

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Р.В. Роживанов, М.О. Чернова*, В.А. Иоутси, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Н.Г. Мокрышева

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Изучение влияния андрогенной заместительной терапии на гликемический контроль является актуальным.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние терапии препаратом трансдермального тестостерона на гликемический контроль у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

МЕТОДЫ. В проспективное, сравнительное исследование было включено 300 мужчин в возрасте 55 [49; 61] лет: мужчины, получающие как сахароснижающую терапию (ССТ), так и препарат трансдермального тестостерона (n=150); пациенты, получающие только ССТ (n=150). Период наблюдения — 1 год. Проводились изучение анамнеза, анкетирование с помощью опросника симптомов дефицита андрогенов, измерение общего тестостерона и гликированного гемоглобина. Сравнение групп проведено непараметрическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты, получавшие андрогенную заместительную терапию в сочетании с ССТ как через 6, так и через 12 мес. с момента включения в исследование, имели статистически значимо больший уровень общего тестостерона и меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита. При оценке величин изменения исследуемых параметров было установлено, что для пациентов, получавших тестостеронозаместительную терапию (ТЗТ) было характерно статистически значимо более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина (средняя разница — 0,3%). У 29 (20,4% (95% ДИ 13,8–27,0)) мужчин, получавших только ССТ, отмечено устранение гипогонадизма. У 3 пациентов из группы ТЗТ наблюдалось патологическое повышение уровня общего ПСА крови, в связи с чем ТЗТ была прекращена. Повышение гемоглобина выше референсного значения (>172 г/л) было выявлено у 8 и 1,3% мужчин на ТЗТ и без андрогенной терапии соответственно, $p=0,011$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комбинация трансдермальной ТЗТ и ССТ оказывает положительное влияние на гликемический контроль, что проявляется уменьшением гликированного гемоглобина в большей степени, чем при использовании только ССТ. Нормализация уровня тестостерона приводит к уменьшению симптомов андрогенного дефицита, что сопровождается улучшением качества жизни. Устранение гипогонадизма только на фоне ССТ возможно в небольшом числе случаев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; тестостерон; сахарный диабет; гликированный гемоглобин.

EVALUATION OF THE EFFECT OF TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY WITH A TRANSDERMAL TESTOSTERONE ON GLYCEMIC CONTROL IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Roman V. Rozhivanov, Mariia O. Chernova*, Vitaly A. Ioutsy, Galina A. Mel'nichenko, Marina V. Shestakova, Ekaterina R. Rozhivanova, Elena N. Andreeva, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: It is important to evaluate the effect of androgen replacement therapy on glycemic control.

AIMS: Assessment of the effect of transdermal testosterone therapy on glycemic control in men with hypogonadism and T2DM.

MATERIALS AND METHODS: The prospective, comparative study included 300 men aged 55[49;61] years: men receiving both glucose-lowering therapy (GLT) and transdermal testosterone; and patients receiving only GLT. Observation period 1 year. A medical history, a questionnaire for symptoms of androgen deficiency, and measurement of total testosterone and glycated hemoglobin were carried out. Groups were compared using nonparametric methods.

RESULTS: Patients receiving androgen replacement therapy in combination with GLT at both 6 and 12 months from the moment of inclusion in the study, they had a statistically significantly higher level of total testosterone and less severity of symptoms of androgen deficiency. When assessing the magnitude of changes in the studied parameters, it was found that patients receiving testosterone replacement therapy (TRT) were characterized by a statistically significantly more pronounced decrease in the level of glycated hemoglobin (average difference 0,3%). In 29 (20,4% (95% ДИ 13,8–27,0)) men who received only GLT, hypogonadism was eliminated. In 3 patients from the TRT group, a pathological increase in the level of total blood PSA was observed, and therefore TRT was discontinued. An increase in hemoglobin above the reference value (>172 g/l) was detected in 8% and 1,3% of men on TRT and without correction of hypogonadism, respectively, $p=0,011$.



CONCLUSIONS: The combination of transdermal TRT and GLT has a positive effect on glycemic control, which is manifested by a decrease in glycated hemoglobin to a greater extent than when using GLT alone. Normalization of testosterone levels leads to a decrease in the symptoms of androgen deficiency, which is accompanied by an improvement in quality of life. Elimination of hypogonadism only with GLT is possible in a small number of cases.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone; diabetes mellitus; glycated hemoglobin.

