

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



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

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) у мужчин ассоциирован с высокой частотой встречаемости синдрома гипогонадизма. Тестостерон является стероидным гормоном и одним из итоговых метаболитов стероидогенеза, что обуславливает интерес к оценке содержания ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов у мужчин с СД2 в условиях гипо- и эугонадизма.

ЦЕЛЬ. Оценка особенностей стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при СД2 с использованием тандемной масс-спектрометрии.

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 по январь 2022 г. Проводились изучение анамнеза, физикальный осмотр с определением индекса массы тела, гликированного гемоглобина, измерение ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов методом тандемной масс-спектрометрии. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни и χ^2 с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена. При определении критерия статистической значимости применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма. При сравнительном анализе пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма отмечались статистически значимо более низкие показатели предшественников андрогенов 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона у мужчин в группе гипогонадизма. При этом была выявлена положительная статистически значимая корреляция между общим тестостероном и 17-гидроксипрогестероном. Кроме того, 17-гидроксипрогестерон хоть и в меньшей силе, но положительно коррелировал с другими андрогенами — андростендионом ($r=0,328$; $p<0,001$) и дегидроэпиандростероном ($r=0,183$; $p=0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В нашем исследовании частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2 при определении высокоточным методом тандемной масс-спектрометрии составила 69,5%. Не отмечено влияния заболевания на минералокортикоидное и глюкокортикоидное звенья надпочечникового стероидогенеза. Гипогонадизм ассоциировался со снижением уровня ряда предшественников тестостерона. Наиболее значимым из них являлся 17-гидроксипрогестерон, который может рассматриваться как маркер тестикулярного стероидогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мужчины; сахарный диабет; масс-спектрометрия; стероидогенез; тестостерон; гипогонадизм.

FEATURES OF STEROIDOGENESIS IN MEN WITH HYPOGONADISM AND TYPE 2 DIABETES

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

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (DM2) in men is associated with a high incidence of hypogonadism. Testosterone is a steroid hormone and one of the final metabolites of steroidogenesis, which causes interest in assessing the content of key steroid hormones, their precursors and metabolites in hypogonadal and eugonadal men with T2DM.

AIMS: Assessment of the features of steroidogenesis in men with hypogonadism in T2DM using tandem mass spectrometry.

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 of key steroid hormones, their precursors and metabolites by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, glycated hemoglobin (HbA1c) were performed. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test for quantitative indicators and χ^2 with Yates' correction for qualitative ones. Correlation analysis was performed by the Spearman correlation method. When determining the criterion of statistical significance, the Bonferroni correction was applied.

RESULTS: Patients with hypogonadism had statistically significantly more pronounced obesity compared with eugonadal men. In a comparative analysis of patients, depending on the presence of hypogonadism, there were statistically significantly lower levels of androgen precursors 17-hydroxypregnenolone and 17-hydroxyprogesterone in hypogonadal men. At the same time, a positive statistically significant correlation was found between total testosterone and 17-hydroxyprogesterone. In addition, 17-hydroxyprogesterone, although to a lesser extent, but positively correlated with other androgens - androstenedione ($r=0,328$; $p<0,001$) and dehydroepiandrosterone ($r=0,183$; $p=0,004$).



CONCLUSIONS: In this investigation the prevalence of male hypogonadism in type 2 diabetes, determined by high-precision tandem mass spectrometry, was 69,5%. There was no effect of the disease on the mineralocorticoid and glucocorticoid links of adrenal steroidogenesis. Hypogonadism was associated with decreased levels of a number of testosterone precursors. The most significant of them was 17-hydroxyprogesterone, which can be considered as a marker of testicular steroidogenesis.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone; diabetes mellitus; mass-spectrometry; steroidogenesis.

