

ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Д. И. Есауленко — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, НИИ экспериментальной биологии и медицины, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **Р. В. Роживанов** — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, главный научный сотрудник отделения андрологии и урологии, профессор кафедры эндокринологии, доцент, доктор медицинских наук; **В. В. Шишкина** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, директор НИИ экспериментальной биологии и медицины, кандидат медицинских наук; **В. А. Закурдаев** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, студент.

TESTOSTERONE DEFICIENCY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH VARYING DEGREES OF CARBOHYDRATE METABOLISM COMPENSATION

D. I. Yesaulenko — Voronezh State Medical University n. a. N. N. Burdenko, Senior Research Scientist of Research Institute of Experimental Biology and Medicine, PhD; **R. V. Rozhivanov** — National Medical Research Center of Endocrinology, Lead Research Scientist of the Division for Andrology and Urology, Professor of the Department Endocrinology, Associate Professor, PhD; **V. V. Shishkina** — Voronezh State Medical University n. a. N. N. Burdenko, Director of Research Institute of Experimental Biology and Medicine, PhD; **V. A. Zakurdaev** — Voronezh State Medical University n. a. N. N. Burdenko, Student.

Дата поступления — 18.04.2022 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2022 г.

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; 18 (2): 223–226.

Цель: оценка уровней общего тестостерона у мужчин с разной степенью компенсации углеводного обмена при сахарном диабете (СД) II типа. **Материал и методы.** В сплошное одномоментное скрининговое неинтервенционное исследование включены 100 мужчин с впервые выявленным СД II типа, возраст 45 [43; 48] лет. Период исследования — с февраля 2021 по май 2021 г. Определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и общего тестостерона крови. Сравнение групп осуществляли с использованием *U*-критерия Манна — Уитни, метода Краскела — Уоллиса и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. **Результаты.** При сравнении пациентов с разными уровнями HbA1c выявлено, что у больных с HbA1c от менее чем 6,5 до 9,9% показатели как уровней общего тестостерона, так и распространенности его дефицита статистически значимо не различались. При HbA1c более 12% распространенность дефицита тестостерона статистически значимо повышалась ($p < 0,001$), а уровни тестостерона снижались ($p < 0,001$). Сравнение групп пациентов с уровнем HbA1c от менее чем 6,5 до 9,9% и от 10 до 11,9% не показало статистически значимых различий в распространенности дефицита и уровнях тестостерона, однако отмечалась тенденция к худшим показателям в последней группе, тем более что пациенты с уровнем HbA1c от менее чем 6,5 до 9,9% оказались старше. **Заключение.** Уровни тестостерона у больных СД II типа ассоциированы с компенсацией углеводного обмена. Негативное влияние на выработку тестостерона отмечается от уровня HbA1c 10% и более.

Ключевые слова: гипогонадизм, дефицит тестостерона, сахарный диабет.

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.

Objective: to evaluate total testosterone level in type 2 diabetes mellitus (DM) males with different degrees of compensation of carbohydrate metabolism. **Material and methods.** The continuous screening cross-sectional non-interventional study included 100 males at the age of 45 [43; 48] years primarily diagnosed with type 2 DM. The study lasted from February 2021 till May 2021. The level of glycated hemoglobin (HbA1c) and total blood testosterone were determined. Group comparison was performed with Mann — Whitney *U*-test, Kruskal — Wallis test and Fisher criterion. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** When comparing patients with different levels of HbA1c, it was found that in patients with HbA1c from less than 6.5 to 9.9%, both total testosterone levels and the prevalence of its deficiency did not differ statistically significantly. At HbA1c greater than 12%, the prevalence of testosterone deficiency increased statistically significantly ($p < 0.001$) and testosterone levels decreased ($p < 0.001$). Comparison of groups of patients with HbA1c levels from less than 6.5 to 9.9% and from 10 to 11.9% did not reveal statistically significant differences in the prevalence of deficiency and testosterone levels. However, there was a tendency to worse indicators in the latter group, especially since patients with HbA1c levels from less than 6.5 to 9.9% were older. **Conclusion.** Total testosterone level in type 2 DM patients are associated with compensation of carbohydrate metabolism. The negative impact on testosterone production was detected in patients with HbA1c level higher than 10%.

