

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА ПЕРИОД 2005–2022 ГГ.



© М.О. Чернова^{1*}, Д.И. Есауленко², Е.Р. Роживанова¹, Р.В. Роживанов¹, Г.А. Мельниченко¹, М.В. Шестакова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

ОБОСНОВАНИЕ. Мужской гипогонадизм ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в связи с этим представляет интерес исследование его клинико-эпидемиологических характеристик. Эти данные опубликованы, однако проблемами являются их разрозненность и малые объемы выборки. Суммарная оценка объединенных первичных данных проведенных исследований обеспечит достаточную репрезентативность и позволит экстраполировать результаты на российскую популяцию пациентов с СД2 в целом.

ЦЕЛЬ. Оценка клинико-эпидемиологических характеристик и отягощающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объединение первичных данных (анамнеза, антропометрических показателей, лабораторного исследования) сплошных одномоментных скрининговых исследований синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, проведенных на территории Российской Федерации в период с 2005 по 2022 гг. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна–Уитни и χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Синдром гипогонадизма был выявлен у 893 (56,7%) из 1576 мужчин. Пациенты с гипогонадизмом были статистически значимо старше, имели худшие показатели гликемического контроля и более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма. При оценке характера осложнений СД2 была выявлена статистически значимо большая распространенность макроангиопатий и полинейропатии у мужчин с гипогонадизмом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Синдром гипогонадизма был выявлен у 56,7% мужчин с СД2. Его развитие обусловлено возрастом, ожирением, нарушением контроля углеводного обмена. Синдром гипогонадизма ассоциирован с развитием диабетических макроангиопатий и полинейропатии. Выраженное нарушение контроля углеводного обмена (гликированный гемоглобин HbA_{1c} 10% и более) усугубляет снижение выработки тестостерона и повышает распространенность гипогонадизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тестостерон; мужчины; синдром гипогонадизма; сахарный диабет

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALE HYPOGONADISM IN TYPE 2 DIABETES IN RUSSIA: COMBINED ANALYSIS OF STUDY DATA FOR THE PERIOD 2005–2022

© Maria O. Chernova^{1*}, Dmitry I. Esaulenko², Ekaterina R. Rozhivanova¹, Roman V. Rozhivanov¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Marina V. Shestakova¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

BACKGROUND: Male hypogonadism is associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), therefore, it is of interest to study its clinical and epidemiological characteristics. These data are published, but their fragmentation and small sample sizes are a problem. A summary assessment of the combined primary data of the conducted studies will provide sufficient representativeness and will allow to extrapolate the results to the general Russian population with T2DM.

AIM: Assessment of the clinical and epidemiological characteristics and aggravating factors of male hypogonadism in T2DM in Russia.

MATERIALS AND METHODS: A Combining primary data (anamnesis, anthropometric indicators, laboratory tests) of full-design, cross-sectional, screening studies of hypogonadism in men with T2DM conducted on the territory of the Russian Federation in the period from 2005 to 2022. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test for quantitative indicators and χ^2 with Yates' correction for qualitative ones. Differences were considered statistically significant with $p < 0,05$. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test and χ^2 with Yates correction. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

RESULTS: Hypogonadism was detected in 893 of 1576 men (56,7%) with T2DM. Patients with hypogonadism were statistically significantly older, had higher body mass index (BMI), worse glycemic control than eugonadal men. There was statistically significantly higher prevalence of macroangiopathies and polyneuropathy in hypogonadal patients.

CONCLUSION: The prevalence of male hypogonadism in T2DM 56,7%. Its development is due to age, obesity, worse glyce-mic control. Hypogonadism syndrome is associated with the development of diabetic macroangiopathy and polyneurop-athy. Severe violation of glyce-mic control (glycated hemoglobin (HbA_{1c}) 10% or more) significantly reduces testosterone production and increases the prevalence of hypogonadism.

