

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



© Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Р.В. Роживанов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Мужской гипогонадизм является частым осложнением сахарного диабета 2 типа (СД2), и в связи с этим представляет интерес исследование распространенности и характеристик этого синдрома.

**ЦЕЛЬ.** Оценка распространенности синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2.

**МЕТОДЫ.** В сплошное одномоментное скрининговое многоцентровое неинтервенционное исследование были включены мужчины с СД2. Период исследования — с ноября 2017 по август 2018 гг. Проводилось определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), глобулина, связывающего половые гормоны, общего тестостерона и гликированного гемоглобина крови. Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом по Vermeullen. Сравнение групп осуществлялось с использованием точного критерия Фишера и U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование было включено 400 мужчин, возраст которых составил 56 лет [51; 58]; лабораторные показатели были следующими: концентрация общего тестостерона – 12,3 [9,2; 16,5] нмоль/л, свободного тестостерона – 270 [217; 334] пмоль/л,  $HbA_{1c}$  – 7,1% [6,1; 8,6]. Синдром гипогонадизма был выявлен у 135 мужчин (33,7%). Концентрация общего тестостерона у этих пациентов составила 7,9 [6,8; 9,8] нмоль/л и свободного – 192 [164; 227] пмоль/л. У пациентов без гипогонадизма эти показатели составили 15,1 [12,4; 18,6] нмоль/л и 311 [270; 364] пмоль/л, соответственно. У пациентов с гипогонадизмом в большинстве случаев была выявлена нормальная, но более низкая концентрация ЛГ, по сравнению с пациентами без гипогонадизма (3,2 [2,1; 4,7] Ед/л и 3,8 [2,7; 4,9] Ед/л, соответственно;  $p=0,007$ ). Чаще всего встречались пациенты с нормогонадотропным гипогонадизмом (92,6%, концентрация ЛГ 3,2 [2,2; 4,3] Ед/л,  $p < 0,001$ ). Распространенность гипергонадотропного (медиана ЛГ 10,2 [9,2; 14,7] Ед/л) и гипогонадотропного (медиана ЛГ 1,0 [0,6; 1,1] Ед/л) гипогонадизма составила 4,4% и 3,0%, соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 составляет 33,7%. Для этого типа гипогонадизма характерны нормальные показатели ЛГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипогонадизм; мужчины; дефицит тестостерона; тестостерон; сахарный диабет

## THE PREVALENCE OF HYPOGONADISM IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN CLINICAL PRACTICE

© Galina A. Melnichenko, Marina V. Shestakova, Roman V. Rozhivanov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Hypogonadism is a common complication in men with type 2 diabetes mellitus (DM), but its prevalence remains unknown.

**AIMS:** To estimate the prevalence of hypogonadism in men with type 2 DM.

**MATERIALS AND METHODS:** Male patients with type 2 DM were enrolled into a single-cohort contemporaneous multicenter non-interventional screening study. The study period was from November 2017 through August 2018. Assessments included total testosterone, luteinizing hormone (LH), sex hormone-binding globulin,  $HbA_{1c}$  levels. Levels of free testosterone were calculated by Vermeullen method.

**RESULTS:** The median of age of 400 included men was 56 years [51; 58], total testosterone was 12.3 [9.2; 16.5] nmol/l, free testosterone – 270 [217; 334] pmol/l,  $HbA_{1c}$  – 7,1% [6.1; 8.6]. Hypogonadism was found in 135 men (33.7%). The total testosterone level in that group was 7.9 [6.8; 9.8] nmol/l, and free testosterone – 192 [164; 227] pmol/l. In hypogonadism-free men their levels were 15,1 [12,4; 18,6] nmol/l and 311 [270; 364] pmol/l, respectively. In most patients with hypogonadism LH level was low, but within normal ranges, and significantly lower than in men without hypogonadism – 3.2 [2.1; 4.7] IU/L vs 3.8 [2.7; 4.9] IU/L, respectively ( $p=0,007$ ). Most commonly hypogonadism was with normal LH levels (92,6%, median LH level 3.2 [2.2; 4.3] IU/L,  $p < 0,001$ ). The frequency of hypogonadism with high LH level (10.2 [9.2; 14.7] IU/L) and low LH level (1.0 [0.6; 1.1] IU/L) was 4.4% and 3.0%, respectively.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of hypogonadism in men with type 2 DM was found to be 33.7%. Normal levels of LH are typical for this type of patients with hypogonadism.

**KEYWORDS:** hypogonadism; men; testosterone deficiency; testosterone; diabetes mellitus



Сахарный диабет (СД) и мужской гипогонадизм часто сосуществуют и взаимноотягощают друг друга [1]. Уровень тестостерона снижается в процессе старения, и это снижение может быть ассоциировано с развитием СД 2 типа (СД2), который также встречается преимущественно в пожилом возрасте [2, 3]. Распространенность СД в общей мужской популяции составляет 5–7% [2]. Установлено, что уровни тестостерона у пациентов с СД2 ниже таковых у здоровых мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л [4]. Распространенность гипогонадизма при СД2 выше, чем в общей популяции, и по некоторым данным может превышать 50% [5, 6]. В РФ исследований, проведенных на большой популяции лиц с СД2, ранее не осуществлялось, что является обоснованием актуальности нашего исследования.