Key words: hypogonadism, testosterone deficiency, diabetes mellitus.

Введение. Гипогонадизм остается одним из наиболее частых осложнений СД II типа [1]. У пациентов с СД II типа, в сравнении со здоровыми мужчинами, отмечается снижение уровня тестостерона на 2,5 нмоль/л, а распространенность синдрома гипогонадизма при СД II типа выше, чем средняя в популяции, и может встречаться у каждого второго пациента [2–4]. При этом сама по себе неудовлетворительная компенсация углеводного обмена ассоциируется со сниженным уровнем тестостерона [5, 6]. Однако в литературе не представлены исследования, демонстрирующие конкретный уровень HbA1c, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена, и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины. Отсутствие доказательной базы по выявлению этого уровня обосновывает научный интерес к данной проблеме и, соответственно, актуальность нашего исследования.

Цель — оценка уровней общего тестостерона у мужчин с разной степенью компенсации углеводного обмена при сахарном диабете II типа.

Материал и методы. Дизайн исследования — сплошное одномоментное скрининговое неинтервенционное исследование.

Критерием включения в исследование: мужской пол, впервые выявленный СД II типа, возраст пациента 40–50 лет.

Критерии исключения: прием любых препаратов, влияющих на андрогенный статус мужчины. Так как возрастной гипогонадизм не является отдельной нозологической формой гипогонадизма, а постепенное снижение уровня общего тестостерона характерно для всех мужчин после 30 лет, этот вид гипогонадизма критерием исключения не являлся. Поскольку ожирение — независимый фактор риска снижения выработки тестостерона, пациенты с наличием ожирения в исследование не включались, но допускался избыток массы тела.

Период сбора материала для исследования: с февраля 2021 по май 2021 г. Формирование выборки проводили из пациентов, наблюдавшихся в медицинском центре, следовательно, распространенность дефицита тестостерона в популяции мужчин с СД II типа, не находящихся под медицинским наблюдением или имеющих иные показатели компенсации углеводного обмена, может отличаться.

В исследование включены 100 мужчин. Характеристики выборки представлены в табл. 1.

Забор крови для исследования осуществлялся в утренние часы строго натощак, между 7 и 11 часами утра, из локтевой вены.

Основным результатом исследования являлось установление распространенности дефицита тестостерона и его уровни при разных величинах HbA1c.

Проводилось сравнение групп пациентов в зависимости от уровней HbA1c: 1-я группа — менее 6,5%, 2-я группа — 6,5 до 7,9%, 3-я группа — от 8 до 9,9%, 4-я группа — от 10 до 11,9%, 5-я группа — от 12% и более. Кроме того, выполнялось сравнение групп пациентов с уровнем HbA1c от менее чем 6,5 до 9,9% и от 10 до 11,9%.

Осуществлялся сбор анамнеза, сексологические опросники не использовались. Уровни общего тестостерона определялись на анализаторе Architect

i2000 (Abbot, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, а HbA1c на анализаторе CAPILLARYS-2 (Sebia, США) методом капиллярного электрофореза. Дефицит тестостерона считался при уровне общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л [1].

Статистический анализ. Принципы расчета размера выборки: объем выборки рассчитывался исходя из ожидаемой распространенности гипогонадизма в 30% и ширины 95% доверительного интервала 10%. Выбор данных значений основывался на результатах работы со схожим дизайном, но более крупной выборке [7]. Статистическая обработка полученных данных 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 признаков и *U*-критерия Манна — Уитни, метода Краскела — Уоллиса — для количественных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Дефицит тестостерона выявлен у 41 мужчины, следовательно, его распространенность по выборке составила 41%. Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (табл. 2).