Синдром гипогонадизма широко распространен среди мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2). По данным анализа, объединившего более 1500 пациентов, а также ряда отечественных и зарубежных работ, частота встречаемости дефицита тестостерона при СД2 превышает 50% [1–5]. В основе взаимосвязи метаболического синдрома (в частности его ключевых компонентов — СД2 и ожирения) и синдрома гипогонадизма лежит избыточная ароматизация тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, асептическое воспаление, лептинорезистентность, окислительный стресс с повышением уровня активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования, а также гипертермия мошонки и негативное влияние синдрома ночного апноэ на выработку гонадотропинов и тестостерона [3, 6–8]. В свою очередь дефицит тестостерона оказывает негативное влияние на углеводный и жировой обмены [3, 8, 9]. Результатом данного взаимодействия является развитие либо функционального, потенциально обратимого гипогонадизма с нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, либо органического смешанного необратимого гипогонадизма [5, 8]. Основным методом, используемым для коррекции гипогонадизма, является тестостеронозаместительная терапия (ТЗТ) [5]. Следовательно, изучение влияния ТЗТ на гликемический контроль и сахароснижающей терапии (ССТ) с коррекцией образа жизни — на восстановление эндогенной продукции тестостерона представляется актуальным. На сегодняшний день представлено много работ, посвященных изучению влияния ТЗТ на течение СД2, однако противоречивость результатов исследований по критериям постановки диагноза, включения/исключения, способам рандомизации, характеру ТЗТ и ССТ, малый объем выборок, различная длительность наблюдений не позволяют сделать однозначные выводы [2, 10–13]. Вопрос влияния ССТ и коррекции образа жизни на устранение гипогонадизма у мужчин с СД2 изучен слабо. В литературе присутствуют лишь единичные работы, оценивающие воздействие разных групп сахароснижающих препаратов на эндогенную продукцию тестостерона, при этом в ряде случаев — на животных моделях, а также малых выборках [14–16], что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния терапии препаратом трансдермального тестостерона на гликемический контроль и качество жизни у мужчин с гипогонадизмом и СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное, сравнительное (в сравнении с отсутствием конкурентного вмешательства), исследование. В исследование включено 300 мужчин в возрасте 55 [49; 61] лет, которые были распределены в 2 группы

путем подбора пар. Критерии подбора пар: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (допустимая разница $\pm 0,5\%$), окружность талии (ОТ) (допустимая разница ± 2 см), вид ССТ (идентичные группы сахароснижающих препаратов). Таким образом, была сформирована первая группа исследования — мужчины, получающие как ССТ, так и препарат трансдермального тестостерона (Андрогель® гель для наружного применения 1%), и вторая группа исследования — пациенты, получающие только ССТ. Исследование завершили 147 пациентов из первой группы (трое выбыли в связи с нежелательными явлениями) и 142 мужчины из второй группы (восемь выбыли по причинам, связанным с невозможностью дальнейшего участия в исследовании, нарушением протокола, необходимостью инициации инсулинотерапии).

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, возраст — 40–65 лет, установленный диагноз «СД2», установленный диагноз гипогонадизма в соответствии с клиническими рекомендациями [5, 17].

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

Критерии исключения: нарушения протокола исследования, отказ от участия в продолжении исследования, развитие противопоказаний к продолжению терапии препаратом тестостерона, увеличение уровня HbA_{1c} , требующее инициации инсулинотерапии.

Условия проведения

В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Продолжительность исследования

Период сбора материала с октября 2021 по декабрь 2023 гг. Период наблюдения — 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови из локтевой вены в утреннее время натощак. Проводилась коррекция ССТ мужчинам обеих групп на момент включения в исследование. Пациентам первой группы назначался трансдермальный препарат тестостерона Андрогель® (Безен Хелскеа РУС

(Besins Healthcare RUS)) по 5 г (1 каше) ежедневно в утреннее время. Оценка адекватности дозы препарата проводилась путем определения уровня общего тестостерона в крови в утреннее время натощак в интервале от 2 до 4 часов с момента нанесения на кожу живота.

Основной исход исследования

Оценка величины изменения HbA_{1c} у мужчин с СД2 и гипогонадизмом на фоне применения ТЗТ в сравнении с отсутствием андрогенной терапии.

Дополнительные исходы исследования

Выявление факторов, влияющих на восстановление эндогенной продукции тестостерона у мужчин с СД2 и гипогонадизмом на фоне ССТ.

Анализ в подгруппах

Ретроспективное сравнение подгрупп пациентов второй исследовательской группы в зависимости от устранения или персистенции гипогонадизма.