Много различных публикаций свидетельствуют о развитии синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1–3]. 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 [4–6]. По данным исследования российской популяции мужчин с СД2, проводимого в 2017–2018 г., частота встречаемости гипогонадизма составила 32,7% [7]. Развитие гипогонадизма обусловлено тем, что при СД2, метаболическом синдроме и ожирении происходит нарушение отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, что приводит к снижению выработки тестостерона [4, 8]. Тестостерон является стероидным гормоном и одним из итоговых метаболитов стероидогенеза [9, 10]. В связи с этим возникает интерес оценить содержание ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов у мужчин с СД2. Однако проблемой такой оценки является низкая точность большинства лабораторных методик [11–13]. В связи с этим методом оценки компонентов стероидогенеза выбрана тандемная масс-спектрометрия, позволяющая повысить чувствительность и специфичность диагностики [13–15].

ЦЕЛЬ

Оценить особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при СД2 с помощью тандемной масс-спектрометрии.

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; патология надпочечников (включая анамнез по наличию заболеваний надпочечников), 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 г. по январь 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак (с 7 до 11 ч) из локтевой вены.

Основной исход исследования

Определение особенностей показателей стероидного профиля у мужчин с СД2 в зависимости от наличия гипогонадизма.

Дополнительные исходы исследования

Оценка ассоциации между снижением уровня тестостерона и выработкой других стероидных гормонов у мужчин с СД2.

Анализ в подгруппах

Проводилось сравнение групп пациентов с гипогонадизмом и без такового.

Методы регистрации исходов

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа электронной карты МИС qMS (медицинская информационная система ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») включенных больных СД. При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение общего тестостерона, кортизола, кортизона, 21-деоксикортизола, 11-деоксикортизола, альдостерона, кортикостерона, 11-деоксикортикостерона, прегненолона, прогестерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной 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. 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 г. Представляемая работа является фрагментом неинтервенционной части исследования.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: объем выборки рассчитывался исходя из ожидаемой распространенности в 25%, неяски 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 χ^2 с поправкой Йейтса для качественных признаков и U-критерия Манна-Уитни для количественных. Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена. Поскольку при межгрупповом и корреляционном анализе стероидного профиля проводились множественные сравнения и проверялось 13 гипотез, была использована поправка Бонферрони с перерасчетом уровня значимости p . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,0042$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 347 мужчин с СД2. Характеристики выборки представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

При сравнительном анализе пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма отмечались статистически значимо более низкие показатели предшественников андрогенов 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона у мужчин в группе гипогонадизма (табл. 2).

Кроме того, пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма.

Дополнительные результаты исследования

С целью оценки ассоциации между снижением уровня тестостерона и выработкой других стероидов у мужчин с СД2 выполнен корреляционный анализ (табл. 3).

Была выявлена положительная статистически значимая корреляция между общим тестостероном и 17-гидроксипрогестероном. Кроме того, 17-гидроксипрогестерон хоть и в меньшей силе, но положительно коррелировал с другими андрогенами — андростендионом ($r=0,328$; $p<0,001$) и дегидроэпиандростероном ($r=0,183$; $p=0,004$).

Нежелательные явления не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Снижение уровня тестостерона при гипогонадизме и СД2 ассоциировано со снижением 17-гидроксипрогестерона, которое, в свою очередь, ассоциировано со снижением уровней других андрогенов.

Обсуждение основного результата исследования

Известным фактом являются различия в частоте встречаемости синдрома гипогонадизма у мужчин при СД2 — величина данного показателя варьирует от 15 до 80% [4, 6, 7, 17, 18]. Это обусловлено степенью компенсации углеводного обмена, выраженностью ожирения, возрастом пациентов, а также методом определения тестостерона в крови и используемыми критериями постановки диагноза [13, 16, 19]. Выявленная в нашей работе ассоциация гипогонадизма с ожирением была неоднократно подтверждена в различных исследованиях и обусловлена функциональным нарушением отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички [4, 8, 20–22]. Причины этого могут быть различными. В ранних исследованиях была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при введении гонадотропин-рилизинг-гормона мужчинам с СД2 и ожирением [23]. 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 [24, 25]. Функциональное подавление регуляторных гормонов под действием вышеописанных факторов приводит к снижению их стимулирующего влияния на стероидогенез в клетках Лейдига. Таким образом, угнетается тестикулярный стероидогенез, но не затрагивается продукция стероидных гормонов надпочечниками. Это подтверждается полученными нами результатами, согласно которым у мужчин с СД2 и ожирением с гипо- и зугонадизмомом не были выявлены отклонения в показателях минералокортикоидного и глюкокортикоидного звеньев надпочечникового стероидогенеза. Однако учитывая имеющиеся литературные данные о влиянии инсулинорезистентности и ожирения на повышение уровня альдостерона и кортизола [26, 27], для более детального изучения влияния нарушения углеводного обмена на надпочечниковый стероидогенез требуется проведение дополнительных исследований. Основным регулятором тестикулярного стероидогенеза в клетках Лейдига является лютеинизирующий гормон, воздействующий на мембранный рецептор, связанный с G-белком, и запускающий каскад реакций с последующей активацией протеинкиназы A [9, 10]. Протеинкиназа A является триггером ряда внутриклеточных процессов, в результате которых холестерол поступает из липидных капель в митохондрии, а также происходит повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты тестикулярного стероидогенеза [28–30]. Добавление аналога лютеинизирующего гормона — хорионического гонадотропина вызывало повышение экспрессии мРНК регуляторных генов тестикулярного стероидогенеза в обработанных клетках в несколько раз по сравнению