Сравнивая пациентов с разными уровнями HbA1c, выявлено, что показатели как уровней общего тестостерона, так и распространенности его дефицита статистически значимо не различались у пациентов первых трех групп (табл. 3). При этом сравнение каждой из этих групп с 5-й группой показало статистически значимые различия: уровни общего тестостерона в 5-й группе ниже, а частота встречаемости синдрома гипогонадизма выше в 1–3-й группах. При сравнении показателей 4-й и 5-й групп обнаружены статистически значимые различия в уровнях общего тестостерона, но не в распространенности гипогонадизма, хотя она и выше в 5-й группе. При сравнении показателей первых трех групп с 4-й группой статистически значимые различия найдены только в уровнях общего тестостерона по сравнению с 1-й группой. Таким образом, результаты сравнений с 4-й группой оказались наиболее противоречивыми. В связи с этим проведен дополнительный межгрупповой анализ (табл. 4). При сравнении групп пациентов с уровнем HbA1c от менее чем 6,5 до 9,9% (объединенные 1–3-я группы) и от 10 до 11,9% (4-я группа) не установлено статистически значимых различий в распространенности гипогонадизма и уровнях тестостерона, однако отмечалась тенденция к худшим показателям в 4-й группе, тем более что показаны статистически значимые различия в возрасте — пациенты объединенных 1–3-й групп оказались старше. Таким образом, в нашей работе выявлена ассоциация между выраженной декомпенсацией углеводного обмена с уровнями HbA1c 12% и более и сниженной выработкой общего тестостерона. Полученные данные позволяют также предположить наличие негативного влияния и при меньших уровнях HbA1c — начиная от 10%.

Обсуждение. Исследования иностранных авторов демонстрируют высокую распространенность дефицита тестостерона при СД II типа, находящуюся в пределах от 15 до 50% [3, 4, 8]. В одной из многочисленных работ, проведенных на территории Российской Федерации, обнаружена более высокая частота сопутствующего дефицита тестостеро-

Ответственный автор — Есауленко Дмитрий Игоревич
Тел.: +7 (919) 2410790
E-mail: desaulenko79@gmail.com

Таблица 1

Характеристики выборки

Показатель	Значение
Возраст, лет	45 [43; 48]
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 [26,0; 28,7]
HbA1c, %	8,7 [6,9; 11,6]
Общий тестостерон, нмоль/л	12,8 [7,8; 15,0]
Распространенность гипогонадизма	41%

Примечание: данные представлены в виде медиан, границ интерквартильного отрезка.

Таблица 2

Оценка сопоставимости групп

Показатель	HbA1c					p*
	менее 6,5% (n=20)	6,5–7,9% (n=20)	8,0–9,9% (n=20)	10–11,9% (n=20)	12% и более (n=20)	
Возраст, лет	46 [43; 48]	46 [42; 48]	46 [45; 49]	43 [42; 46]	45 [42; 48]	0,128
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1 [26,2; 28,5]	27,6 [25,9; 28,8]	27,7 [26,2; 29,2]	27,6 [26,1; 28,4]	26,8 [25,7; 28,3]	0,735
HbA1c, %	6,1 [5,8; 6,3]	7,3 [6,9; 7,6]	8,7 [8,3; 9,2]	11,2 [10,4; 11,6]	13 [12,5; 14]	<0,001

Примечание: * — метод Краскела — Уоллиса; данные представлены в виде медиан, границ интерквартильного отрезка.

Таблица 3

Результаты межгруппового анализа

Показатель	HbA1c					p									
	менее 6,5% (n=20)	6,5–7,9% (n=20)	8,0–9,9% (n=20)	10–11,9% (n=20)	12% и более (n=20)	1–2-я	1–3-я	1–4-я	1–5-я	2–3-я	2–4-я	2–5-я	3–4-я	3–5-я	4–5-я
Уровень общего тестостерона, нмоль/л*	15,0 [12,6; 19,5]	12,9 [8,7; 15,5]	13,3 [10,1; 14,6]	11,6 [8,1; 14,2]	7,2 [5,8; 8,5]	0,096	0,288	0,013	<0,001	0,799	0,327	0,001	0,264	0,001	0,006
Распространенность дефицита тестостерона, %**	20	30	25	50	80	0,716	1,0	0,095	<0,001	1,0	0,333	0,003	0,190	0,001	0,095

Примечание: здесь и в табл. 4 * — U-критерий Манна — Уитни; ** — точный критерий Фишера; данные представлены в виде медиан, границ интерквартильного отрезка, процентов.