Методы регистрации исходов

Наряду с опросом и сбором анамнеза проводился анализ данных электронной карты МИС qMS (медицинская информационная системы ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии) включенных в исследование пациентов. Проводилось анкетирование с помощью опросника симптомов андрогенного дефицита (AMS). При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Ультразвуковое исследование предстательной железы проводилось на аппарате Pro Focus 2202 (B-K Medical ApS, Denmark). Определение общего тестостерона выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Waters I-Class и масс-спектрометре Waters Xevo TQ-XS (Waters Corp., Milford, USA). Определение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) выполнялось методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics); уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) методом ИХЛА — на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott); уровня HbA_{1c} — методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на автоматическом анализаторе BIO-RAD D10; общеклинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках научной темы «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (протокол №21 от 13.10.2021), 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 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Для расчета объема выборки применялся двусторонний тест. Объем выборки рассчитывался следующим образом:

- основная переменная исхода — величина изменения HbA_{1c} ;
- размер клинически значимого эффекта = 0,5% (данная величина как клинически значимая представлена в ранее проведенных исследованиях по оценке влияния медикаментозной терапии на показатели углеводного обмена [18, 19]);
- стандартное отклонение = 1,5 (величина получена при обработке данных пилотной выборки на момент инициации исследования);
- уровень значимости = 5%;
- мощность = 80%;
- тест = двухсторонний.

Формула для расчета размера выборки:

$$n = 2 \times [A + B]^2 / (d / SD)^2,$$

где n — размер выборки для каждой группы, SD — стандартное отклонение, d — клинически значимый эффект, A — при уровне значимости 5% — 1,96, B — для мощности 80% — 0,84, $n = 2 \times [1,96 + 0,84]^2 / (d / SD)^2$.

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

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 независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса или с использованием двустороннего точного критерия Фишера, а по количественным признакам — U-критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось критерием Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений проводился перерасчет критерия значимости с применением поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Исходные данные обследования пациентов представлены в табл. 1. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по метаболическим показателям, уровню тестостерона, общего ПСА, объему простаты, гематологическим параметрам, получаемой ССТ и осложнениям СД2.

Основные результаты исследования

Результаты обследования пациентов в динамике представлены в табл. 2.

Как в первой, так и во второй группе изменения большинства изучаемых параметров являлись

Таблица 1. Исходные характеристики обследования пациентов

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

Примечание: *U-критерий Манна-Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса/двусторонний критерий Фишера (в зависимости от частоты признака); СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЛГ — лютеинизирующий гормон; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита; ПСА — простатический специфический антиген; СМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; БЦА — брахиоцефальные артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АНК — артерии нижних конечностей; СДС — синдром диабетической стопы. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

статистически значимыми, за исключением уровней ПСА, гематокрита, гемоглобина и объема предстательной железы во второй группе. При сравнении достигнутых результатов между исследуемыми группами было установлено, что пациенты, получавшие ТЗТ в сочетании с ССТ, как через 6, так и через 12 месяцев с момента включения в исследование, имели статистически значимо больший уровень общего тестостерона и меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита (баллы AMS). При этом уровни общего ПСА, объема предстательной железы, гематокрита и гемоглобина в первой группе являлись статистически значимо более высокими, нежели у пациентов второй группы на момент окончания исследования.

При оценке величин изменения исследуемых параметров было установлено, что для пациентов, получающих ТЗТ, было характерно статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA_{1c}, уменьшение ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита, табл. 3.

Дополнительные результаты исследования

В группе мужчин, получавших только ССТ, через 12 месяцев от начала исследования у 29 (20,4%) человек отмечалось устранение гипогонадизма. При этом у большинства из них (24 человека) нормализация уровня общего тестостерона произошла в течение 6 месяцев. Результаты сравнения данных обследования