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

| Показатель | Значение |
|--|----------------------|
| Возраст, лет | 59 [53; 62] |
| Длительность СД2, лет | 12 [6; 17] |
| ИМТ, кг/м ² | 32,2 [28,7; 35,9] |
| НbA _{1c} % | 8,6 [7,2; 10,1] |
| Сахароснижающая терапия, % | |
| Метформин | 59,4 |
| иДПП4 | 19,3 |
| иНГЛТ2 | 21,6 |
| арГПП1 | 7,5 |
| СМ | 27,4 |
| Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия | 11,5 |
| Базис-болюсная инсулинотерапия | 34,3 |
| Инсулинотерапия (всего) | 45,8 |
| Осложнения СД2, % | |
| Ретинопатия | 43,2 |
| Нефропатия | 27,4 |
| Полинейропатия | 67,7 |
| ИБС | 26,2 |
| ОИМ в анамнезе | 5,2 |
| ОНМК в анамнезе | 1,2 |
| СДС (все формы) | 31,7 |
| Осложнения не выявлены | 14,1 |
| Стероидный профиль, нмоль/л | |
| Общий тестостерон | 10,3 [7,5; 13,0] |
| Кортизол | 330 [260; 422] |
| Кортизон | 50,1 [42,0; 58,4] |
| 21-Деоксикортизол | 0,026 [0,010; 0,100] |
| 11-Деоксикортизол | 0,76 [0,48; 1,30] |
| Альдостерон | 171 [105; 280] |
| Кортикостерон | 4,74 [2,90; 8,25] |
| 11-Деоксикортикостерон | 0,05 [0,01; 0,10] |
| Прегненолон | 1,50 [1,00; 2,21] |
| Прогестерон | <0,1 [<0,1; 0,1] |
| 17-Гидроксипрегненолон | 2,0 [1,32; 3,30] |
| 17-Гидроксипрогестерон | 1,34 [0,99; 1,90] |
| Дегидроэпиандростерон | 5,10 [2,97; 8,10] |
| Андростендион | 2,40 [1,84; 3,10] |

Примечания: количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, НbA_{1c} — гликированный гемоглобин, 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.

