УДК 616-056.527-008.6+616.379-008.64+615.3+631.811.982+577.175.624
DOI: 10.56871/MTP.2025.71.17.005

РОЛЬ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 СЕМАГЛУТИДА И МЕТФОРМИНА В КОРРЕКЦИИ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ТРИАДОЙ «ОЖИРЕНИЕ — ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ — САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА»

© Виктор Владимирович Смирнов, Анна Борисовна Шаповалова, Владимир Станиславович Василенко, Екатерина Борисовна Карповская, Валерия Вадимовна Федосеева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская ул., д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0253-4132 SPIN: 3227-8432

Для цитирования: Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Василенко В.С., Карповская Е.Б., Федосеева В.В. Роль агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида и метформина в коррекции андрогенного дефицита у пациентов с триадой «ожирение — инсулинорезистентность — сахарный диабет 2-го типа». Медицина: теория и практика. 2025;10(1):49–57. DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2025.71.17.005

Поступила: 10.09.2024 ***Одобрена: 02.12.2024*** ***Принята к печати: 14.02.2025***

РЕЗЮМЕ. Ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа и ассоциированный с ними андрогенный дефицит (АДф) являются на сегодня важнейшей медико-социальной проблемой по нескольким причинам, включающим их широкое распространение, серьезные последствия для здоровья и значительные экономические затраты на их лечение и профилактику. АДф, часто связанный с ожирением и СД, становится все более распространенным нарушением, особенно у мужчин старше 40 лет. Наиболее эффективными препаратами для лечения ожирения и СД являются агонисты глюкагоноподобного пептида (аГПП-1) и метформин. Однако эти препараты могут оказывать разное влияние на уровень тестостерона у мужчин. Имеющиеся немногочисленные литературные сведения достаточно противоречивы. В статье приведены данные собственного исследования влияния терапии метформином и семаглутидом у пациентов мужского пола с ожирением, СД и АДф на уровень тестостерона в динамике. Полученные данные убедительно демонстрируют более выраженную эффективность семаглутида в снижении массы тела, стабилизации гликемии и повышении уровня тестостерона в динамике через три и шесть месяцев после начала лечения, что имеет большое практическое значение. Терапия метформином также оказалась достаточно эффективной в повышении уровня тестостерона в шестому месяцу лечения. Однако повышение уровня тестостерона было отсроченным и менее выраженным, чем на фоне терапии семаглутидом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, вторичный андрогенный дефицит, аГПП-1, метформин, гликозилированный гемоглобин, тестостерон

THE ROLE OF THE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONIST SEMAGLUTIDE AND METFORMIN IN THE CORRECTION OF ANDROGEN DEFICIENCY IN PATIENTS WITH THE TRIAD “OBESITY — INSULIN RESISTANCE — TYPE 2 DIABETES MELLITUS”

© Victor V. Smirnov, Anna B. Shapovalova, Vladimir S. Vasilenko, Ekaterina B. Karpovskaya, Valeria V. Fedoseeva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Victor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course in endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0253-4132 SPIN 3227-8432

For citation: Smirnov VV, Shapovalova AB, Vasilenko VS, Karpovskaya EB, Fedoseeva VV. The role of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide and metformin in the correction of androgen deficiency in patients with the triad "obesity — insulin resistance — type 2 diabetes mellitus". Medicine: Theory and Practice. 2025;10(1):49–57. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2025.71.17.005

Received: 10.09.2024 ***Revised: 02.12.2024*** ***Accepted: 14.02.2025***

ABSTRACT. Obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), and their associated androgen deficiency (AD) are currently the most important medical and social problem for several reasons, including their widespread occurrence, serious health consequences, and significant economic costs for their treatment and prevention. AD, often associated with obesity and DM, is becoming an increasingly common disorder, especially in men over 40 years of age. The most effective drugs for the treatment of obesity and diabetes are glucagon-like peptide agonists (aGPP-1) and metformin. However, these drugs can have different effects on testosterone levels in men. The few available literature data are quite contradictory. The article presents data from our own study of the effect of metformin and semaglutide therapy in obese male patients with DM and AD on testosterone levels in dynamics. The data obtained convincingly demonstrate the more pronounced effectiveness of semaglutide in reducing body weight, stabilizing glycemia, and increasing testosterone levels in dynamics three and six months after the start of treatment, which is of great practical importance. Metformin therapy also proved to be quite effective in increasing testosterone levels by the sixth month of treatment. However, the increase in testosterone levels was delayed and less pronounced than during semaglutide therapy.