Таблица 2. Данные обследования пациентов в динамике

Показатель	Первая группа (n=147)	Вторая группа (через 6 мес n=147; через 12 мес n=142)	p**
ИМТ — 6 мес, кг/м ²	33,1 [29,4; 37,8]	34 [30,3; 39,2]	0,229
p (ИМТ 0–6 мес)	<0,001*	<0,001*	
ИМТ — 12 мес, кг/м ²	32,8 [29,4; 37,8]	33,75 [29,9; 38,2]	0,408
p (ИМТ 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
ОТ — 6 мес, см	113 [106; 125]	115 [106; 128]	0,429
p (ОТ 0–6 мес)	<0,001*	<0,001*	
ОТ — 12 мес, см	111 [104; 123]	114 [105; 125]	0,502
p (ОТ 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
Тестостерон — 6 мес, нмоль/л	16,7 [14; 19,86]	8,15 [6,85; 10,5]	<0,001
p (Тестостерон 0–6 мес)	<0,001*	0,004*	
Тестостерон — 12мес, нмоль/л	16,32 [14,1; 18]	8,575 [6,87; 11]	<0,001
p (Тестостерон 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
HbA _{1c} — 6 мес, %	7,5 [6,7; 8,3]	7,8 [6,7; 9,1]	0,013
p (HbA _{1c} 0–6 мес)	<0,001*	<0,001*	
HbA _{1c} — 12 мес, %	7,1 [6,5; 7,9]	7,5 [6,6; 8,8]	0,013
p (HbA _{1c} 0–12мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS — 6 мес	28 [25; 32]	34 [31; 37]	<0,001
p (AMS 0–6мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS — 12 мес	27 [25; 30]	33 [30; 36]	<0,001
p (AMS 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
ПСА — 12 мес, нг/мл	0,67 [0,476; 0,967]	0,581 [0,396; 0,81]	0,0088
p (ПСА — 0–12 мес)	<0,001*	0,0698*	
Объем простаты — 12 мес, мл	31 [27; 35]	29 [25; 32]	0,0032
p (Объем простаты — 0–12 мес)	<0,001*	0,057*	
Гематокрит — 12 мес, %	47,1 [44,9; 49,5]	45,05 [42,7; 47,3]	<0,001
p (Гематокрит — 0–12 мес)	<0,001*	0,061*	
Гемоглобин — 12 мес, г/л	156 [148; 164]	147 [140; 155]	<0,001
p (Гемоглобин — 0–12 мес)	<0,001*	0,021*	

Примечание: *Метод Вилкоксона; **Метод Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,004$. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита, ПСА — простатический специфический антиген. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

Таблица 3. Величины изменения изучаемых параметров

Показатель	Первая группа (n=147)	Вторая группа (через 6 мес n=147; через 12 мес n=142)	p
Δ ИМТ 0–6 мес, кг/м ²	-0,9 [-1,7; 0]	-0,6 [-1,8; 0,3]	0,011
Δ ИМТ 0–12 мес, кг/м ²	-1,1 [-2,1; -0,3]	-0,7 [-2,3; 0]	0,031
Δ ОТ 0–6 мес, см	-3 [-5; -1]	-1 [-5; 1]	0,005
Δ ОТ 0–12 мес, см	-4 [-7; -2]	-2 [-6; 0]	<0,001
Δ HbA _{1c} 0–6 мес, %	-0,9 [-1,4; -0,6]	-0,7 [-1,4; 0,2]	0,001
Δ HbA _{1c} 0–12 мес, %	-1,2 [-1,7; -0,8]	-0,9 [-1,7; 0,1]	<0,001
Δ балла AMS 0–6 мес	-8 [-11; -6]	-3 [-6; 1]	<0,001
Δ балла AMS 0–12 мес	-10 [-12; -8]	-4 [-7; 0]	<0,001

Примечание: Метод Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,007$. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

Таблица 4. Результаты ретроспективного анализа по исходу гипогонадизма

Показатель	Эугонадизм (n=29)	Гипогонадизм (n=113)	p
Возраст, лет	53 [47; 57]	57 [50; 63]	0,008*
Длительность СД2, лет	6 [2; 8]	13 [9; 18]	<0,001*
ЛГ, ЕД/л	3,95 [3,11; 5,30]	3,72 [2,68; 4,56]	0,216*
ИМТ, кг/м ²	33,03 [29,7; 37,4]	34,2 [30,5; 39]	0,296*
ИМТ — 12 мес, кг/м ²	30,7 [28; 34,2]	34,1 [30,3; 38,6]	0,010*
Δ ИМТ 0–12 мес, кг/м ²	-2,3 [-3,5; -1]	-0,3 [-1,6; 0,6]	<0,001*
% снижения массы тела от исходной массы — 12 мес, %	-6,6 [-10,1; -3,4]	-0,9 [-5; 2]	<0,001*
ОТ — исходно, см	114 [102; 126]	117 [109; 126]	0,277*
ОТ — 12мес, см	109 [98; 114]	115 [108; 126]	0,008*
Δ ОТ 0–12 мес, см	-5 [-9; -2]	-1 [-4; 1]	<0,001*
Тестостерон исходно, нмоль/л	8,65 [7,02; 9,87]	7,89 [5,99; 9,6]	0,085*
HbA _{1c} исходно, %	8,0 [7,3; 9,3]	8,5 [7,4; 9,6]	0,427*
HbA _{1c} — 12 мес, %	6,9 [6,2; 7,4]	7,9 [6,7; 8,9]	<0,001*
Δ HbA _{1c} 0–12мес, %	-1,1 [-1,7; -0,9]	-0,8 [-1,7; 0,2]	0,005*
Сахароснижающая терапия, %**			
Метформин	68,9	72,6	0,879**
СМ	24,1	21,2	0,933**
иДПП4	31,0	21,2	0,386**
иНГЛТ2	44,8	55,8	0,399**
арГПП1	34,5	31,0	0,890**
Осложнения СД2, %**			
Ретинопатия	13,8	41,6	0,005**
Нефропатия	20,7	23,0	0,987**
Нейропатия	48,3	69,9	0,049**
ИБС	10,3	25,7	0,087**
ОИМ	6,9	14,2	0,367**
Атеросклероз БЦА	31,0	41,6	0,410**
ОНМК	6,9	3,5	0,602**
Атеросклероз АНК	24,1	44,2	0,079**
СДС	24,1	23,9	0,829**