Таблица 2. Сравнение пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма

| | Гипогонадизм (n=241) | Нет гипогонадизма (n=106) | p |
|--|-------------------------|------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет | 59 [54; 62] | 59 [52; 62] | 0,654* |
| Длительность СД, лет | 12 [6; 18] | 11 [6; 15] | 0,284* |
| ИМТ, кг/м ² | 33,1 [29,0; 37,3] | 30,8 [27,7; 33,5] | <0,001* |
| HbA _{1c} , % | 8,8 [7,5; 10,3] | 8,1 [6,7; 9,5] | 0,005* |
| Сахароснижающая терапия, % | | | |
| Метформин | 62,2 | 52,8 | 0,127** |
| иДПП4 | 15,4 | 28,3 | 0,008** |
| иНГЛТ2 | 23,2 | 17,9 | 0,334** |
| арГПП1 | 6,6 | 9,4 | 0,491** |
| СМ | 29,1 | 23,6 | 0,358** |
| Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия | 12,5 | 9,4 | 0,530** |
| Базис-болюсная инсулинотерапия | 32,8 | 37,7 | 0,440** |
| Инсулинотерапия (всего) | 45,2 | 47,2 | 0,828** |
| Осложнения СД2, % | | | |
| Ретинопатия | 42,7 | 44,3 | 0,873** |
| Нефропатия | 26,6 | 29,3 | 0,699** |
| Полинейропатия | 68,1 | 67,0 | 0,943** |
| ИБС | 26,6 | 25,5 | 0,937** |
| ОИМ в анамнезе | 5,0 | 5,7 | 0,999** |
| ОНМК в анамнезе | 1,7 | 0,0 | 0,318** |
| СДС (все формы) | 35,3 | 23,6 | 0,042** |
| Осложнения не выявлены | 14,9 | 12,3 | 0,623** |
| Стероидный профиль, нмоль/л | | | |
| Общий тестостерон, нмоль/л | 8,6 [6,8; 10,6] | 15,0 [13,3; 17,7] | <0,001* |
| Кортизол | 335 [260; 431] | 324 [260; 400] | 0,386* |
| Кортизон | 50,0 [41,7; 58,0] | 52,1 [44,5; 59,7] | 0,214* |
| 21-Деоксикортизол | 0,03 [0,01; 0,10] | 0,03 [0,01; 0,10] | 0,503* |
| 11-Деоксикортизол | 0,75 [0,49; 1,30] | 0,76 [0,44; 1,29] | 0,819* |
| Альдостерон | 180 [110; 292] | 166 [100; 258] | 0,269* |
| Кортикостерон | 4,7 [2,8; 8,0] | 5,1 [3,1; 8,5] | 0,427* |
| 11-Деоксикортикостерон | 0,05 [0,01; 0,10] | 0,07 [0,03; 0,11] | 0,015* |
| Прегненолон | 1,45 [0,98; 2,17] | 1,71 [1,20; 2,33] | 0,018* |
| Прогестерон | <0,10 [<0,10; 0,10] | 0,10 [<0,10; 0,13] | 0,019* |
| 17-Гидроксипрегненолон | 1,87 [1,20; 2,99] | 2,19 [1,50; 3,80] | 0,004* |
| 17-Гидроксипрогестерон | 1,20 [0,90; 1,67] | 1,74 [1,33; 2,40] | <0,001* |
| Дегидроэпиандростерон | 5,0 [2,9; 7,6] | 5,6 [3,2; 8,4] | 0,146* |
| Андростендион | 2,34 [1,79; 2,97] | 2,60 [1,93; 3,41] | 0,008* |

Примечания: *U-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. Применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0042$. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, 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.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа

| Показатели | r | p |
|--|--------------|------------------|
| Общий тестостерон & кортизол | -0,048 | 0,454 |
| Общий тестостерон & альдостерон | 0,061 | 0,342 |
| Общий тестостерон & кортизон | 0,126 | 0,051 |
| Общий тестостерон & 21-деоксикортизол | -0,027 | 0,673 |
| Общий тестостерон & 11-деоксикортизол | -0,039 | 0,543 |
| Общий тестостерон & 17-гидроксипрогестерон | 0,406 | <0,001 |
| Общий тестостерон & 17-гидроксипрегненолон | 0,152 | 0,018 |
| Общий тестостерон & кортикостерон | -0,023 | 0,719 |
| Общий тестостерон & 11-деоксикортикостерон | 0,039 | 0,546 |
| Общий тестостерон & прогестерон | 0,141 | 0,028 |
| Общий тестостерон & прегненолон | 0,099 | 0,122 |
| Общий тестостерон & андростендион | 0,175 | 0,006 |
| Общий тестостерон & дегидроэпиандростерон | 0,098 | 0,127 |

Примечания. Метод корреляции Спирмена. Применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0042$.