KEYWORDS: obesity, type 2 diabetes mellitus, secondary androgen deficiency, aGPP-1, metformin, glycosylated hemoglobin, testosterone

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и ассоциированный с ним сахарный диабет (СД) 2-го типа могут приводить к развитию вторичного андрогенного дефицита (АДф). К основным причинам вторичного АДф относится развитие абдоминального ожирения, что приводит к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия, в свою очередь, подавляет выработку глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в печени. Пониженный уровень ГСПС ассоциирован с низким уровнем общего и свободного тестостерона в крови и в настоящее время рассматривается как маркер АДф у мужчин. Развитие ожирения активирует фермент ароматазу, что способствует повышению конверсии тестостерона в эстрадиол. Повышенное содержание эстрадиола также способствует снижению уровня ГСПС. Развитие АДф, в свою очередь, приводит к нарастанию нарушения углеводного обмена. Многими авторами успешно изучались вопросы, связанные, с развитием ожирения, инсулинорезистентности и СД 2-го типа у мужчин с ранее существующим АДф, что подтверждает их тесную патогенетическую взаимосвязь, а также роль АДф в повышении риска сердечно-сосудистых событий [1].

Известно также, что повышение уровня эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи может подавлять выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ), что приводит к снижению стимуляции клеток Лейдига и снижению продукции тестостерона [2]. Развитие ожирения сопряжено с хроническим воспалением и оксидативным стрессом, что также ведет к повреждению клеток Лейдига [3, 4]. Прогрессирование СД 2-го типа на фоне ожирения приводит к сосудистым осложнениям и повреждению микроциркуляторного русла, что способствует нарушению кровоснабжения тестикул. АДф на фоне ожирения, в свою очередь, способствует к ряду метаболических нарушений [5]. Эти изменения повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа, остеопороза, развития депрессии и другой патологии, приводящей к снижению качества жизни и росту общей смертности [6–8].

Терапия ожирения включает различные подходы, в том числе модификацию образа жизни (назначение редукционной диеты и физической активности), психологическую поддержку, назначение фармакотерапии и, в ряде случаев, использование методов бариатрической хирургии. Среди препаратов, разрешенных для лечения ожирения на территории России, наиболее

эффективными являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) (лираглутид и семаглутид), комбинированный агонист ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) (Тирзепатид), а также метформин. Эти препараты способствуют снижению массы тела и инсулинорезистентности, что ожидаемо должно приводить к увеличению уровня тестостерона [9–12].

Тем не менее некоторые механизмы влияния этих препаратов на уровень андрогенов в настоящее время изучены недостаточно, многие сведения противоречивы. Так, избранные публикации, напротив, даже указывают на негативное влияние метформина в отношении уровня тестостерона. В теоретической модели как метформин, так и аГПП-1 снижают уровень инсулина [13, 14]. Имеются также данные, что метформин может повышать уровень ГСПС, приводя к снижению уровня свободного тестостерона при неизменном общем его уровне. Однако этот эффект не является выраженным и стойким. Возможной причиной снижения уровня тестостерона у мужчин, получающих терапию метформином, является нарастание уровня лактата вследствие повышения анаэробного метаболизма глюкозы. Длительное повышение уровня лактата может способствовать повышению уровня пролактина, который, в свою очередь, может ингибировать продукцию тестостерона клетками Лейдига [16, 17].

Существуют также исследования, в которых показана эффективность метформина в больших дозах (2500–3000 мг в сутки) у мужчин с СД и гиперпролактинемией, как в снижении инсулинорезистентности и надежном контроле СД, так и в снижении уровня пролактина именно при низком уровне тестостерона. При этом также отмечалось повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и снижение уровней общего и свободного тестостерона [17].

Таким образом, данная проблема представляет большой интерес и требует изучения для разработки новых практических подходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние терапии семаглутидом и метформином на уровень тестостерона в динамике у мужчин с ожирением и СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы две группы пациентов мужского пола в возрасте от 40 до 50 лет, страдающих ожирением II и III степени (ВОЗ) (индекс массы тела (ИМТ) 35–40 кг/м^2) и длительностью СД 2-го типа с момента выявления менее 5 лет, поддерживающих целевой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) <7,0%.

1-ю группу (n=31) составили пациенты с СД 2-го типа и ожирением, получавшие терапию семаглутидом подкожно в дозе 1 мг в неделю (средний возраст — 46,1±3,7 года, средний ИМТ — 37,3±2,6 кг/м^2).