Примечание: *Метод Манна-Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса/двусторонний критерий Фишера (в зависимости от частоты признака). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,002$. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, СМ — препараты сульфонилмочевины, иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, БЦА — брахиоцефальные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АНК — артерии нижних конечностей, СДС — синдром диабетической стопы. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

пациентов в зависимости от исхода представлены в табл. 4.

Для пациентов с нормализацией выработки тестостерона была характерна статистически значимо меньшая длительность СД2, большая величина снижения ИМТ, ОТ и процента снижения массы тела от исходного по сравнению с пациентами с персистенцией гипогонадизма. При этом исходные значения ИМТ и ОТ не различались. Кроме того, пациенты с эугонадизмом характеризовались лучшими показателями гликемического контроля в динамике при отсутствии статистически значимых различий в их исходных значениях.

Нежелательные явления

У трех пациентов из группы ТЗТ наблюдалось патологическое повышение уровня общего ПСА крови (более 4,0 нг/мл), в связи с чем ТЗТ была прекращена, пациенты исключены из исследования и направлены к онкоурологу. В ходе дообследования данных за рак предстательной железы ни у кого получено не было. У 11,3% мужчин на ТЗТ и 6% пациентов без терапии гипогонадизма отмечалось повышение гематокрита выше референса ($>51\%$), $p=0,151$ (χ^2 с поправкой Йетса). Повышение гемоглобина выше референсного значения (>172 г/л) было выявлено у 8 и 1,3% мужчин на ТЗТ и без коррекции

гипогонадизма соответственно, $p=0,011$ (двусторонний точный критерий Фишера). Повышенный гематокрит и гемоглобина более 54% и 180 г/л, соответственно, не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Для пациентов, получавших ТЗТ в сочетании с ССТ, было характерно статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA_{1c} (средняя разница — 0,3%), уменьшение ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита по сравнению с ССТ без андрогенной терапии. Устранение гипогонадизма на фоне только ССТ произошло у 20,4% (95% ДИ 13,8–27,0) пациентов со статистически значимо меньшей длительностью СД2, большим снижением жировой массы тела и достижением лучшего гликемического контроля независимо от исходных значений ИМТ, ОТ, HbA_{1c} и применяемой ССТ.

Обсуждение основных результатов исследования

Полученные в нашем исследовании данные о статистически значимом положительном влиянии ТЗТ гипогонадизма на показатели гликемического контроля у мужчин с СД2 (величины изменения HbA_{1c} за период наблюдения составили -1,2 [-1,7; -0,8] и -0,9 [-1,7; 0,1]% для пациентов на ТЗТ и контрольной группы соответственно, $p<0,001$) согласуются с результатами ряда наиболее крупных исследований и метаанализов, опубликованных за последнее время [2, 10, 13]. По данным оценки трех метаанализов, проведенной Corona G. и соавт. (2023 г.), средняя разница итоговых уровней HbA_{1c} на фоне ТЗТ по сравнению с контрольными группами составила -0,87 [-1,32; -0,42], -0,45 [-0,73; -0,16] и -0,27 [-0,474; -0,08]% ($p<0,05$) на выборках в 124, 596 и 889 человек соответственно [2]. В последнем метаанализе, объединившем 11 рандомизированных клинических исследований и 2 обсервационных с выборкой 2817 человек, величины изменения HbA_{1c} составили -0,73 [-1,07; -0,40] в группе ТЗТ и 0,16 [-0,29; 0,60] в контрольной группе ($p<0,05$) со средней разницей величин изменения HbA_{1c} -0,29 [-0,57; -0,02] [13]. Таким образом, в наиболее крупных работах было отмечено статистически значимое положительное влияние ТЗТ на гликемический контроль. При этом в некоторых работах авторы указывают на отсутствие значимого положительного эффекта [11, 12]. Так в метаанализе 2021 г., включившем объединенную выборку 345 мужчин (170 человек на ТЗТ, 175 — в контрольной группе), средняя разница итоговых уровней HbA_{1c} между группами составила -0,27 [-1,02; 0,48], $p=0,48$ [11]. Однако недостатком этого метаанализа является то, что оказавшая наибольшее влияние на полученный результат выборка из работы Hackett G. и соавт. (2014 г.) включала мужчин с исходно целевым или околоцелевым значением HbA_{1c} [12]. При этом, по данным проведенного самими же авторами анализа в подгруппе пациентов с исходным HbA_{1c} более 7,5%, статистически значимый положительный эффект ТЗТ на обмен углеводов был получен через 52 недели терапии [12]. Во многих публикациях исходно пациенты имели близкий к нормальному

