19:2, 85-89, DOI: 10.3109/13685538.2016.1154523

225. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:489–494.

226. Hamalainen E, Adlercreutz H, Ehnholm C, Puska P. Relationships of serum lipoproteins and apoproteins to sex hormones and to the binding capacity of sex hormone binding globulin in healthy Finnish men. *Metabolism.* 1986;35:535–541.

227. Makinen JI, Perheentupa A, Irjala K, Pollanen P, Makinen J, Huhtaniemi I, Raitakari OT. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2008;197:688–693.

228. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, De Backer G, Kaufman JM. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2003;166:95–102.

229. Kenneth R. Feingold, Eliot A. Brinton, Carl Grunfeld *The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins* In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.2020 Mar 9. PMID: 28121116 Bookshelf ID: NBK409608

230. Kehinde S Olaniyi, Olabimpe C Badejogbin, Salam B Saliu, Lawrence A Olatunji Rescue effect of sodium acetate in diabetes mellitus-associated testicular dysfunction is accompanied by PCSK9 modulation *Biochimie.* 2021 May;184:52-62. doi: 10.1016/j.biochi.2021.02.004. Epub 2021 Feb 10

231. Theodore L. Goodfriend, Brent M. Egan & David E. Kelley *Aldosterone in obesity // Endocrine Research* Volume 24, 1998 - Issue 3-4 Pages 789-796 | Published online: 07 Jul 2009

232. Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Тюльпаков А.Н., Иоутси В.А. Жировая ткань и функция надпочечников:

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ. МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ. 2019; 4: 70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>

233. Douglas M. Stocco, XingJia Wang, Youngah Jo, and Pulak R. Manna Multiple Signaling Pathways Regulating Steroidogenesis and Steroidogenic Acute Regulatory Protein Expression: More Complicated than We Thought *Molecular Endocrinology* 2005 Nov;19(11):2647-59. doi: 10.1210/me.2004-0532.

234. Anita H Payne, Dale B Hales Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones *Endocrine Reviews*. 2004 Dec;25(6):947-70. doi: 10.1210/er.2003-0030

235. Li X, Zhu Q, Wen Z, Yuan K, Su Z, Wang Y, Zhong Y and Ge R-S (2021) Androgen and Luteinizing Hormone Stimulate the Function of Rat Immature Leydig Cells Through Different Transcription Signals. *Front. Endocrinol.* 12:599149. doi: 10.3389/fendo.2021.599149;

236. A Lefèvre, E Rogier, C Astraudo, C Duquenne, C Finaz Regulation by retinoids of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor, cholesterol side-chain cleavage cytochrome P-450, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta (5-4)-isomerase and 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P-450 messenger ribonucleic acid levels in the K9 mouse Leydig cell line *Mol Cell Endocrinol.* 1994 Dec;106(1-2):31-9. doi: 10.1016/0303-7207(94)90183-x;

237. Hongzhou Guo, Xuan Luo, Longjie Sun, Jianhua Li, Sheng Cui Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B acts as a novel molecule to mediate testosterone synthesis and secretion in mouse Leydig cells by luteinizing hormone (LH) signaling pathway *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2021 Aug;57(7):742-752. doi: 10.1007/s11626-021-00545-x. Epub 2021 Aug 5

238. Bing Yao, Hai-Yan Liu, Yu-Chun Gu, Shan-Shan Shi, Xiao-Qian Tao, Xiao-Jun Li, Yi-Feng Ge, Ying-Xia Cui and Guo-Bin Yang Gonadotropin-releasing hormone positively regulates steroidogenesis via extracellular signal-regulated kinase in rat Leydig cells *Asian Journal of Andrology* (2011) 13, 438–445.

239. Tai S.S., Xu B., Welch M.J., Phinney K.W. Development and evaluation of a candidate reference measurement procedure for the determination of

testosterone in human serum using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007; 388: 1087—94.

240. Johanna Christina Penell, Mark M Kushnir, Lars Lind, Jonatan Bergquist, Jonas Bergquist, P Monica Lind and Tord Naessen Concentrations of nine endogenous steroid hormones in 70-year-old men and women *Endocrine Connections* (2021) 10, 511–520 <https://doi.org/10.1530/EC-21-0045>.

241. Thiago Fernandes Negris Lima, Premal Patel, Ruben Blachman-Braun, Vinayak Madhusoodanan, Ranjith Ramasamy Serum 17-Hydroxyprogesterone is a Potential Biomarker for Evaluating Intratesticular Testosterone *J Urol.* 2020 Sep;204(3):551-556. doi: 10.1097/JU.0000000000001016. Epub 2020 Mar 13.

242. Kevin Y Chu, Justin K Achua, Ranjith Ramasamy Strategies to increase testosterone in men seeking fertility *Turk J Urol.* 2020 Oct 19. doi: 10.5152/tud.2020.20436

243. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Wu F, Grossmann M, Bhasin S, Snyder PJ, Ellenberg SS, Travison TG, Brock GB, Gianatti EJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH, Giltay EJ, Hackett G, Ramachandran S, Svartberg J, Hildreth KL, Antonic KG, Tenover JL, Tan HM, Ho Chee Kong C, Tan WS, Marks LS, Ross RJ, Schwartz RS, Manson P, Roberts SA, Skovsager Andersen M, Velling Magnussen L, Aceves-Martins M, Gillies K, Hernández R, Oliver N, Dhillon WS, Bhattacharya S, Brazzelli M, Jayasena CN. Symptomatic benefits of testosterone treatment in patient subgroups: a systematic review, individual participant data meta-analysis, and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2023 Oct;4(10):e561-e572. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00169-1

244. Carla Pelusi The Effects of the New Therapeutic Treatments for Diabetes Mellitus on the Male Reproductive Axis *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 20;13:821113. doi: 10.3389/fendo.2022.821113.

245. Cai T, Hu Y, Ding B, Yan R, Liu B, Cai L, Jing T, Jiang L, Xie X, Wang Y, Wang H, Zhou Y, He K, Xu L, Chen L, Cheng C and Ma J (2021) Effect of Metformin on Testosterone Levels in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Treated With Insulin. *Front. Endocrinol.* 12:813067. doi: 10.3389/fendo.2021.813067

246. Jos´e Carlos Fernandez-García, Rocío Barrios-Rodríguez, Maite Asenjo-Plaza, Bruno Ramos-Molina, María Molina-Vega, Antonio Guzman-Guzm, Luis Moreno-Leon, Elena M. Yubero-Serrano, Francisca Rius-Díaz, Sergio Vald´es, Miguel Angel ´ Martínez-Gonzalez, Jos´e Juan Jim´enez-Moleon´, Francisco J. Tinahones Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: A double-blind, parallel-group, randomized controlled trial *Metabolism.* 2022 Nov:136:155290. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155290.