2-ю группу (n=27) составили пациенты с СД 2-го типа и ожирением, получавшие терапию метформином в дозе 3000 мг в сутки (средний возраст — 45,7±2,9 года, средний ИМТ — 36,9±3,0 кг/м^2).

Пациенты обеих групп имели снижение уровня тестостерона ниже 12 нмоль/л, что соответствует критериям вторичного АДф, по определению ISSAM (International Society of Aging Male) [4].

В исследование не включались пациенты с гипотиреозом, хронической болезнью почек (ХБП) от стадии С3а и выше, хроническими заболеваниями печени, первичным гипогонадизмом, гиперкортицизмом, другими формами СД, а также злоупотребляющие алкоголем.

Проводился анализ историй болезни и амбулаторных карт, анамнестических данных, оценка результатов комплексного клинического обследования. Оценивались средние уровни содержания общего и свободного тестостерона, ГСПС, ЛГ, пролактина, лактата и HbA1c. Выполнена оценка ИМТ, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Исследование указанных параметров проводилось на старте терапии, а также повторно через три и шесть месяцев от начала лечения. Исследование проводилось на базе медицинских центров Санкт-Петербурга. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов обеих групп средние уровни HbA1c, ИМТ, HOMA-IR на старте исследования были статистически сопоставимы и составили 6,71±0,5 и 6,83±0,21%, 37,3±2,6 и 36,9±3,0 кг/м^2, 3,1±0,26 и 2,99±0,31 соответственно при p >0,05. На фоне терапии семаглутидом и метформином эти показатели снизились через три месяца до 6,1±0,2 и 6,43±0,36%, 33,3±2,4 и 34,9±3,0 кг/м^2, 2,70±0,14 и 2,74±0,25 соответственно. На финальном этапе исследования эти показатели достигли следующих значений: 5,3±0,31 и 6,0±0,43%; 31,3±1,9 и

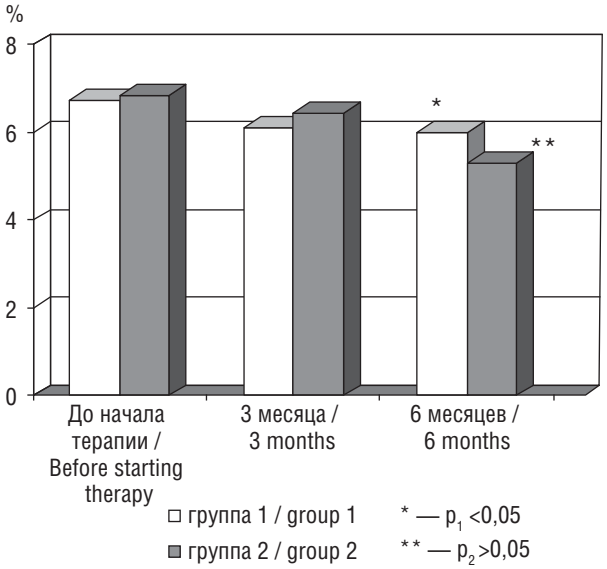

Рис. 1. Динамика уровней гликозилированного гемоглобина в исследуемых группах (%)

Fig. 1. Dynamics of glycosylated hemoglobin levels in the study groups (%)

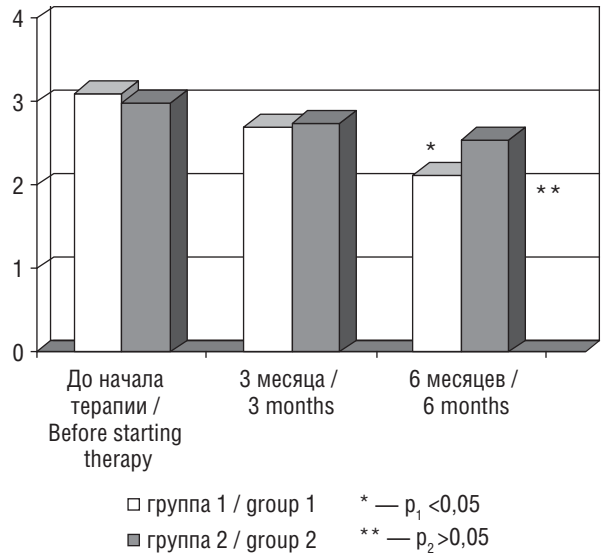

Рис. 2. Динамика уровней индекса инсулинорезистентности HOMA-IR в исследуемых группах