с контрольными значениями [29]. На данный момент идет изучение внутриклеточных сигнальных путей и дополнительных регуляторных механизмов тестикулярного стероидогенеза, однако это затруднено низкой чувствительностью и специфичностью применяемых методик [28, 30–32]. Учитывая сходную химическую структуру ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов и трудности их дифференцированного определения стандартными иммуноферментными методами диагностики [11–13], на сегодняшний день оптимальным методом оценки компонентов стероидогенеза является ВЭЖХ-МС/МС, обеспечивающая высокую производительность, практически 100% селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость [13–15]. Так, в исследовании 2021 г. PIVUS, проведенном в Швеции с участием 452 70-летних внешне здоровых мужчин и определением с помощью ВЭЖХ-МС/МС стероидного профиля (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортизол, дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон, эстрон и эстрадиол), была подтверждена ассоциация низкого уровня тестостерона с ожирением: отмечались статистически значимо более низкие концентрации тестостерона и его предшественников (17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона) у мужчин с ожирением по сравнению с лицами с нормальной и избыточной массой тела [33]. В нашем исследовании в группе мужчин с СД2 низкий уровень тестостерона также ассоциировался с более высоким ИМТ и сопровождался снижением концентрации предшественников андрогенов — 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона. При этом дополнительный корреляционный анализ продемонстрировал наиболее значимую положительную корреляцию концентрации тестостерона с 17-гидроксипрогестероном, который, в свою очередь, хоть и в меньшей степени, но также положительно коррелировал с более слабыми андрогенами — андростендионом и дегидроэпиандростероном. Таким образом, можно предполо-

жить, что 17-гидроксипрогестерон является маркером тестикулярного стероидогенеза. Наше предположение согласуется с результатами ряда исследований [34, 35]. В работах продемонстрирована положительная корреляция между интратестикулярным тестостероном и сывороточным 17-гидроксипрогестероном у мужчин, получавших хорионический гонадотропин [34]. Основываясь на этом наблюдении, авторы выдвинули гипотезу о возможности использования 17-гидроксипрогестерона сыворотки крови в качестве маркера интратестикулярной продукции тестостерона у мужчин. Для проверки гипотезы было проведено проспективное исследование среди 140 мужчин, разделенных на 3 группы: получающие стимулирующую терапию цитратом кломифена и/или хорионическим гонадотропином человека; получающие заместительную экзогенную терапию препаратами тестостерона (ТЗТ), подавляющую внутритестикулярную продукцию тестостерона; и фертильные мужчины с нормальным уровнем тестостерона в сыворотке крови в качестве группы контроля. Уровень тестостерона был в пределах нормы в ходе исследования, в то время как 17-гидроксипрогестерон статистически значимо снизился у пациентов на ТЗТ и повысился у мужчин, получающих стимулирующую терапию кломифеном/гонадотропином. На основании этого исследователями был сделан вывод о надежности сывороточного 17-гидроксипрогестерона в качестве маркера интратестикулярной продукции тестостерона и возможности его потенциального использования при титрации/замене препаратов, влияющих на стероидогенез в клетках Лейдига [34]. Так, в недавних клинических исследованиях новой интраназальной формы тестостерона, позиционируемой авторами в качестве варианта ТЗТ с минимальным подавляющим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось за счет короткого периода действия, нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона на фоне терапии расценивался в качестве маркера сохранности тестикулярного стероидогенеза, минимального риска подавления сперматогенеза и возможности продолжения

терапии тестостероном короткого действия. Низкий же уровень 17-гидроксипрогестерона указывал на супрессивное воздействие терапии [35]. Так как альтернативой по оценке выработки интратестикулярного тестостерона является инвазивная биопсия яичек, установление маркера, оцениваемого путем анализа крови, значительно упрощает задачи диагностики.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, выявленные особенности стероидогенеза могут отличаться в общей популяции мужчин с СД2, особенно с учетом влияния на эти показатели выраженности ожирения. Кроме того, полученные путем тандемной масс-спектрометрии данные не подлежат полной экстраполяции на другие методы определения стероидов у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2 была определена высокоточным методом тандемной масс-спектрометрии и составила 69,5%. Развитие гипогонадизма у мужчин с СД2 было ассоциировано с ожирением. Не отмечено значимого влияния заболевания на минералкортикоидное и глюко-

кортикоидное звенья надпочечникового стероидогенеза. Гипогонадизм ассоциирован со снижением уровня ряда предшественников тестостерона. Наиболее значимым является 17-гидроксипрогестерон, который может рассматриваться как маркер тестикулярного стероидогенеза.