KEYWORDS: testosterone; men; hypogonadism syndrome; diabetes mellitus

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром гипогонадизма у мужчин нередко сопровождает сахарный диабет 2 типа (СД2), при этом данные заболевания оказывают взаимное отягощающее влияние [1–3]. Так, известно, что ключевые компоненты метаболического синдрома, такие как ожирение и СД2, посредством различных механизмов подавляют гонадотропную функцию гипо-физа, приводя к дефициту тестостерона, который, в свою очередь, оказывает негативное воздействие на жировой и углеводный обмен, что в итоге формирует патологиче-ский «порочный круг» [4–7]. По сравнению со здоровыми мужчинами у лиц с СД2 в среднем уровень общего тестос-терона на 2,5 нмоль/л ниже, а распространенность гипо-надизма выше по оценкам как отечественных [8–10], так и зарубежных исследований [7, 11–13] и может составлять более 50%. По данным И.А. Хрипун и соавт. (2021 г.), ла-бораторно подтвержденный гипогонадизм был выявлен у 124 (44,9%) из 276 включенных в анализ мужчин с СД2 [8]. А в исследовании Т.Ю. Демидовой и соавт. (2022 г.) дан-ный показатель составил 50,81% (63 из 124 пациентов) [9]. В России за период с 2005 по 2022 гг. проведен ряд одно- и многоцентровых исследований, посвященных изучению клинико-эпидемиологических характеристик и отягощаю-щих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с разной степенью контроля и длительностью СД2 и различной вы-раженностью избыточной массы тела [14–18]. Однако дан-ные этих исследований никогда не анализировались инте-гративно, что снижало как статистическую мощьность, так и репрезентативность. Суммарная оценка первичных дан-ных вышеуказанных исследований, выполненных на раз-личных по характеристикам и объему выборках пациен-тов, обеспечит достаточную репрезентативность данных и позволит экстраполировать результаты на российскую популяцию пациентов с СД2 в целом.

ЦЕЛЬ

Оценка клинико-эпидемиологических характери-стик и отягощающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Объединенный анализ данных, полученных в резуль-тате сплошных одномоментных скрининговых одно- [15, 17, 18] и многоцентровых [14, 16] неинтервенционных исследований, проведенных на территории Российской Федерации в период с 2005 по 2022 гг.

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помо-щью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

РФ, а также в другие медицинские организации различ-ных регионов Российской Федерации [14–18]. Организа-ция исследований в региональных центрах и обработка полученных данных осуществлялись под руководством ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России РФ.

Время исследования. Анализ материала, собранного в период с 2005 по 2022 гг.

Исследуемые популяции

Критерии включения: мужской пол, возраст 40–65 лет, установленный диагноз СД2 в соответствии с действующими рекомендациями [19].

Критерии не включения: нарушения пола и развития; отсутствие одного из яичек, крипторхизм, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гона-дотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в момент исследования или в анамнезе; алкоголизм или наркомания.

Критерии исключения: не предусмотрены.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утрен-нее время натощак из локтевой вены.

Основной исход исследования

Показатель частоты встречаемости синдрома гипо-надизма у мужчин с СД2, а также его связь с компенсацией углеводного обмена, наличием осложнений и получае-мой сахароснижающей терапией.

Дополнительные исходы исследования

Оценка отягощающего влияния возраста и ожирения в отношении гипогонадизма.

Анализ в подгруппах

Проведено сравнение групп гипо- и эугонадных паци-ентов по всей выборке. Кроме того, выполнен дополни-тельный анализ групп мужчин в зависимости от возрас-та, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекса массы тела (ИМТ) для оценки ассоциации между частотой развития гипогонадизма, степенью его тяжести и возрас-том, гликемическим контролем, выраженностью избы-точной массы тела.

Методы

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа медицинской документации. При физикальном обследовании оценивалось состоя-ние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение уровня общего тестос-терона выполнялось с помощью метода иммунофер-ментного анализа (ИФА) на автоматическом анализа-торе Vitros 3600 (Johnson and Johnson, США) методом усиленной хемилюминесценции в 4 из 5 включенных в анализ исследований [14–17], а также с помощью вы-

сокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500 в последнем исследовании [18]. Референсные значения во всех случаях были одинаковы — лабораторным подтверждением гипогонадизма являлся уровень общего тестостерона сыворотки крови менее 12,1 нмоль/л. Уровень HbA_{1c} определялся методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: не рассчитывался, в анализ были включены данные всех пациентов, соответствующих критериям включения [14–18].

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, качественные — в виде процентов; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йейтса для качественных признаков и U-критерия Манна–Уитни — для количественных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Включенные в объединенный анализ данных исследования были одобрены на заседаниях соответствующих локальных этических комитетов [14–18].

Поскольку все материалы для проведения данного анализа были получены из результатов рутинной клинической практики, подписание пациентами информированного согласия на участие в исследовании не требовалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники объединенного анализа исследований

В анализ были включены 1576 мужчин с СД2. Общая характеристика выборки пациентов представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

У всех мужчин, включенных в объединенный анализ, наблюдались те или иные неспецифические симптомы, потенциально являющиеся клиническими проявлениями синдрома гипогонадизма. При этом снижение уровня общего тестостерона было выявлено у 893 мужчин. Таким образом, частота встречаемости синдрома гипогонадизма составила 56,7%.