Fig. 2. Dynamics of levels of the HOMA-IR insulin resistance index in the study groups

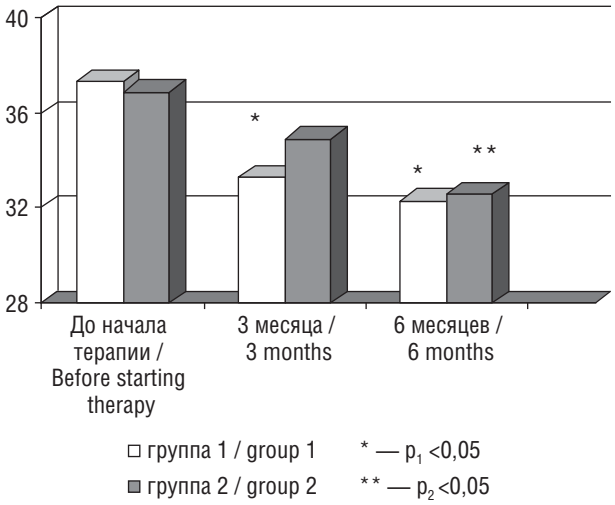

Рис. 3. Динамика уровней индекса массы тела в исследуемых группах (кг/м^2)

Fig. 3. Dynamics of body mass index levels in the study groups (kg/m^2)

32,6±2,1 кг/м^2, 2,12±0,27 и 2,54±0,31 соответственно (рис. 1–3).

Результаты проведенного исследования показали, что в 1-й группе на фоне терапии семаглутидом в динамике через шесть месяцев отмечается достоверное снижение уровня HbA1c и HOMA-IR. Более выраженное снижение ИМТ наблюдается в 1-й группе по сравнению со 2-й уже через три месяца. При этом в 1-й группе показатели ИМТ до начала терапии и через три месяца достоверно различаются ($p < 0,05$).

Средние уровни общего тестостерона у пациентов обеих групп исходно были одинаково низкими и соответствовали критериям вторичного АДф (ISSAM): 8,43±3,9 и 7,77±2,87 нмоль/л соответственно ($p_{1-2} > 0,05$). Сопоставимыми в группах также были уровни ГСПС: 54,23±6,87 и 45,76±7,87 нмоль/л соответственно при $p_{1-2} > 0,05$.

У пациентов 1-й группы на фоне снижения массы тела наблюдалось достоверное повышение уровня общего тестостерона через три и шесть месяцев по сравнению с исходным уровнем до значений 13,7±4,1 и 17,2±5,1 нмоль/л ($p < 0,05$). Между значениями через три и шесть месяцев в 1-й группе достоверных различий нет ($p > 0,05$). У пациентов 2-й группы уровень общего тестостерона через три месяца, напротив, снизился до 6,2±3,1 нмоль/л, затем к шестому месяцу вдвое повысился до 13,6±4,1 нмоль/л ($p < 0,01$), оставаясь к этому сроку достоверно ниже по сравнению с уровнем в первой группе ($p_{1-2} < 0,05$) (рис. 4).

При этом уровень свободного тестостерона в 1-й группе также достоверно возрос в динамике через три и шесть месяцев от исходного 5,9±4,87 до уровней 11,7±3,2 и 16,3±4,7 пг/мл соответственно ($p < 0,01$). Во 2-й группе динамика показателя в целом совпадала с динамикой уровня общего тестостерона: при исходном значении показателя 6,3±1,87 пг/мл через три месяца его уровень снизился до 4,2±2,6 пг/мл