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, Иоутси В.А. — 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; Иоутси В.А. — сбор научного материала; 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;169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16288>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome: a meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2020;2020(6):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Kumar M, Dutta D, Anne B, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;2020(6):481. 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. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
- 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>
- 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>
- Stocco DM, Wang X, Jo Y, Manna PR. Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: more complicated than we thought. *Mol Endocrinol.* 2005;19(11):2647-2659. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0532>
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25(6):947-970. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2003-0030>
- 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. Corrigendum to "Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods". *Steroids.* 2009;74(9):791. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.05.001>
- 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. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(10):592-599. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-592-599>
- 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>
- 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>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск, дополненный) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — М.; 2019. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom (9-i vypusk, dopolnennii). Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov. Moscow; 2019. (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. 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>
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. Richardson D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2002;2(6):501-509. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0120-4>
26. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res.* 1998;24(3-4):789-796. doi: <https://doi.org/10.3109/07435809809032689>
27. Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Трошина Е.А., и др. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния // Медицинский совет. — 2019. — №4. — С. 70-77. [Mazurina NV, Ershova EV, Troshina EA, et al. Fat tissue and adrenal function: mechanisms of mutual influence. *Med Couns.* 2019;12(4):70-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>
28. Li X, Zhu Q, Wen Z, et al. Androgen and Luteinizing Hormone Stimulate the Function of Rat Immature Leydig Cells Through Different Transcription Signals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(1-2):31-39. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.599149>
29. Lefèvre A, Rogier E, Astraud C, et al. Regulation by retinoids of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor, cholesterol side-chain cleavage cytochrome P-450, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ5-4-isomerase and 17α-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P-450 messenger ribonucleic acid I. *Mol Cell Endocrinol.* 1994;106(1-2):31-39. doi: [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(94\)90183-X](https://doi.org/10.1016/0303-7207(94)90183-X)
30. Guo H, Luo X, Sun L, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B acts as a novel molecule to mediate testosterone synthesis and secretion in mouse Leydig cells by luteinizing hormone (LH) signaling pathway. *Vitr Cell Dev Biol — Anim.* 2021;57(7):742-752. doi: <https://doi.org/10.1007/s11626-021-00545-x>
31. Naas H, de Oliveira AA, Karpova T, Nunes KP. Toll-like receptor 4 (TLR4) as a possible pathological mechanism in hyperglycemia-associated testicular dysfunction. *Med Hypotheses.* 2019;127(3):116-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.04.010>
32. Yao B, Liu HY, Gu YC, et al. Gonadotropin-releasing hormone positively regulates steroidogenesis via extracellular signal-regulated kinase in rat Leydig cells. *Asian J Androl.* 2011;13(3):438-445. doi: <https://doi.org/10.1038/aja.2010.158>
33. Penell JC, Kushnir MM, Lind L, et al. Concentrations of nine endogenous steroid hormones in 70-year-old men and women. *Endocr Connect.* 2021;10(5):511-520. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0045>
34. Lima TFN, Patel P, Blachman-Braun R, et al. Serum 17-hydroxyprogesterone is a potential biomarker for evaluating intratesticular testosterone. *J Urol.* 2020;204(3):551-556. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001016>
35. Chu KY, Achua JK, Ramasamy R. Strategies to increase testosterone in men seeking fertility. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol.* 2020;26(7):1017-1032. doi: <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20436>

Рукопись получена: 17.05.2022. Одобрена к публикации: 16.06.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

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>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Чернова Мария Олеговна [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; SPIN-код: 7765-3872; e-mail: maryblack22@mail.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 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: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 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/0000-0003-3893-9972>; SPIN-код: 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>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Чернова М.О., Иоутси В.А., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 113-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13129>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Chernova MO, Ioutsy VA, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Features of steroidogenesis in men with hypogonadism and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(3):113-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13129>