## ЦЕЛЬ

Оценить распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 в условиях рутинной клинической практики.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Сплошное одномоментное скрининговое многоцентровое неинтервенционное исследование.

### Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, наличие СД2, возраст пациента 40–70 лет. Критерии исключения не предусматривались.

### Условия проведения

Медицинские данные собирались эндокринологами амбулаторного звена муниципальных учреждений здравоохранения городов России, всего 15 медицинских центров.

### Продолжительность исследования

Период сбора материала с ноября 2017 по август 2018 г. Программа являлась открытой.

### Описание медицинского вмешательства

Проводили забор крови для исследования в утреннее время натощак из локтевой вены. Определяли уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) крови.

### Основной исход исследования

Установленная распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин при СД2.

### Дополнительные исходы исследования

Оценка типа гипогонадизма (нормогонадотропный, гипогонадотропный, гипергонадотропный).

### Анализ в подгруппах

Проводилось сравнение уровней ЛГ в группах пациентов с гипогонадизмом и без такового.

### Методы регистрации исходов

Уровни ЛГ, общего тестостерона определялись на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) методом

хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах; HbA<sub>1c</sub> – на анализаторе CAPILLARYS-2 (Sebia, США) методом капиллярного электрофореза. Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом по Vermeullen [7]. Гипогонадизм диагностировался в соответствии с клиническими рекомендациями [1].

### Этическая экспертиза

Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований постановил одобрить проведение исследования «Клинико-эпидемиологические характеристики и эффективность андрогенной терапии синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики» (протокол №18 от 10.11.2017). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03437109. Представляемая работа является результатом первого фрагмента исследования. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* объем выборки рассчитывался исходя из ожидаемой распространенности в 25%, неявики 20% и ширины 95% доверительного интервала 10%.

*Методы статистического анализа данных:* статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием точного критерия Фишера для качественных и U-критерия Манна–Уитни для количественных признаков. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Средний возраст 400 мужчин, включенных в исследование, составил 56 лет [51; 58], концентрация общего тестостерона – 12,3 нмоль/л [9,2; 16,5], свободного тестостерона – 270 пмоль/л [217; 334], HbA<sub>1c</sub> – 7,1% [6,1; 8,6]. Углеводный обмен 32% пациентов был компенсирован.

### Основные результаты исследования

Синдром гипогонадизма был выявлен у 135 мужчин, таким образом, его распространенность составила 33,7%. Концентрация общего тестостерона у этих пациентов составила 7,9 нмоль/л [6,8; 9,8], а свободного – 192 пмоль/л [164; 227]. У пациентов без гипогонадизма эти показатели составили 15,1 нмоль/л [12,4; 18,6] и 311 пмоль/л [270; 364] соответственно. Кроме того, для пациентов с гипогонадизмом в большинстве случаев были характерны нормальные, но более низкие уровни ЛГ – 3,2 Ед/л [2,1; 4,7], по сравнению с пациентами без гипогонадизма – 3,8 Ед/л [2,7; 4,9],  $p=0,007$ .

### Дополнительные результаты исследования

Среди выявленных типов синдрома гипогонадизма преобладал нормогонадотропный, который был обнаружен у 125 мужчин. Его распространенность составила

92,6% от всех больных гипогонадизмом и статистически значимо превышала таковые для гипергонадотропного (4,4% (6 мужчин)) и гипогонадотропного (3,0% (4 женщины)) гипогонадизма,  $p < 0,001$  для обоих сравнений. Уровни ЛГ у пациентов с нормогонадотропным гипогонадизмом составили 3,2 Ед/л [2,2; 4,3], у больных с гипергонадотропным гипогонадизмом – 10,2 Ед/л [9,2; 14,7] и у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом – 1,0 Ед/л [0,6; 1,1].

#### Нежелательные явления

Не отмечались.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 является высокой. В подавляющем большинстве случаев встречается нормогонадотропный тип гипогонадизма, тем не менее продукция ЛГ у таких пациентов снижена.