Таблица 4

Результаты сравнения групп с интервалом гликированного гемоглобина до 10% и 10–11,9%

Показатель	HbA1c		p
	от менее чем 6,5 до 9,9% (n=60)	10–11,9% (n=20)	
Возраст, лет	46 [43; 48]	43 [42; 46]	0,016
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 [26,0; 28,7]	27,6 [26,1; 28,4]	0,951
HbA1C, %	7,3 [6,3; 8,3]	11,2 [10,4; 11,6]	<0,001
Уровень общего тестостерона, нмоль/л*	13,4 [11,0; 16,5]	11,6 [8,1; 14,2]	0,059
Распространенность дефицита тестостерона, %**	25	50	0,051

на — от 68 до 83% в соответствии с применяемым методом диагностики, тем не менее участие в исследовании только стационарных больных, имеющих множественную сопутствующую патологию и более тяжелое течение СД, обусловило более высокие цифры данного показателя [8]. Следовательно, можно предположить наличие негативного влияния на выработку тестостерона декомпенсации углеводного обмена, но конкретный уровень HbA1c не известен [1]. Для выяснения этого уровня мы сформировали выборку мужчин с впервые выявленным СД II типа, чтобы исключить влияние терапии заболевания и длительного стажа СД, при котором развиваются осложнения. Помимо этого, для минимизации влияния на результаты исследования возраста пациентов все больные были в одной, относительно молодой для развития СД II типа возрастной группе, кроме того, не включались пациенты с диагнозом «ожирение». При этом группы не отличались по выраженности избытка массы тела, поскольку как возраст, так и ожирение сами по себе влияют на выработку тестостерона [10]. Результаты статистического анализа указывают на то, что уровень HbA1c до 9,9% не ассоциирован со снижением уровня общего тестостерона, а уровень более 12% — ассоциирован. В отношении уровня HbA1c от 10 до 11,9% данные не однозначны, при всем том они скорее свидетельствуют о наличии такой ассоциации, а не о том, что достигнутая статистически значимая разница обусловлена небольшим числом объектов исследования в 4-й группе.

Заключение. У мужчин с СД II типа распространенность дефицита тестостерона ассоциирована с декомпенсацией углеводного обмена. Снижение выработки тестостерона наблюдается от уровня HbA1c 10% и более.

Конфликт интересов отсутствует.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России из внебюджетных средств.

References (Литература)

1. Dedov II, Melnichenko 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. Russian (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; 14 (4): 83–92). DOI: 10.14341/OMET2017483–92.
2. Ding EL, Song Y, Mafrk VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295 (11): 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. Beatrice A, Dutta D, Kumar M, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014; (7): 481–6. DOI: 10.2147/DMSO.S50777.
5. 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; 12 (2): 389–97. DOI: 10.1111/jsm.12777.
6. Martins JM, Jorge MP, Martins CM, et al. Primary and secondary hypogonadism in male persons with diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2021; (2021): 8799537. DOI: 10.1155/2021/8799537.
7. 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 Investig*. 2015; 6 (2): 112–23. DOI: 10.1111/jdi.12288.
8. Rozhivanov RV, Yesaulenko DI, Kalinchenko SY. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). In: *Proceedings of the 5th world congress on the aging male, The Aging Male*. Salzburg, 2006: 9 (1): 27. DOI: 10.1080/13685530500533303.
9. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363 (2): 123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101.
10. Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and Metabolism* 2009; 3 (20): 39–42. Russian (Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. *Ожирение и метаболизм* 2009; 3 (20): 39–42). DOI: 10.14341/2071-8713-5243.