При сравнении групп гипо- и эугонадных пациентов были выявлены статистически значимые различия в ряде показателей (табл. 2).

Пациенты с гипогонадизмом были статистически значимо старше, имели худшие показатели гликемического контроля и более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона.

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

Показатель	[14], 2006 (n=335)	[15], 2006 (n=82)	[16], 2019 (n=554)	[17], 2022 (n=100)	[18], 2022 (n=505)	Σ (n=1576)
Возраст, лет	56 [51; 65]	53 [47; 61]	55 [50; 58]	45,5 [43; 48]	58 [52; 62]	55 [50; 60]
Уровень HbA _{1c} , %	7,8 [6,8; 9,4]	6,9 [6,3; 8,7]	7,3 [6,2; 8,9]	8,8 [6,9; 11,6]	8,6 [7,3; 10,2]	7,9 [6,6; 9,6]
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	11,3 [8,2; 15,4]	8,5 [5,7; 11,9]	12,5 [9,1; 16,4]	12,8 [7,8; 15]	10,0 [7,4; 12,9]	11 [7,9; 14,74]
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,0; 32,4]	29 [25; 31]	30,6 [28,0; 34,3]	27,3 [26,0; 28,7]	31,8 [28,4; 35,9]	30 [27,1; 33,9]
Частота встречаемости гипогонадизма, %	50,4	75,6	48,0	41,0	70,3	56,7

Примечания: количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Сравнение пациентов по возрасту, уровням гликированного гемоглобина и общего тестостерона, индексу массы тела в зависимости от наличия гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм (n=893)	Гипогонадизма нет (n=683)	p
Возраст, лет	56 [50; 60]	55 [49; 59]	<0,001
Уровень HbA _{1c} , %	8,2 [6,8; 9,9]	7,6 [6,4; 9,2]	<0,001
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	8,4 [6,7; 10,1]	15,7 [13,5; 18,6]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	31,0 [27,8; 35,1]	29,4 [26,5; 32,6]	<0,001

Примечания: U-критерий Манна–Уитни; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3. Сравнение пациентов по частоте встречаемости осложнений сахарного диабета 2 типа и получаемой сахароснижающей терапии в зависимости от наличия гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм (n=586)	Гипогонадизма нет (n=336)	p
Осложнения СД2, %			
Ретинопатия	42,7	43,5	0,870
Нефропатия	30,4	30,5	0,945
Полинейропатия	70,4	58,8	<0,001
ИБС	32,7	23,8	0,005
ОИМ в анамнезе	11,0	8,7	0,318
ОНМК в анамнезе	6,1	0,9	<0,001
СДС (все формы)	25,2	14,5	<0,001
Сахароснижающая терапия, %			
Диета, ПССТ, арГПП1	60,0	58,3	0,655
Инсулинотерапия (+базальный, +базис-болюс)	40,0	41,7	0,655

Примечания: χ^2 с поправкой Йейтса; качественные данные представлены в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СДС — синдром диабетической стопы; ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия; арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

Оценка частоты встречаемости осложнений СД2 и анализ получаемой сахароснижающей терапии проводились только в 3 из 5 рассматриваемых исследованиях [14, 15, 18], в связи с чем сравнение пациентов по вышеуказанным показателям проведено отдельно (табл. 3).

В ходе сравнения пациентов с гипогонадизмом и его отсутствием по имеющимся осложнениям и сахароснижающей терапии была выявлена статистически значимо большая распространенность макроангиопатий (ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, синдром диабетической стопы (СДС)) и полинейропатии в группе больных с гипогонадизмом по сравнению с пациентами без такового. При этом достоверных различий в частоте встречаемости микроангиопатий (ретинопатия и нефропатия), а также острого инфаркта миокарда (ОИМ) получено не было. Значимых различий по принимаемой сахароснижающей терапии также выявлено не было.

Дополнительные результаты исследования

Учитывая статистически значимую разницу групп пациентов с гипогонадизмом и без него, в возрасте, массе тела и адекватности контроля углеводного обмена, а также достаточный суммарный объем выборки, мы провели дополнительный анализ в подгруппах пациентов с целью более детальной оценки влияния возрастного фактора, массы тела и контроля СД2 на частоту встречаемости синдрома гипогонадизма и уровень общего тестостерона.

