

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОТЯГОЩАЮЩИЕ ФАКТОРЫ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Р.В. Роживанов, М.О. Чернова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Мужской гипогонадизм ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в связи с этим представляет интерес исследование частоты его встречаемости. Клинические симптомы гипогонадизма являются неспецифическими, и в основе его выявления лежит лабораторная диагностика. Оптимальным методом этой диагностики является тандемная масс-спектрометрия, которая и применена в нашем исследовании.

**ЦЕЛЬ.** Оценка частоты встречаемости и отягощающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, обратившихся за медицинской помощью в связи с основным заболеванием.

**МЕТОДЫ.** В сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Проводились изучение анамнеза, физикальный осмотр с определением индекса массы тела, измерение общего тестостерона методом тандемной масс-спектрометрии, гликированного гемоглобина и липидного спектра крови. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна–Уитни и  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Синдром гипогонадизма был выявлен у 355 (70,3%) мужчин. Пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма, худшие показатели контроля углеводного обмена, более низкие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высокие — триглицеридов. Дополнительный сравнительный анализ среди лиц без ожирения показал наличие статистически значимых различий в уровне гликированного гемоглобина (выше у мужчин с гипогонадизмом) и ЛПВП (ниже у мужчин с гипогонадизмом). Анализ пациентов с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения продемонстрировал статистически значимые различия между группами в уровне общего тестостерона (ниже у мужчин с ожирением) и триглицеридов (выше у мужчин с ожирением).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У 70,3% пациентов с СД2 выявлен синдром гипогонадизма. Его развитие ассоциировано с ожирением, а также неудовлетворительным контролем углеводного обмена.

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

## THE INCIDENCE AND AGGRAVATING FACTORS OF MALE HYPOGONADISM IN TYPE 2 DIABETES

© Roman V. Rozhivanov, Mariia O. Chernova, Galina A. Mel'nichenko, Marina V. Shestakova, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Male hypogonadism is associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), therefore, it is of interest to study its frequency. The clinical symptoms of hypogonadism are not specific, and laboratory diagnostics is the basis for its detection. The optimal method for this diagnostics is isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, which was used in our study.

**AIMS:** Assessment of the incidence and aggravating factors of male hypogonadism in type 2 diabetes

**MATERIALS AND METHODS:** A full-design, cross-sectional, screening, single-center, non-interventional study included men with T2DM, who were he was treated in Endocrinology Research Centre, Moscow. The study was conducted from October 2021 to January 2022. Medical history assessment, physical examination with determination of body mass index (BMI), measurement estimation of total testosterone by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) and lipid profiles were performed. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test for quantitative indicators and  $\chi^2$  with Yates' correction for qualitative ones. Differences were considered statistically significant with  $p < 0,05$ .

**RESULTS:** Hypogonadism was detected in 355 (70.3%) men with T2DM. Patients with hypogonadism had statistically significantly higher BMI, worse glycemic control, lower HDL levels, and higher triglycerides than eugonadal men. An additional comparative analysis among non-obese individuals showed the presence of statistically significant differences in the level of HbA<sub>1c</sub> (higher in hypogonadal men) and HDL (lower in hypogonadal men). An analysis of hypogonadal patients depending on the presence of obesity showed statistically significant differences between groups in the level of total testosterone (lower in obese men) and triglycerides (higher in obese men).

**CONCLUSIONS:** The prevalence of male hypogonadism in type 2 diabetes was 70,3%. Its development was associated with obesity and poor glycemic control.