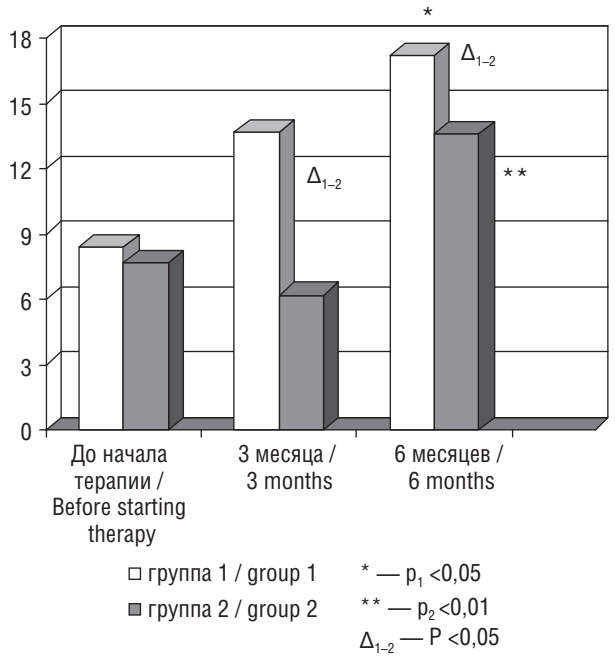

Рис. 4. Динамика уровня общего тестостерона у пациентов обеих групп

Fig. 4. Dynamics of total testosterone levels in patients of both groups

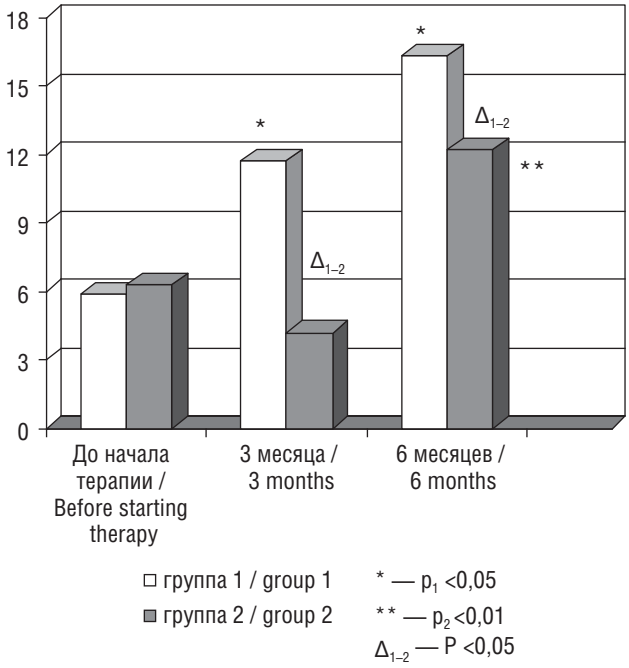

Рис. 5. Динамика уровня свободного тестостерона у пациентов обеих групп (пг/мл)

Fig. 5. Dynamics of free testosterone levels in patients of both groups (pg/ml)

и через шесть месяцев вырос втрое до 12,2± ±2,2 пг/мл (p <0,01) (рис. 5).

Уровень ГСПС оставался в целом относительно стабильным в обеих группах, не выходя за пределы диапазона 45–60 нмоль/л (рис. 6).

Были проанализированы уровни лактата, пролактина и ЛГ в динамике у пациентов обеих групп. Результаты приведены в таблице 1.

Во 2-й группе пациентов в динамике отмечалось повышение уровня лактата по сравнению с 1-й группой (p <0,01), при этом его содержание в крови оставалось в пределах нормальных значений. Нарастание содержания лактата во 2-й группе сопровождалось более высокими уровнями пролактина и ЛГ в динамике, чем в 1-й группе. Однако достоверно в группах различались в динамике через три и шесть месяцев только показатели пролактина (p <0,05 и p <0,01 соответственно). В 1-й группе уровни лактата и пролактина были стабильными. В этой группе отмечена также тенденция к снижению уровня ЛГ, что может быть связано с улучшением функции клеток Лейдига на фоне лечения семаглутидом.

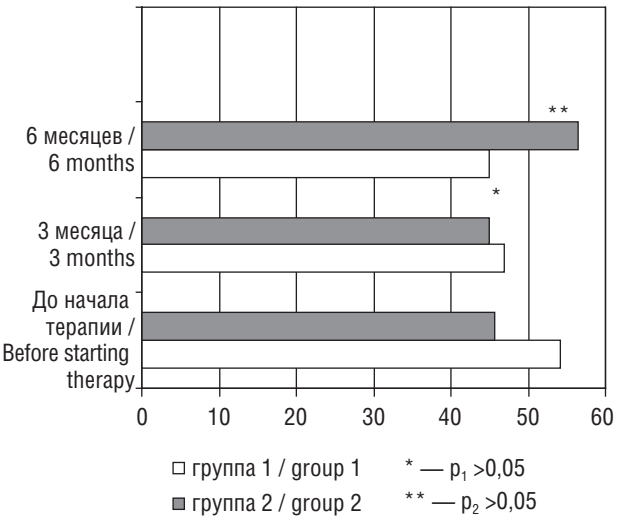

Рис. 6. Динамика уровня глобулина, связывающего половые стероиды, у пациентов обеих групп (нмоль/л)