В возрастной группе 40–49 лет частота встречаемости гипогонадизма составила 49,2%, что было статистически значимо ниже, чем в возрастной группе 50–59 лет — 57,1% ($p=0,014$), и тем более ниже, чем в возрастной группе 60–65 лет — 62,0% ($p<0,001$), при этом частота встречаемости гипогонадизма в группе 60–65 лет статистически значимо не отличалась от таковой в группе 50–59 лет ($p=0,112$). Таким образом, распространенность гипогонадизма увеличивается с возрастом, что более заметно в относительно молодой возрастной группе. Что касается уровня общего тестостерона, то он состав-

лял в возрастных группах: 40–49 лет — 11,6 [8,1; 15,1] нмоль/л, 50–59 лет — 11,0 [7,9; 14,7] нмоль/л, 60–65 лет — 11,0 [7,9; 14,2] нмоль/л. Статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было ($p>0,05$ для всех пар сравнений).

Влияние выраженности ожирения было более заметным. Так, частота встречаемости гипогонадизма у лиц с ИМТ 29,9 кг/м² и менее составила 49,3%, что статистически значимо ниже, чем в группе мужчин с ИМТ 30,0–39,9 кг/м² — 60,7% ($p<0,001$), и тем более в сравнении с пациентами с ИМТ 40,0 кг/м² и более — 76,5% ($p<0,001$). Частота встречаемости гипогонадизма в группах мужчин с ИМТ 30,0–39,9 кг/м² и 40,0 кг/м² и более также статистически значимо различались ($p=0,003$). Уровни общего тестостерона у лиц с ИМТ 29,9 кг/м² и менее составили 12,2 [8,7; 16,0] нмоль/л и статистически значимо различались с показателями у мужчин при ИМТ 30,0–39,9 кг/м² — 10,6 [7,8; 14] нмоль/л ($p<0,001$) и ИМТ 40,0 кг/м² и более — 8,4 [6,4; 11,0] нмоль/л ($p<0,001$). Уровни общего тестостерона в группах мужчин с ИМТ 30,0–39,9 кг/м² и 40,0 кг/м² и более также статистически значимо различались ($p<0,001$). Таким образом, по мере увеличения массы тела как возрастает частота встречаемости гипогонадизма, так и уменьшаются уровни общего тестостерона.

Кроме того, получены статистически значимые различия в показателях частоты встречаемости гипогонадизма у мужчин с уровнем HbA_{1c} <6,5% — 44,8% в сравнении с мужчинами с уровнем HbA_{1c} 6,5–7,9% — 57,2% ($p<0,001$), с группой HbA_{1c} 8,0–9,9% — 57,7% и группой HbA_{1c} $\geq 10,0\%$ — 66,6% ($p<0,001$). При этом частота встречаемости гипогонадизма статистически значимо не различалась у пациентов в группе HbA_{1c} 6,5–7,9% в сравнении с группой HbA_{1c} 8,0–9,9% ($p=1,0$), но различались в сравнении с группой HbA_{1c} $\geq 10,0\%$ ($p=0,011$). Частоты встречаемости гипогонадизма в группах HbA_{1c} 8,0–9,9% и $\geq 10,0\%$ также статистически значимо различались ($p=0,016$). Что касается уровня тестостерона, то у мужчин с уровнем HbA_{1c} <6,5% данный показатель

составил 12,5 [8,3; 15,6] нмоль/л и статистически значимо не отличался от наблюдаемого у пациентов в группе HbA_{1c} 6,5–7,9% — 11,0 [8,1; 15,0] нмоль/л ($p=0,08$), однако был статистически значимо более высоким, нежели в группах с HbA_{1c} 8,0–9,9% — 11,0 [8,0; 14,4] нмоль/л ($p=0,013$) и $HbA_{1c} \geq 10,0\%$ — 9,7 [7,2; 13,3] ($p<0,001$). Также уровни общего тестостерона статистически значимо не различались в группах HbA_{1c} 6,5–7,9% и HbA_{1c} 8,0–9,9% ($p=0,474$), но различались в сравнении с группой $HbA_{1c} \geq 10,0\%$ ($p=0,002$). Уровни тестостерона в группах HbA_{1c} 8,0–9,9% и $\geq 10,0\%$ статистически значимо различались ($p=0,011$).

Нежелательные явления

Не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У 56,7% мужчин с СД2 выявлен синдром гипогонадизма. Его развитие ассоциировано с ожирением и неудовлетворительным контролем углеводного обмена, а также дополнительным влиянием возрастного фактора.