или нормальный уровень HbA_{1c} , что ставит под сомнение возможность улучшения гликемического контроля на фоне ТЗТ [11, 20, 22]. Кроме того, представлены данные о том, что для достижения максимального воздействия ТЗТ на гликемический контроль необходима длительность терапии не менее 12 месяцев, в то время как в ряде работ продолжительность наблюдения составляет не более 9 месяцев [9, 20, 21]. Таким образом, противоречивость данных может быть связана с различными причинами, в частности с высокой гетерогенностью включенных групп пациентов (по возрасту, массе тела, продолжительности СД2, уровню HbA_{1c} , наличию осложнений СД2, виду ТЗТ), коротким периодом наблюдения, малой статистической мощностью исследований, а также различными подходами к ССТ, оказывающей ключевое влияние на конечный результат гликемического контроля [9, 21, 23–25]. В нашем исследовании эти недостатки были устранены, однако статистически значимая разница величин изменения HbA_{1c} в 0,3% между группами не достигла предполагаемой клинической значимости в 0,5%, что, скорее всего, обусловлено годичной длительностью исследования, возможно, при большей длительности воздействия ТЗТ разница была бы большей.

Объяснением положительного воздействия ТЗТ на гликемический контроль является то, что тестостерон оказывает двунаправленное действие на углеводный обмен, стимулируя выработку инсулина β -клетками через повышение чувствительности к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), а также повышая экспрессию четырех компонентов передачи сигнала через инсулиновый рецептор (β -субъединица инсулинового рецептора (IR- β), субстрат инсулинового рецептора 1 (IRS-1), протеинкиназа B (PKB, ген AKT-2), транспортер глюкозы 4 типа (GLUT4)) в мышцах, печени и жировой ткани [8]. Кроме того, при оценке механизмов влияния тестостерона на метаболические показатели неоднократно сообщалось о его положительном влиянии на состав тела с повышением тощей массы за счет активации сателлитных клеток скелетных мышц, фактора роста фибробластов 2, снижения экспрессии супрессоров мышечного роста, миостатина, миогенного регуляторного фактора 4; липолитическим действием с уменьшением свободных жирных кислот, маркеров асептического воспаления (СРБ, ФНО- α , интерлейкин-1 β) [8, 24, 26]. Так, по данным наиболее крупных исследований мужчин как с возрастным андрогенным дефицитом, так и с гипогонадизмом на фоне ожирения и/или СД2, ТЗТ была связана со значимым снижением содержания жира и увеличением либо сохранением мышечной массы, а также со снижением гликемии натощак и резистентности к инсулину [27, 28, 29]. Вышеизложенные данные литературы согласуются с полученными нами результатами о статистически значимо большем снижении ОТ, но не ИМТ, на фоне ТЗТ по сравнению с контрольной группой, что косвенно отражает потерю висцеральной жировой ткани при сохранении мышечной массы.

Еще одним преимуществом ТЗТ являлось статистически значимое уменьшение симптомов дефицита андрогенов, что сопровождалось улучшением качества жизни и в целом согласуется с результатами работ других авторов [13, 30].

При оценке безопасности ТЗТ не было получено данных об объемных образованиях простаты и грудных желез, а также патологической гипергемоглобинемии, что согласуется с результатами опубликованных ранее многочисленных исследований [31–33].

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с подавляющим большинством данных других авторов и свидетельствуют о положительном влиянии ТЗТ на выраженность висцерального ожирения и контроль гликемии без значимого повышения рисков со стороны предстательной и грудных желез, а также гемопоэза.