Fig. 6. Dynamics Sex Steroid Binding Globulin levels in patients of both groups (nmol/l)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные достаточно наглядно демонстрируют положительное влияние терапии аГПП-1 и метформином на уровни общего и свободного тестостерона, а также позволяют рассмотреть возможную роль содержания лактата и пролактина в регуляции их уровней в динамике. О тесной связи повышенной массы тела и снижения уровня тестостерона, а также

Таблица 1

Динамика уровней лактата, пролактина и лютеинизирующего гормона у пациентов на фоне терапии семаглутидом и метформином

Table 1

Changes in the levels of lactate, prolactin and luteinizing hormone in patients using semaglutide and metformin therapy

Показатель / Index	Группы обследуемых / Groups of subjects	До начала терапии (исследование 1) / Before treatment (study 1)	3 месяца (исследование 2) / In 3 months (study 2)	6 месяцев (исследование 3) / In 6 months (study 3)	P
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/l	Группа 1 / Group 1	1,12±0,22	0,94±0,31	1,1±0,21	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
	Группа 2 / Group 2	1,31±0,16	1,9±0,51	2,2±0,67	**p_{1-2}<0,05** p_{2-3}>0,05 **p_{1-3}<0,01**
p_{1-2}		p >0,05	p **<0,01**	p **<0,01**	
Пролактин, мЕД/л / Prolactine, mIU/l	Группа 1 / Group 1	202,7±42,6	222,7±33,1	178,2±39,4	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
	Группа 2 / Group 2	216,9±31,9	358,6±51,2	300,6±44,2	**p_{1-2}<0,01** p_{2-3}>0,05 **p_{1-3}<0,05**
p_{1-2}		p >0,05	**p <0,05**	**p <0,01**	
ЛГ, МЕ/л / Luteinising hormone, IU/l	Группа 1 / Group 1	7,3±2,1	6,8±2,1	5,9±3,3	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
	Группа 2 / Group 2	6,99±3,3	9.29±4,3	8,43±5,3	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
p_{I-II}		p >0,05	p >0,05	p >0,05	

о негативном влиянии АДф на многие метаболические показатели, кардиоваскулярный риск и прогноз известно давно [18, 20]. Положительное влияние снижения веса на уровень тестостерона соответствует данным многочисленных исследований. Ведущим фактором повышения уровня тестостерона является надежное снижение массы тела и инсулинорезистентности [11, 12, 19, 20]. Наиболее важным наблюдением является более выраженное и стабильное влияние аГПП-1 на уровень тестостерона по сравнению с метформином. Терапия метформином сопровождалась нарастанием показателей общего и свободного тестостерона лишь к шестому месяцу. При этом к третьему месяцу применения метформина отмечено снижение содержания тестостерона, что находит подтверждение в современных источниках. Установлено, что этот эффект не зависит от уровня глюкозы в крови, и наиболее вероятно прямое влияние метформина на секреторную способность клеток Лейдига. Однако однозначного объяснения механизма снижения уровня тестостерона на фоне терапии метформином пока нет [21]. Многими исследователями обозначена проблема необходимости изучения влияния метформина на мужскую репродуктивную систему в связи с его возможным токсическим воздействием [22].

Что касается повышения уровня тестостерона на фоне терапии аГПП-1, полученные данные соответствуют ранее опубликованным результатам крупных исследований, посвященных изучению влияния аГПП-1 на мужскую фертильность. В частности, на фоне применения аГПП-1 лираглутида и снижения массы тела подтверждается повышение уровня тестостерона и показателей сперматогенеза [23, 24]. Тем не менее исследования по этой проблеме немногочисленны.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы.

1. Семаглутид и метформин показали достаточную эффективность в коррекции ожирения и инсулинорезистентности. При этом на фоне терапии семаглутидом отмечено в большей степени снижение ИМТ, уровней гликозилированного гемоглобина и HOMA-IR.

2. На фоне терапии семаглутидом отмечается более выраженная динамика повышения тестостерона, что позволяет рассматривать аГПП-1 в качестве предпочтительного подхода к лечению ожирения у мужчин по сравнению с метформином.