Обсуждение основного результата исследования

Зарубежные и отечественные исследования демонстрируют высокую частоту встречаемости синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, при этом известным фактом является выраженная вариабельность данного показателя — от 15 до 80% по разным данным [7, 9, 11, 13, 20]. Что, вероятно, обусловлено рядом факторов: возрастом пациентов, наличием и выраженностью ожирения, степенью контроля СД2 [4, 21, 22]. Так, в одном из включенных в наш анализ отечественном исследовании 2005 г. с выборкой 82 стационарных пациентов средней возрастной группы с наличием множественных осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний частота встречаемости дефицита тестостерона составила 68–83% в зависимости от метода его выявления (68,3% при определении общего тестостерона методом ИФА и 83% при расчете его свободной фракции соответственно) [15]. Несоответствие показателей общего и свободного тестостерона связано с возрастным увеличением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), приводящим к ускоренному падению концентрации свободного тестостерона на фоне его общего снижения [4]. В проводимом нами анализе оценка свободного тестостерона не осуществлялась в связи с малым объемом первичных данных по вышеуказанному показателю. Полученные нами данные сопоставимы с результатами недавнего одноцентрового исследования 2022 г., проведенного на выборке из 505 также стационарных коморбидных пациентов с определением общего тестостерона методом ВЭЖХ-МС/МС, в котором частота встречаемости синдрома гипогонадизма составила 70,3% [18]. При этом в многоцентровом отечественном исследовании, проведенном в 2019 г. среди 554 мужчин с СД2, распространенность гипогонадизма составила лишь 32,7% [16]. Стоит отметить, что выборка характеризовалась хорошим контролем углеводного обмена. Суммарный анализ первичных данных 5 отечественных исследований, проведенных в течение 18 лет среди стационарных и амбулаторных пациентов в различных ме-

дицинских центрах России, показал распространенность синдрома гипогонадизма среди мужчин с СД2 в российской популяции 56,7%.

Распространенность гипогонадизма увеличивается с возрастом. Полученные нами результаты сопоставимы с данными большинства зарубежных исследователей [22–26]. Так, средний уровень общего тестостерона в плазме существенно не меняется до 50–55 лет, а затем снижается со скоростью примерно 1% в год [26], в то время как свободный тестостерон начинает снижаться примерно с 35 лет [27, 28]. Однако Массачусетское исследование старения у мужчин демонстрирует несколько иные цифры: снижение секреции общего тестостерона 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) [23, 24].

В основе патогенеза возрастного снижения выработки тестостерона лежит ряд процессов. Так, у пожилых мужчин изменяется характер секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ): возрастает частота пиков выброса гормона и снижается их амплитуда, что, по мнению некоторых ученых, может приводить к снижению чувствительности клеток Лейдига к стимулирующему влиянию ЛГ [29]. Кроме того, эти же работы демонстрируют нарушение пульсовой секреции тестостерона при сохранении базальной. При этом экзогенное введение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) приводит к восстановлению ритма секреции ЛГ, что наглядно демонстрирует первичное нарушение на уровне гипоталамуса и роль его дисфункции в патогенезе возрастного андрогенного дефицита [30]. В то же время длительные инфузии ГнРГ у данной группы пациентов не приводят к полному восстановлению тестикулярной продукции тестостерона, что, вероятно, связано с параллельно развивающимся повреждением на уровне клеток Лейдига, которое прогрессирует по мере увеличения возраста пациентов [30–32].

Кроме того, не стоит забывать и об упомянутом выше возрастном увеличении синтеза ГСПГ печенью и ингибирующем влиянии непосредственно тестостерона на выработку ГСПГ.

Таким образом, в основе возрастного снижения уровня тестостерона можно выделить два ключевых патогенетических механизма: непосредственное снижение секреции тестостерона в яичках (снижение стимулирующего влияния ЛГ и дисфункция клеток Лейдига) и повышение концентрации ГСПГ.

Значимое влияние на сроки наступления возрастного мужского гипогонадизма оказывают тяжелые соматические заболевания, сдвигающие физиологические сроки наступления снижения секреции андрогенов в среднем на 5–7 лет. Среди хронических заболеваний, ускоряющих развитие возрастного андрогенного дефицита, основное значение имеют ожирение и СД2 [4].