**KEYWORDS:** hypogonadism; men; testosterone deficiency; testosterone; diabetes mellitus; mass-spectrometry

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и синдром гипогонадизма у мужчин часто сопутствуют друг другу [1–3]. Дефицит тестостерона играет важную роль в развитии нарушений жирового и углеводного обмена [4, 5]. А компоненты метаболического синдрома (в частности СД2 и ожирение), в свою очередь, влияют на гипоталамо-гипофизарно-гонадную функцию, приводя к развитию гипогонадизма [6, 7]. Таким образом формируется «порочный круг». Уровень тестостерона у лиц с СД2 ниже, чем у здоровых мужчин, в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД2 выше, чем у лиц без диабета, и, по данным разных исследователей, может составлять более половины случаев [7–9]. Это значительно выше, чем распространенность возрастного дефицита тестостерона, которая составляет, по данным разных авторов, от 2,1 до 5,7% [4, 7, 9]. Поскольку гипогонадизм у больных СД2 проявляется намного позже завершения периода полового развития, его клинические проявления являются неспецифическими, а распространенность этих симптомов вариабельна, в основе диагностики гипогонадизма лежит лабораторное определение уровня тестостерона [10, 11]. По данным исследования российской популяции мужчин с СД2, проводимого в 2017–2018 гг., частота встречаемости гипогонадизма составила 32,7% [12]. Однако в этом исследовании лабораторная диагностика проводилась путем определения общего тестостерона с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с дальнейшим расчетом свободного тестостерона. Данный метод является менее точным, чем масс-спектрометрия [13–15]. Российских исследований, посвященных изучению частоты встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2, выявляемого высокоточным методом tandemной масс-спектрометрии, позволяющей избежать проблемы «серых зон» в определении общего тестостерона, на большой выборке пациентов ранее не проводилось, что является обоснованием нашего исследования.

## ЦЕЛЬ

Оценка частоты встречаемости и отягощающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* мужской пол, возраст 40–65 лет, установленный диагноз СД2 в соответствии с действующими на момент проведения исследования алгоритмами [16].

*Критерии не включения:* нарушения пола и развития; отсутствие хотя бы одного из яичек, 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 или наркомания.

*Критерии исключения:* отказ от участия в исследовании, частичное выполнение программы исследования.

### Условия проведения

В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

### Продолжительность исследования

Период сбора материала с октября 2021 года по январь 2022 г.

### Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак из локтевой вены.

### Основной исход исследования

Показатель частоты встречаемости синдрома гипогонадизма, а также его связь с компенсацией углеводного обмена и наличием осложнений.

### Дополнительные исходы исследования

Оценка отягощающего влияния ожирения в отношении гипогонадизма.

### Анализ в подгруппах

Проводилось сравнение групп пациентов с гипогонадизмом и без такового по всей выборке пациентов, а также среди мужчин без ожирения. Кроме того, проводился дополнительный анализ групп мужчин с гипогонадизмом в зависимости от наличия или отсутствия ожирения.

### Методы регистрации исходов

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа электронной карты МИС qMS (медицинская информационная системы ФГБУ НМИЦ эндокринологии) включенных больных СД. При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение общего тестостерона выполнялось с помощью метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500; уровня гликированного гемоглобина — методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10; липидного профиля крови — методом фотометрии на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott). Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона сыворотки крови менее 12,1 нмоль/л.

Осложнения СД диагностировались в соответствии с действующими на момент проведения исследования алгоритмами [16].

### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России («Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа», протокол №21 от 13.10.2021) и в соответствии с приказом №311 об утверждении регламента прав доступа и работы с интеллектуальной собственностью — Базами данных эндокринопатий

и/или со сведениями, выгружаемыми из баз данных эндокринопатий, принадлежащих ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ от 12 августа 2021. Представляемая работа является фрагментом неинтервенционной части исследования.

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

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 505 мужчин с СД2. Характеристики выборки представлены в таблице 1.

Углеводный обмен 39,3% пациентов был в пределах целевых значений.

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

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

**Примечания:** количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> — 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.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех включенных в исследование пациентов наблюдались те или иные симптомы, которые потенциально могли являться клиническими проявлениями синдрома гипогонадизма. Лабораторно подтвержденный синдром гипогонадизма был выявлен у 355 мужчин. Таким образом, его частота встречаемости составила 70,3%. При сравнении пациентов с наличием гипогонадизма и без такового были выявлены статистически значимые различия в ряде показателей (табл. 2).

Пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма, худшую компенса-

цию углеводного обмена, более низкие уровни ЛПВП и высокие — ТГ. В ходе сравнения гипо- и эугонадных пациентов по принимаемым сахароснижающим препаратам и имеющимся осложнениям выявлена статистически значимо большая частота приема метформина и меньшая — ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ИДПП4), а также большая частота встречаемости синдрома диабетической стопы (СДС) у пациентов с низким уровнем тестостерона по сравнению с пациентами без гипогонадизма.

### Дополнительные результаты исследования

Для изучения влияния фактора ожирения на утяжеление гипогонадизма был проведен анализ данных среди

Таблица 2. Сравнение пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма

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

**Примечания:** \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> — 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.

пациентов с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения, таблица 3.

Анализ лиц с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения продемонстрировал статистически значимые различия между группами в уровне общего тестостерона (ниже у мужчин с ожирением) и триглицеридов (выше у мужчин с ожирением). Пациенты с ожирением статистически значимо чаще принимали метформин и ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2).

С целью нивелирования влияния фактора ожирения на полученные данные из выборки были исключены пациенты с ожирением, и анализ показателей в зависимости от наличия гипогонадизма был проведен повторно, таблица 4.

Таблица 3. Сравнение пациентов с гипогонадизмом в зависимости от наличия ожирения

	Ожирение (n=214)	Ожирения нет (n=141)	P
Общий тестостерон, нмоль/л	8,1 [6,4; 10,0]	9,2 [7,5; 10,6]	<b>0,005*</b>
Возраст, лет	58 [51; 61]	59 [52; 63]	0,057*
Длительность СД, лет	11 [5; 18]	11 [7; 16]	0,666*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,3 [32,9; 39,5]	27,2 [25,8; 29,0]	<b>&lt;0,001*</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	8,7 [7,3; 10,2]	9,1 [7,9; 10,5]	0,095*
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,8; 5,7]	4,5 [3,6; 5,7]	0,360*
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,0; 3,7]	2,6 [2,0; 3,5]	0,686*
ЛПВП, ммоль/л	0,97 [0,84; 1,10]	0,98 [0,85; 1,16]	0,460*
Триглицериды, ммоль/л	2,21 [1,57; 3,06]	1,50 [1,16; 2,27]	<b>&lt;0,001*</b>
Прием статинов, %	47,9	44,9	0,716**
<i>Сахароснижающая терапия, %</i>			
Метформин	72,0	53,4	<b>0,002**</b>
идПП4	18,2	16,5	0,827**
иНГЛТ2	30,4	15,5	<b>0,007**</b>
арГПП1	10,3	5,8	0,272**
СМ	30,4	27,2	0,651**
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	11,7	11,7	0,858**
Базис-болюсная инсулинотерапия	27,6	36,9	0,120**
Инсулинотерапия (всего)	39,3	48,5	0,148**
<i>Осложнения СД2, %</i>			
Ретинопатия	37,9	43,7	0,383**
Нефропатия	28,5	23,3	0,399**
Полинейропатия	66,4	63,1	0,658**
ИБС	24,8	30,1	0,384**
ОИМ в анамнезе	5,6	5,8	0,857**
ОНМК в анамнезе	1,4	2,9	0,394**
СДС (все формы)	31,3	38,8	0,230**
Осложнения не выявлены	14,0	17,5	0,524**

**Примечания:** \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> — 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.

Дополнительный сравнительный анализ среди лиц без ожирения показал наличие статистически значимых различий в уровне гликированного гемоглобина (выше у мужчин с гипогонадизмом) и ЛПВП (ниже у мужчин с гипогонадизмом).

#### Нежелательные явления

Не отмечались.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

У 70,3% пациентов с СД2 выявлен синдром гипогонадизма. Его развитие ассоциировано с ожирением, а также неудовлетворительным контролем углеводного обмена.