С учетом большого практического значения, немногочисленных и противоречивых сведений в источниках литературы, отсутствия общепринятых рекомендаций данная проблема требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мкртумян А.М., Егшатян Л.В., Шишкова Ю.А. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(12):56–66. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-12-56-66.
2. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С., Канавец Н.С., Иванов С.Н., Мочалов П.А. Роль тестостерона в профилактике остеопороза у мужчин в период андропаузы. International journal of medicine and psychology. 2024;7(1):111–119.
3. Бабенко А.Ю., Федоров А.В., Матвеев Г.А., Алексеенко. Т.И. Взаимосвязь экспрессии генов в жировой ткани с уровнем в циркуляции адипокинов, инкретинов и некоторых биомаркеров при ожирении. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020;56(7):535.
4. Скуридина Д.В., Демидова Т.Ю. Обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению позднего андрогенного дефицита у мужчин. Терапия. 2022;8:74–85.
5. Рыжков А.И., Соколова С.Ю., Шорманов И.С. Физиологическая роль и клиническое значение глобулина, связывающего половые гормоны, у мужчин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(2):45–51. DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-2-45-51.
6. Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Б., Аметов А.С. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем и ранними нарушениями углеводного обмена. Эндокринология, Новости, Мнения, Обучение. 2020;9,2(31):40–48.
7. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Матвеева Н.Н., Василенко В.С., Семенова Ю.Б., Иванов В.С., Рюсти К.Р., Ассан Ф. Влияние заместительной терапии препаратами тестостерона на профилактику остеопороза у пациентов в андропаузе. Медицина: теория и практика. 2024;9(1):25–33.
8. Шаповалова А.Б., Смирнов В.В., Титова Д.О. Место агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 в медикаментозной терапии ожирения на современном этапе. Медицина: теория и практика. 2024;9(2):40–50.
9. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б., Матвеева Н.Н., Ивано В.С., Иванов С.Н., Худфкова Н.В. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменок с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2022;7(2):23–28.
10. Мкртумян А.М., Ешгатян Л.В. Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины. Медицинский совет. 2023;17(6):264–273.
11. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019;22(1): 70–78.
12. Derkach K.V., Bakhtyukov A.A., Bayunova L.V. et al. Normalization of Testicular Steroidogenesis in Male Rats With Type 2 Diabetes Mellitus Under Conditions of Metformin Therapy. Dokl. Biol. Sci. 2020;1:110–3.

13. Bensingnor M.O., Wolf M., Rudser K.D. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist prescribing patterns in adolescents with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;24(7):1380–1384.
14. Fernández-García J.C., Barrios-Rodríguez R., Asenjo-Plaza M, Ramos-Molina B., Molina-Vega M., Guzmán-Guzmán A., Moreno-León L., Yubero-Serrano E.M., Rius-Díaz F., Valdés S., Martínez-González M.Á., Jiménez-Moleón J.J., Tinahones F.J. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: A double-blind, parallel-group, randomized controlled trial. Metabolism. 2022;136:155290. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155290.
15. 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. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:813067.
16. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина. Андрология и генитальная хирургия. 2023;3:33–41.
17. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. Endogenous testosterone determines metformin action on prolactin levels in hyperprolactinaemic men: A pilot study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126(2):110–115. DOI: 10.1111/bcpt.13307.
18. Zumoff B., Strain G.W., Miller L.K., Rosner W., Senie R., Seres D.S. et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:929–31. DOI: 10.1210/jcem-71-4-929.
19. Contreras P.H., Serrano F.G., Salgado A.M. and Vigil P. Insulin Sensitivity and Testicular Function in a Cohort of Adult Males Suspected of Being Insulin-Resistant. Front. Med. 2018;5:190. DOI: 10.3389/fmed.2018.00190.
20. Xu J. and Li Y-C. Negative correlation between cardiometabolic index and testosterone in male adults. Front. Endocrinol. 2024;15:1447230. DOI: 10.3389/fendo.2024.1447230.
21. Cai T., Hu Y., Ding B., Yan R., Liu B., Cai L., Jing T., Jiang L., Xie X., Wang Y., Wang H., Zhou Y., He K., Xu L., Chen L., Cheng C. and Ma J. Effect of Metformin on Testosterone Levels in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. Front. Endocrinol. 2021;12:813067. DOI: 10.3389/fendo.2021.813067.
22. Tavlo M., Skakkebæk N.E., Mathiesen E.R., Kristensen D.M., Kjær K.H., Andersson A-M. and Lindahl-Jacobsen R. Hypothesis: Metformin is a potential reproductive toxicant. Front. Endocrinol. 2022;13:1000872. DOI: 10.3389/fendo.2022.1000872.
23. Andersen E., Juhl Ch.R., Kjøller E.T., Lundgren J.R., Janus Ch., Dehestani Ya., Saupstad M., Ingerslev L.R., Duun O.M., Jensen S.B.K., Holst J.J., Stallknecht B.M., Madsbad S., Torekov S.S., Barrès R., Sperm count is increased by diet-induced weight loss and maintained by exercise or GLP-1 analogue treatment: a randomized controlled trial. Human Reproduction. 2022;37(7):1414–1422. DOI: 10.1093/humrep/deac096.
24. Fathy M.A., Alsemeh A.E., Habib M.A., Abdel-nour H.M., Hendawy D.M., Eltaweel A.M., Abdelkhalek A., Ahmed M.M., Desouky M.K., Hua J., Fericean L.M., Banatean-Dunea I., Arisha A.H. and Khamis T. Liraglutide ameliorates diabetic-induced testicular dysfunction in male rats: role of GLP-1/Kiss1/GnRH and TGF-β/Smad signaling pathways. Front. Pharmacol. 2023;14:1224985. DOI: 10.3389/fphar.2023.1224985.