Обсуждение дополнительных результатов исследования

Несмотря на актуальность изучения влияния коррекции метаболического синдрома, в частности показателей углеводного обмена и массы тела на эндогенную продукцию тестостерона у мужчин с СД2 и ассоциированным с ним функциональным гипогонадизмом, в литературе встречается крайне ограниченное число работ, посвященных данному вопросу [15, 16, 34, 35].

По данным нашего исследования, эффективность ССТ в отношении устранения гипогонадизма составила 20,4% (95% ДИ 13,8–27,0) через 12 месяцев лечения. Таким образом, лишь пятая часть пациентов достигла эугонадизма на фоне активной лечебной тактики и коррекции образа жизни. Это было обусловлено небольшой длительностью СД2, более выраженным снижением жировой массы тела, а также достижением лучшего контроля гликемии независимо от исходных значений ИМТ, ОТ и HbA_{1c} , что согласуется с данными литературы. Так, по данным опубликованного ранее исследования на меньшей выборке пациентов — 71 мужчина в возрасте $50,3 \pm 3,3$ лет с СД2 (HbA_{1c} $7,7 \pm 0,6\%$), ожирением (ИМТ $33,7 \pm 1,7$ кг/м²) и нормогонадотропным гипогонадизмом, — эффективность ССТ в отношении достижения нормального уровня общего тестостерона составила 34% через 1 год и была ассоциирована со значимым снижением массы тела [15]. Стоит отметить, что в данной работе авторы указывали на отсутствие влияния улучшения гликемического контроля самого по себе в отношении повышения эндогенной продукции тестостерона и не проводили оценку иных, потенциально ассоциированных с восстановлением эугонадизма или персистенцией гипогонадизма факторов [15].

По данным нашего исследования, не было получено статистически значимых различий в применяемой ССТ между группами пациентов с устранением или персистенцией гипогонадизма. Оценке влияния различных групп ССТ в отношении выработки тестостерона посвящено небольшое число работ (14 исследований), объединенных в систематический обзор [14]. Выводы данного обзора согласуются с нашими результатами и говорят об отсутствии значимого влияния классических сахароснижающих препаратов на выработку тестостерона, однако указывают на некоторые преимущества новых групп препаратов, в частности агонистов рецептора ГПП-1 (арГПП-1). Вероятно, за счет дополнительного влияния на массу тела, а также прямого воздействия на тестикулярные рецепторы к ГПП-1 и/или снижения уровня антиоксидантов в яичках, но данная гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении [36, 37]. Среди наших пациентов с выраженным нарушением контроля

углеводного обмена, длительным течением заболевания и множественными осложнениями СД2 эффективность ССТ в отношении нормализации уровня тестостерона оказалась низкой, что может быть связано с развитием у этих мужчин органического смешанного необратимого гипогонадизма.