**Обсуждение основного результата исследования**

Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о высокой распространенности гипогонадизма при СД2, составляющей от 15 до 50% [7, 9, 12, 17]. 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], распространенность гипогонадизма составила 32,7% [12]. В другой многоцентровой работе, проведенной в Индии среди 900 мужчин с СД2 в возрасте от 30 до 59 лет, гипогонадизм был выявлен лишь у 20,7% мужчин [9]. Полученные в исследованиях частоты встречаемости гипогонадизма были существенно ниже, чем та, которая была определена в нашей работе, — 70,3%. Это может быть объяснено несколькими фактами. В более

ранней российской работе мужчины с СД2 имели лучший контроль углеводного обмена — уровень гликированного гемоглобина составлял 7,2 [6,2; 8,9]%, а в нашей работе — 8,6 [7,3; 10,2]%, кроме того, диагностика гипогонадизма проводилась менее точным методом, нежели масс-спектрометрия. В работе индийских коллег диагноз гипогонадизма выставлялся при сочетании симптомов по опроснику ADAM со снижением уровня свободного тестостерона менее 0,255 нмоль/л. Кроме того, средний ИМТ пациентов составил 26,2±4,2 кг/м<sup>2</sup> [9]. Таким образом, в их исследовании приняли участие более молодые пациенты с меньшим избытком массы тела, что обуславливало меньшую частоту гипогонадизма. Если же сравнить результаты нашего исследования с работой, в которую включались

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

	<b>Гипогонадизм есть (n=103)</b>	<b>Гипогонадизма нет (n=71)</b>	<b>P</b>
Общий тестостерон, нмоль/л	9,2 [7,5; 10,6]	16 [13,9; 18,4]	<b>&lt;0,001*</b>
Возраст, лет	59 [52; 63]	60 [53; 62]	0,746*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 [25,8; 29,0]	27,5 [25,4; 29,1]	0,974*
HbA <sub>1c</sub> , %	9,1 [7,9; 10,5]	8,0 [6,7; 9,5]	<b>0,002*</b>
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 [3,6; 5,7]	4,5 [3,8; 5,3]	0,823*
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,0; 3,5]	2,7 [2,0; 3,5]	0,855*
ЛПВП, ммоль/л	0,98 [0,85; 1,16]	1,06 [0,90; 1,21]	<b>0,042*</b>
Триглицериды, ммоль/л	1,50 [1,16; 2,27]	1,58 [1,17; 2,24]	0,890*
Прием статинов, %	44,9	44,9	0,878**
<i>Сахароснижающая терапия, %</i>			
Метформин	53,4	56,3	0,820**
идПП4	17,5	29,6	0,090**
инГЛТ2	15,5	19,7	0,607**
арГПП1	5,8	2,8	0,574**
СМ	27,2	28,2	0,976**
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	11,7	11,3	0,870**
Базис-болюсная инсулинотерапия	36,9	35,2	0,947**
Инсулинотерапия (всего)	48,5	46,5	0,910**
<i>Осложнения СД2, %</i>			
Ретинопатия	42,7	46,5	0,737**
Нефропатия	21,4	25,4	0,666**
Полинейропатия	64,1	69,0	0,608**
ИБС	30,1	26,7	0,758**
ОИМ в анамнезе	5,8	7,0	0,760**
ОНМК в анамнезе	2,9	1,4	0,646**
СДС (все формы)	38,8	26,8	0,136**
Осложнения не выявлены	17,5	11,3	0,362**

**Примечания:** \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> — 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.