Выявленная в нашей работе зависимость частоты встречаемости гипогонадизма и уменьшения уровней общего тестостерона от выраженности ожирения была продемонстрирована в различных исследованиях и обусловлена функциональным нарушением отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички [6, 7, 33–35]. В основе данного состояния лежит ряд механизмов. Так, известно, что фермент ароматаза

избыточной жировой ткани в повышенных количествах превращает андрогены (тестостерон и андростендион) в эстрогены [36, 37], которые подавляют (по амплитуде и частоте) секрецию как ГнРГ, так и ЛГ, что в итоге проявляется снижением уровня тестостерона в крови, т.е. вторичным, в подавляющем большинстве нормогонадотропным и потенциально обратимым при устранении ожирения, гипогонадизмом [34]. Кроме того, ранее была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при экзогенном введении ГнРГ мужчинам с СД2 и ожирением [38], а также показано, что гипогонадизм может развиваться в связи с резистентностью центральных гипоталамо-гипофизарных структур к лептину при ожирении и нарушении секреции ГнРГ и гонадотропинов на этом фоне [39]. Функциональное подавление регуляторных гормонов под действием вышеописанных факторов приводит к снижению их стимулирующего влияния на стероидогенез в клетках Лейдига.

Проведенный анализ исследований российской популяции показал, что сам по себе неудовлетворительный контроль углеводного обмена ассоциируется со снижением уровня тестостерона, что согласуется с рядом зарубежных публикаций [35, 40]. В основе патогенеза взаимного влияния гипергликемии и выработки тестостерона клетками Лейдига лежит, вероятно, ряд механизмов. Так, в недавних исследованиях было показано, что опосредованная гипергликемией активация Toll-like рецептора 4 (TLR4) в клетках яичек, особенно в клетках Лейдига, может вызывать окислительный стресс и воспаление, что, в свою очередь, приводит к дисфункции яичек [41, 42]. Более ранние исследования, в том числе на животных моделях, также демонстрируют повышение концентрации прооксидантных и снижение концентрации антиоксидантных веществ при СД [43, 44].

Что касается тестостерона, то он, вероятно, оказывает двойной эффект на углеводный обмен:

1. повышает чувствительность тканей к инсулину за счет прямого воздействия на экспрессию генов инсулинового рецептора В-подтипа (IR-β), субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) протеинкиназы В (Akt-2), транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4) [5, 45];
2. повышает стимулированную глюкозой секрецию инсулина за счет прямого воздействия на андрогенный рецептор в β-клетках, потенцирующий инсулинотропное действие глюкагоноподобного пептида-1 [46].

При этом в литературе не представлены исследования, демонстрирующие значение HbA_{1c} при котором сначала стоит приступить к коррекции углеводного обмена и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать и при необходимости корректировать андрогенный статус мужчины. В связи с этим вызывает интерес выявление этого уровня. По данным нашего анализа и недавнего исследования [17], однозначное негативное влияние на частоту встречаемости синдрома гипогонадизма и его тяжесть оказывает уровень HbA_{1c} более 9,9%, что требует первичной коррекции углеводного обмена с оценкой половых гормонов в динамике. В отношении уровней общего тестостерона существенное влияние на них оказывает также лишь выраженная декомпенсация углеводного обмена, характеризующаяся повышением уровня HbA_{1c} до 10,0% и более. Что касается пациентов с HbA_{1c} в интервале 6,5–9,9%, то точных доказательств

наличия ассоциаций между уровнем HbA_{1c} и выработкой тестостерона не выявлено. Согласно полученным нами данным, основное влияние на выработку тестостерона во всех группах исследования оказывает выраженность ожирения, вне зависимости от степени декомпенсации углеводного обмена, и лишь при уровне HbA_{1c} от 10% влияние декомпенсации углеводного обмена становится значимым.

По данным нашего анализа исследований российской популяции оказалось, что развитие гипогонадизма у мужчин с СД2 ассоциировано с макрососудистыми осложнениями (ИБС, СДС, ОНМК в анамнезе), что подтверждает значимость дефицита андрогенов в патогенезе атеросклеротических изменений сосудистой стенки, нарушений липидного обмена [18, 47–49]. В целом современные эпидемиологические исследования однозначно указывают на ассоциацию низкого уровня тестостерона крови с дислипидемией [50–52]. Мужчины с гипогонадизмом имеют проатерогенный профиль липопротеинов с низким уровнем липопротеинов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. В нашем исследовании мы не оценивали липидный профиль пациентов в связи с недостаточным объемом первичных данных по этим показателям. Что касается полученных данных по ОИМ, то отсутствие значимых различий в частоте перенесенных ОИМ, вероятно, может быть связано с высокой частотой безболезненных форм ишемии миокарда и недостаточной выявляемостью ОИМ в связи с этим [21].