Таким образом, на текущий момент мы можем говорить о том, что в отношении восстановления эугонадизма имеет значение не столько группа сахароснижающих препаратов, сколько факт значимого снижения жировой массы тела и достижения гликемического контроля независимо от их исходных значений и применяемой схемы ССТ.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, результативность как ССТ, так и ТЗТ в общей популяции мужчин с СД2 и гипогонадизмом может отличаться. Учитывая ассоциацию между снижением массы тела и перспективами восстановления уровня тестостерона, этот фактор будет влиять на результат лечения в других выборках в зависимости от его степени выраженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация трансдермальной ТЗТ и ССТ оказывает положительное влияние на гликемический контроль, что проявляется уменьшением HbA_{1c} в большей мере, нежели при использовании только ССТ. Кроме того, нормализация уровня тестостерона приводит к уменьшению симптомов андрогенного дефицита, что сопровождается улучшением качества жизни. Устранение гипогонадизма только на фоне ССТ возможно в небольшом числе случаев (20,4% (95% ДИ 13,8–27,0)) при условии малой длительности СД2, снижения жировой массы тела и достижении целевого гликемического контроля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Р.В. Роживанов — выплата гонораров от Безен Хелскеа РУС (Besins Healthcare RUS) в 2017–2023 г. за чтение образовательных лекций, М.О. Чернова — конфликт интересов отсутствует, В.А. Иютси — конфликт интересов отсутствует, Г.А. Мельниченко — выплата гонораров от Безен Хелскеа РУС (Besins Healthcare RUS) в 2017–2023 г. за чтение образовательных лекций, М.В. Шестакова — конфликт интересов отсутствует, Е.Р. Роживанова — конфликт интересов отсутствует, Е.Н. Андреева — конфликт интересов отсутствует, Н.Г. Мокрышева — конфликт интересов отсутствует.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020;8(6):1519-1529. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12705>
- Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13367>
- Чернова М.О., Есауленко Д.И., Роживанова Е.Р., и др. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации: объединенный анализ данных исследований за период 2005–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12978>
- 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. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 83-92. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova M V., et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obe Metab*. 2017;14(4):83-92 (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>
- Kim S-D, Cho K-S. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health*. 2019;37(1):12. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180017>
- Karpova T, de Oliveira AA, Naas H, Priviero F, Nunes KP. 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>
- 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>
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины и реальной клинической практики // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2020. — Т. 4. — №6. — С. 364-371. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-364-371>
- 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>
- Yu X, Wei Z, Liu Y, Zhang XY, Wang Q. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Glycolipid Metabolism Among Hypogonadal Men with T2DM: A Meta-Analysis And System Review Of Randomized Controlled Trials. *Sex Med*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100403>
- Hackett G, Cole N, Bhartiya M, et al. Testosterone Replacement Therapy Improves Metabolic Parameters in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes but Not in Men with Coexisting Depression: The BLAST Study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840-856. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12404>
- Kumari K, Kumar R, Memon A, et al. Treatment with Testosterone Therapy in Type 2 Diabetic Hypogonadal Adult Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pract*. 2023;13(2):454-469. doi: <https://doi.org/10.3390/clinpract13020041>
- Van Cauwenberghe J, De Block C, Vanderschueren D, Antonio L. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: A systematic review. *Andrology*. 2023;11(2):225-233. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13318>
- Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12754>
- Pelusi C. The Effects of the New Therapeutic Treatments for Diabetes Mellitus on the Male Reproductive Axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.821113>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. — М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 49-60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12273>
- Lameijer A, Fokkert MJ, Edens MA, Slingerland RJ, Bilo HJG, van Dijk PR. Determinants of HbA1c reduction with FreeStyle Libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;22:100237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100237>
- Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):675-685. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0221>
- Groti Antoniċ K, Antoniċ B, Žuran I, Pfeifer M. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). *Aging Male*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1793132>
- Cai X, Tian Y, Wu T, Cao C-X, Li H, Wang K-J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl*. 2014;16(1):146. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122346>
- 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>
- Groti K, Žuran I, Antoniċ B, Foršnariċ L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1468429>
- Magnussen L V., Glinthorg D, Hermann P, Hougaard DM, Højlund K, Andersen M. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes, Obes Metab*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12701>
- Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>
- Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R99-R116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0262>
- Robledo KP, Marschner IC, Handelsman DJ, et al. Mediation analysis of the testosterone treatment effect to prevent type 2 diabetes in the Testosterone for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus trial. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(1):50-57. doi: <https://doi.org/10.1093/ajeendo/lvad074>
- Mesinovic J, Fyfe JJ, Talevski J, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Sarcopenia as Comorbid Chronic Diseases in Older Adults: Established and Emerging Treatments and Therapies. *Diabetes Metab J*. 2023;47(6):719-742. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0112>
- Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, et al. Symptomatic benefits of testosterone treatment in patient subgroups: a systematic review, individual participant data meta-analysis, and aggregate data meta-analysis. *Lancet Heal Longev*. 2023. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00169-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00169-1)
- Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, Kogan M, Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging Male*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1506918>
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
- Bhasin S, Travison TG, Pencina KM, et al. Prostate Safety Events During Testosterone Replacement Therapy in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2348692. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.48692>

34. Cai T, Hu Y, Ding B, et al. Effect of Metformin on Testosterone Levels in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.813067>
35. Fernández-García JC, Barrios-Rodríguez R, Asenjo-Plaza M, et al. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: A double-blind, parallel-group, randomized controlled trial. *Metabolism*. 2022;136:155290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155290>
36. Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology*. 2020;8(6):1935-1945. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12871>
37. Ahangarpour A, Oroojan AA, Heidari H. Effects of Exendin-4 on Male Reproductive Parameters of D-Galactose Induced Aging Mouse Model. *World J Mens Health*. 2014;32(3):176. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.3.176>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чернова Мария Олеговна**, аспирант [Mariia 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

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

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsi, PhD in Chemistry]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>;
eLibrary SPIN: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://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: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

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

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.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., Иоутси В.А., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. Оценка влияния андрогенной заместительной терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона на гликемический контроль у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 120-129. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13131>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Chernova MO, Ioutsi VA, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mokrysheva NG. Evaluation of the effect of testosterone replacement therapy with a transdermal testosterone on glycemic control in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):120-129. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13131>