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 плохой компенсацией углеводного обмена [18]. В этой работе было обследовано 82 мужчины с СД2 в возрасте 53,8 (95% ДИ 52,0–55,7) лет. Распространенность дефицита тестостерона составила 68,3% при определении общего тестостерона методом ИФА и 83% при расчете его свободной фракции (нижняя граница нормы 225 пмоль/л) соответственно. Полученные различия были обусловлены увеличением уровня ГСПС с возрастом, приводящим к еще большему падению концентрации свободного тестостерона на фоне его общего снижения [18]. Полученные данные согласуются с результатами австралийского исследования 580 возрастных пациентов с ожирением и СД2, у которых распространенность гипогонадизма составила 43 и 53% при измерении общего и расчете свободного тестостерона соответственно [19].

Говоря о влиянии на результаты выбора метода диагностики дефицита тестостерона, следует отметить, что на сегодняшний день в распоряжении клиническо-диагностических лабораторий имеются различные диагностические системы для определения уровня тестостерона, точность которых во многом определяет дальнейшую тактику ведения пациентов. Любой из существующих методов иммуноанализа требует выработки моноклональных антител с высокой специфичностью индивидуально для каждого гормона. При этом особую сложность представляет разработка моноклональных антител для класса стероидных гормонов и их активных метаболитов в связи с близкой химической структурой [20]. Каждая компания-производитель конструирует свой вариант тест-системы, что затрудняет их стандартизацию. Это одна из причин расхождения в результатах определения гормонов. Появление и развитие современной технологии ВЭЖХ-МС/МС, обеспечивающей высокую производительность, практически 100% селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость, позволяет использовать ее в качестве метода сравнения при тестировании коммерческих иммуноанализаторов и тест-систем [15, 21, 22]. Так, недавнее сравнительное исследование результатов определения концентрации общего тестостерона 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» МЗ РФ, показало закономерную разницу в абсолютных значениях. 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 использования одного и того же метода в ходе лечения и долгосрочного наблюдения. ВЭЖХ-МС/МС может быть рекомендована для применения в качестве метода сравнения при тестировании диагностических тест-систем, а также в спорных клинических случаях [15].

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 гипоталамус-гипофиз-яички [7, 23, 24]. Причины этого могут быть различными. В ранних исследованиях была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при введении гонадотропин-рилизинг-гормона мужчинам с СД2 и ожирением [25]. 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 гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов [26, 27]. Полученные нами данные также подтверждаются результатами исследования, посвященного изучению распространенности гипогонадизма у 1849 мужчин в возрасте старше 45 лет в США (1451 мужчин без диабета и 398 — с диабетом) с помощью определения свободного тестостерона 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 [28].

Кроме того, в нашем исследовании гипогонадизм сопровождался изменениями в липидном спектре крови — пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более низкие уровни ЛПВП и высокие — ТГ, и ожирение усугубляло гипертриглицеридемию. Дополнительный сравнительный анализ среди лиц без ожирения также показал наличие более низких уровней ЛПВП у мужчин с гипогонадизмом. Полученные результаты подтверждаются работами других авторов. Так, в одном из исследований, проведенном у 83 пациентов, была показана сильная статистически значимая взаимосвязь между снижением уровня тестостерона и увеличением ИМТ, окружности талии, уровня триглицеридов, а также снижением уровня ЛПВП [29]. В работе сочетание висцерального ожирения с повышением триглицеридов 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 триглицеридов и меньшими — ЛПВП [30]. В целом более ранние [31, 32] и современные многочисленные эпидемиологические исследования [33–35] однозначно указывают на то, что низкий уровень тестостерона крови ассоциирован с дислипидемией. Мужчины с гипогонадизмом имеют проатерогенный профиль липопротеинов с низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем триглицеридов и ЛПНП. В нашем исследовании мы не выявили значимую зависимость между гипогонадизмом и повышением уровня общего

холестерина и ЛПНП, что, вероятно, было обусловлено влиянием на показатели липидного спектра крови назначения статинов, которые принимали 47% включенных в исследование пациентов.

В отношении используемой сахароснижающей терапии существенных особенностей выявлено не было. Были выявлены статистически значимые различия в частоте приема метформина, иДПП4 и НГЛТ2, что зависело от наличия ожирения и полностью соответствовало рекомендациям по лечению СД2 типа у лиц с ожирением [16].

#### Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, частота встречаемости гипогонадизма в общей популяции мужчин с СД2 может отличаться. Учитывая ассоциацию между плохой компенсацией углеводного обмена и ожирения с гипогонадизмом, эти факторы будут влиять на его распространенность в других выборках в зависимости от степени выраженности. Кроме того, при использовании других методов выявления дефицита тестостерона у мужчин, нежели представленного в исследовании, его распространенность также может отличаться.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2 была определена высокоточным методом tandem-

ной масс-спектрометрии и составила 70,3%. Развитие гипогонадизма у мужчин с СД2 ассоциировано с ожирением и плохой компенсацией углеводного обмена. Учитывая высокую распространенность этого синдрома, необходимо проводить мероприятия, направленные на его активное выявление. Внедрение в широкую клиническую практику метода определения общего тестостерона в крови путем tandemной масс-спектрометрии может повысить точность выявления дефицита тестостерона.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Роживанов Р.В. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2022 гг. за чтение образовательных лекций, Чернова М.О. — конфликт интересов отсутствует, Мельниченко Г.А. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2022 гг. за чтение образовательных лекций, Шестакова М.В. — конфликт интересов отсутствует, Мокрышева Н.Г. — конфликт интересов отсутствует.

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

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность пациентам, принявшим участие в исследовании.

#### 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; 78(3):151-158. 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(3):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>
- Beatrice A, Dutta D, Kumar M, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014; 7:481-486. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006; 295(11):1288. 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):64-70. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
- 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, 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. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92>
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab.* 2010; 95(6):2536-2559. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
- 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>
- Jannetto PJ, Fitzgerald RL. Effective Use of Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory. *Clin Chem.* 2016; 62(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.248146>
- Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids.* 2009; 74(6):498-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.01.004>
- Малышева Н.М., Колесникова Г.С., Иоутси В.А., и др. 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. — Т. 62. — №10. — С. 592-599.
- [Malysheva NM, Kolesnikova GS, Ioutsi VA, et al. The comparative analysis of the results of detection of testosterone in blood serum applying analyzers Architect and Vitros and tandem mass-spectrometry, a highly efficient fluid chromatography technique. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*. 2017; 62(10):592-599. (In Russ.)]. doi: <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-592-599>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
  17. 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>
  18. 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.
  19. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2177>
  20. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Колесникова Г.С. *Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения*. — М.: АдамантЪ; 2014. 230 с. [Goncharov NP, Katsiia GV, Kolesnikova GS. *Kliuchevye gormony v endokrinologii i metody ikh opredeleniia*. Moscow: AdamantЪ; 2014. 230 p. (In Russ.)].
  21. Tai SSC, Xu B, Welch MJ, Phinney KW. 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(5-6):1087-1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1355-3>
  22. Botelho JC, Shacklady C, Cooper HC, et al. Isotope-Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Candidate Reference Method for Total Testosterone in Human Serum. *Clin Chem*. 2013; 59(2):372-380. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.190934>
  23. 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>
  24. 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>
  25. 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>
  26. 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>
  27. 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>
  28. 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>
  29. 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):1186-1192. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.10749>
  30. 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>
  31. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb A J Vasc Biol*. 1991; 11(3):489-494. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.11.3.489>
  32. Hämäläinen 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(6):535-541. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(86\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(86)90011-9)
  33. Mäkinen JI, Perheentupa A, Irlja 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>
  34. 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)
  35. Feingold KR, Brinton EA, Grunfeld C, et al. *The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins*. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2020 Mar 9.

## 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, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

**Чернова Мария Олеговна**, аспирант [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872, e-mail: maryblack22@mail.ru

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];

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];

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:

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 типа 2 // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 338-346. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12913>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Chernova MO, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. The incidence and aggravating factors of male hypogonadism in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):338-346. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12913>