Кроме того, получены данные об ассоциации гипогонадизма с развитием диабетической нейропатии. Это согласуется с имеющимися немногочисленными данными о том, что метаболиты тестостерона, а также фармакологические средства, повышающие его уровень, являются нейротропными и рассматриваются рядом авторов как протективные средства против диабетической периферической нейропатии и диабетической энцефалопатии [53, 54].

Проведенный нами анализ не продемонстрировал различий в частоте встречаемости микроангиопатий (ретинопатия и нефропатия), что, вероятно, указывает на отсутствие выраженного влияния гипогонадизма на патогенез данных диабетических осложнений.

Значимых различий в характере принимаемой сахароснижающей терапии также выявлено не было.

Ограничения исследования

Учитывая ассоциацию неудовлетворительного контроля углеводного обмена и ожирения с дефицитом тестостерона, можно сделать вывод, что тяжесть данных состояний может влиять на частоту встречаемости гипогонадизма в других выборках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром гипогонадизма был выявлен у 56,7% мужчин с СД2. Его развитие обусловлено возрастом, ожирением, нарушением контроля углеводного обмена. Синдром гипогонадизма ассоциирован с развитием диабетических макроангиопатий и полинейропатии. Выраженное нарушение контроля углеводного обмена (HbA_{1c} 10% и более) снижает выработку тестостерона и повышает распространенность гипогонадизма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Чернова М.О. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Есауленко Д.И. — сбор и обработка научного материала; Роживанова Е.Р. — сбор литературного материала,

обработка научного материала, написание текста; Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, сбор научного материала, редактирование текста; Мельниченко Г.А. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Шестакова М.В. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Мокрышева Н.Г. — редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0321>
- Kumari N, Khan A, Shaikh U, et al. Comparison of testosterone levels in patients with and without type 2 diabetes. *Cureus*. 2021;169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16288>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome: A meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- 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. — Т. 62. — №6. — С. 78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14206>
- Lapauw B, Kaufman J-M. Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):R167-R183. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
- Kumar M, Dutta D, Anne B, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014;183(6):481. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
- Хрипун И.А., Воробьев С.В. Влияние тестостерона на функцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. — 2021. — Т. 2. — №3. — С. 78-85. [Khripun IA, Vorobyev SV. Effect of testosterone on endothelial function in men with type 2 diabetes mellitus. *South Russ J Ther Pract*. 2021;2(3):78-85. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85>
- 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. — Т. 16. — №10. — С. 34-39. [Demidova TY, Skuridina DV, Kasimova AM. Metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus in men with hypogonadism. *Med Counc*. 2022;2(10):34-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>
- Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Адонина Е.В. Мужское здоровье: вопросы инволюции и революционные решения // *Фарматека*. — 2008. — Т. 9. — №163. — С. 39-43. [Vertkin AL, Arinina EN, Adonina EV. Muzhskoe zdorov'e: voprosy involutsii i revoliutsionnye resheniia. *Farmateka*. 2008;9(163):39-43. (In Russ.)].
- Мамедгасанов Р.М., Мехтиев Т.В. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция у мужчин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 2-го типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №1. — С. 3-7. [Mamedgasanov RM, Mekhtiev TV. Age-related androgen deficiency and erectile dysfunction in men of the reproductive age presenting with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(1):3-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135913-7>
- Ding EL, Song Y, Ma FK, 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>
- Agarwal P, 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. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
- Rozhivanov RV, Melnichenko GA, Sunstov YI, Kalinchenko SY. Erectile dysfunction in patients with Diabetes mellitus. *Endocrinology (Bulg)*. 2006;(2):3-5.
- Rozhivanov RV, Essaoulenko DI, Kalinchenko SY. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). *The Aging Male*. 2006;9(1):27.
- 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. [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. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
- Есауленко Д.И., Роживанов Р.В., Шишкина В.В., Закурдаев В.А. Дефицит тестостерона при сахарном диабете II типа с разной степенью компенсации углеводного обмена // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2022. — Т. 18. — №2. — С. 223-226. [Yesaulenko DI, Rozhivanov RV, Shishkina VV, Zakurdaev VA. Testosterone deficiency in type 2 diabetes mellitus with varying degrees of carbohydrate metabolism compensation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2022;18(2):223-226. (In Russ.)].
- Роживанов Р.В., Чернова М.О., Мельниченко Г.А., и др. Частота встречаемости иотяжжающие факторы синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 338-346. [Rozhivanov RV, Chernova MO, Mel'nichenko GA, et al. The incidence and aggravating factors of male hypogonadism in type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2022;25(4):338-346. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12913>
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: ООО Издательство Медицинское информационное агентство; 2011. 801 с. [Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Ed by Dedov II, Shestakova MV. Moscow: OOO Izdatel'stvo Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 801 p. (In Russ.)].
- Cheung KKT, Luk AOY, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Invest*. 2015;6(2):112-123. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №S1. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>