##### Обсуждение основного результата исследования

В различных работах уже демонстрировалась высокая распространенность гипогонадизма при СД2, однако эти исследования были ограничены зарубежной популяцией [5, 8, 9]. Одно из немногих ранее проведенных исследований в России продемонстрировало более высокую распространенность гипогонадизма – 68–83% в зависимости от метода выявления, однако это исследование было ограничено выборкой больных стационара [10]. При этом ни в одной из этих работ не приводится характеристика типов гипогонадизма, выявляемых у мужчин с СД2. В нашем исследовании установлено, что для гипогонадизма характерен нормогонадотропный тип, другие типы встречаются значительно реже, их распространенность практически не отличается от общей популяции [11]. Развитие нормогонадотропного гипогонадизма у мужчин с такими заболеваниями, как СД, ожирение, метаболический синдром, обусловлено нарушением механизма отрицательной обратной связи гипофиз-гонады [6]. В нашем исследовании нарушение отрицательной обратной связи подтверждается выявленными статистически значимо более низкими показателями ЛГ у мужчин с гипогонадизмом, по сравнению с мужчинами без этого синдрома. Причины этого могут быть различными. В ранних исследованиях была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при введении гонадотропин-рилизинг-гормона мужчинам с СД2 [12]. Известно, что у большинства больных СД2 имеется избыточная масса тела или ожирение, и можно предположить, что некоторая резистентность центральных структур к лептину у больных ожирением приводит к нарушению секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов [13]. Другой причиной нарушения отрицательной обратной связи может быть подавление секреции гонадотропин-рилизинг-гормона избытком эстрогенов, образующихся в жировой ткани [14].

#### Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, наблюдавшихся в медицинских центрах, у многих мужчин была идеальная компенсация углеводного обмена, следовательно, распространенность гипогонадизма в популяции мужчин с СД2, не находящихся под медицинским наблюдением, может быть выше.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность гипогонадизма у больных СД2 составляет 33,7%. При этом снижение концентрации тестостерона не сопровождается повышением уровня гонадотропинов, что свидетельствует о нарушениях механизма отрицательной обратной связи гипофиз-гонады. Учитывая высокую распространенность этого синдрома, необходимо активно проводить мероприятия, направленные на его выявление.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS).

**Конфликт интересов.** Г.А. Мельниченко – конфликт интересов отсутствует; М.В. Шестакова – конфликт интересов отсутствует; Р.В. Роживанов – выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2018 году за чтение образовательных лекций.

**Участие авторов.** Г. А. Мельниченко – разработка концепции исследования, редактирование текста; М.В. Шестакова – разработка концепции исследования, редактирование текста; Р. В. Роживанов – сбор и обработка научного материала, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Ахмерово Е.В. (ГБУЗ НСО «ГП №16», Новосибирск), Валеевой Ф.В. (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань), Волковой Н.И. (ФГБОУ ВПО «РостГМУ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону), Воробьеву С.В. (ФГБОУ ВПО «РостГМУ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону), Ворожцовой Е.И. (ООО ЛДЦ «Медгард», Самара), Григорьеву А.А. (БУ «Республиканский эндокринологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары), Древалю А.В. (ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского, Москва), Загребельной О.А. (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37», Санкт-Петербург), Зыковой Т.А. (ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ, Архангельск), Киселевой Т.П. (МАУ «ГКБ №40», Екатеринбург), Коковину Л.Л. («Безен Хелскеа РУС», Москва), Костюк С.Ю. (НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «РЖД», Барнаул), Кочинной Л.С. (ООО «Медицинская клиника Рефлекс», Волжский), Ладыгиной Д.О. (ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва), Лепетухину А.Е. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва), Манцаговой Е.И. (ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ, Самара), Недогоде С.В. (ГБУЗ «ВОКБ №3», Волгоград), Нелавой А.А. (ГАУЗ ТО «КДЦ Эндос», Тюмень), Одину В.И. (ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург), Осокиной Н.Л. (ГБУЗ Пермского края «Клиническая медико-санитарная часть №1», Пермь), Отрощенко О.Н. (ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Санкт-Петербург), Ребровой О.Ю. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва), Пашковой Е.Ю. (ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва), Шукшиной Л.М. (ФГБОУ ВО «ОргМУ» МЗ РФ, Оренбург) за помощь в проведении исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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. – Т. 14. – № 4. – С. 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: <https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – № 1S. – С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized Diabetes care. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
3. Trinick TR, Feneley MR, Welford H, Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. *Aging Male*. 2011;14(1):10-15. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.511325>
4. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(11):1288-1299. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
5. 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 Endocrinol Metab*. 2017;21(1):64-70. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
6. Beatrice AM, Dutta D, Kumar M, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:481-486. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
7. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-3672. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>
8. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007;30(4):911-917. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1426>
9. 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 Diabetes Investig*. 2015;6(2):112-123. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>
10. Rozhivanov RV, Essaoulenko DI, Kalinchenko SY. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). *Aging Male*. 2006;9(1):27.
11. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3870-3877. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0021>
12. 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: <https://doi.org/10.3346/jkms.1995.10.1.1>
13. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*. 1999;60(2):216-222. <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.2.216>
14. Vinik A, Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Rev*. 1998;6(1):16-33.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [**Roman V. Rozhivanov**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: [rozhivanov@mail.ru](mailto:rozhivanov@mail.ru)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 127-130. doi: [10.14341/DM9944](https://doi.org/10.14341/DM9944)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The prevalence of hypogonadism in men with diabetes mellitus (DM) type 2 in clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):127-130. doi: [10.14341/DM9944](https://doi.org/10.14341/DM9944)