22. Zarotsky V, Huang M-Y, Carman W, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2(6):819-834. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.274>
23. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol*. 1994;151(1):54-61. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)34871-1)
24. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. 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;87(2):589-598. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
25. Khosla S. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2266-2274. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.83.7.2266>
26. 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;83(5):1822. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4821-3>
27. Swerdloff R, Wang K. Androgens and the aging male. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Sep;18(3):349-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.011>
28. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-731. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>
29. Veldhuis JD, 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;86(2):529-535. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7200>
30. Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP, et al. 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;64(6):1179-1186. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.64-6-1179>
31. Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, et al. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):707-713. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517359>
32. Hammar M. Impaired in vitro testicular endocrine function in elderly men. *Andrologia*. 2009;17(5):444-449. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1985.tb01039.x>
33. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>
34. 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: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>
35. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1186-1192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1649>
36. Vinik AI, Richardson DW. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Reviews*. 1998;(6):16-34.
37. Vinik A, Richardson D. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2002;2(6):501-509. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0120-4>
38. 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>
39. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*. 1999;60(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.2.216>
40. Ho C-H, Jaw F-S, Wu C-C, 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;12(2):389-397. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12777>
41. Karpova T, de Oliveira AA, Naas H, et al. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose. *Life Sci*. 2020;245:117365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117365>
42. Naas H, de Oliveira AA, Karpova T, Nunes KP. Toll-like receptor 4 (TLR4) as a possible pathological mechanism in hyperglycemia-associated testicular dysfunction. *Med Hypotheses*. 2019;(127):116-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.04.010>
43. Shrilatha B. 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;30(6):508-518. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00748.x>
44. Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol*. 2007;583(1):9-24. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.135871>
45. 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(1):82-91. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1518>
46. Xu W, Morford J, Mauvais-Jarvis F. Emerging role of testosterone in pancreatic β cell function and insulin secretion. *J Endocrinol*. 2019;240(3):R97-R105. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0573>
47. Olaniyi KS, Badejogbin OC, Saliu SB, Olatunji LA. Rescue effect of sodium acetate in diabetes mellitus-associated testicular dysfunction is accompanied by PCSK9 modulation. *Biochimie*. 2021;184(3):52-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.02.004>
48. Akinloye O, Blessing Popoola B, Bolanle Ajadi M, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome in Nigerian male patients with both type 2 diabetes and hypertension. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(1):52-62. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.10749>
49. Blaya R, Thomaz LDGR, Guilhermano F, et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male*. 2016;19(2):85-89. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2016.1154523>
50. Mäkinen JI, Perheentupa A, Irlala K, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):688-693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.009>
51. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, et al. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2003;166(1):95-102. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00308-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00308-8)
52. Feingold KR, Brinton EA, Grunfeld C. *The effect of endocrine disorders on lipids and lipoproteins*. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2020.
53. Giatti S, Mastrangelo R, D'Antonio M, et al. Neuroactive steroids and diabetic complications in the nervous system. *Front Neuroendocrinol*. 2018;(48):58-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ynr.2017.07.006>
54. Roglio I, Bianchi R, Giatti S, et al. Testosterone derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(9):1158-1168. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7002-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Чернова Мария Олеговна, аспирант [Maria O. Chernova, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872, e-mail: maryblack22@mail.ru

Есауленко Дмитрий Игоревич, к.м.н. [Dmitry I. Esaulenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-8834>; eLibrary SPIN: 2983-7767; e-mail: desaulenko79@gmail.com

Роживанова Екатерина Романовна, клинический ординатор [Ekaterina R. Rozhivanova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; eLibrary SPIN: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

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 г. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 4–12. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12978>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernova MO, Esaulenko DI, Rozhivanova ER, Rozhivanov RV, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Clinical and epidemiological characteristics of male hypogonadism in type 2 diabetes in Russia: combined analysis of study data for the period 2005–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12978>