REFERENCES

1. Mkrtumyan A.M., Egshatyan L.V., Shishkova Yu.A. The influence of androgen deficiency on the state of carbohydrate metabolism in men. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020;16(12):56–66. (In Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-12-56-66.
2. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Ivanov V.S., Kanavets N.S., Ivanov S.N., Mochalov P.A. The role of testosterone in the prevention of osteoporosis in men during andropause. International journal of medicine and psychology. 2024;7(1):111–119. (In Russian).
3. Babenko A.Yu., Fedorov A.V., Matveev G.A., Alekseenko. T.I. Relationship between gene expression in adipose tissue and circulating levels of adipokines, incretins, and some biomarkers in obesity. Zhurnal evolyucionnoj biohimii i fiziologii. 2020;56(7):535. (In Russian).
4. Skuridina D.V., Demidova T.Yu. Review of international recommendations for the diagnosis and treatment of late androgen deficiency in men. Terapiya. 2022;8:74–85. (In Russian).
5. Ryzhkov AI, Sokolova S.Yu., Shormanov IS. Physiological role and clinical significance of sex hormone-binding globulin in men. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2024;17(2):45–51. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-2-45-51.
6. P'yanyh O.P., Gusenbekova D.B., Ametov A.S. Benefits of long-term management of metabolic health and early carbohydrate metabolism disorders. Endokrinologiya, Novosti, Mneniya, Obuchenie. 2020;9,2(31):40–48. (In Russian).
7. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Matveeva N.N., Vasilenko V.S., Semenova Yu.B., Ivanov V.S., Rusti K.R., Assan F. Effect of testosterone replacement therapy on the prevention of osteoporosis in andropause patients. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(1):25–33. (In Russian).
8. Shapovalova A.B., Smirnov V.V., Titova D.O. The place of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in drug therapy of obesity at the present stage. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(2):40–50.
9. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya E.B., Matveeva N.N., Ivano V.S., Ivanov S.N., Khudfkova N.V. Actual issues of complex therapy of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in fe-

male athletes with polycystic ovary syndrome. Medicine: Theory and Practice. 2022;7(2):23–28. (In Russian).
10. Mkrtumyan A.M., Eshgatyan L.V. Efficiency of semaglutide in light of evidence-based medicine. Medicinskij sovet. 2023;17(6):264–273. (In Russian).
11. Cygankova O.V., Veretyuk V.V., Ametov A.S. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. Saharnyj diabet. 2019;22(1):70–78.
12. Derkach K.V., Bakhtyukov A.A., Bayunova L.V. et al. Normalization of Testicular Steroidogenesis in Male Rats With Type 2 Diabetes Mellitus Under Conditions of Metformin Therapy. Dokl. Biol. Sci. 2020;1:110–113.
13. Bensingnor M.O., Wolf M., Rudser K.D. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist prescribing patterns in adolescents with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;24(7):1380–1384.
14. Fernández-García J.C., Barrios-Rodríguez R., Asenjo-Plaza M, Ramos-Molina B., Molina-Vega M., Guzmán-Guzmán A., Moreno-León L., Yubero-Serrano E.M., Rius-Díaz F., Valdés S., Martínez-González M.Á., Jiménez-Moleón J.J., Tinahones F.J. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: A double-blind, parallel-group, randomized controlled trial. Metabolism. 2022;136:155290. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155290.
15. 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. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:813067.
16. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Andrological aspects of prolactin secretion disorders. Andrologiya i genital'naya hirurgiya. 2023;3:33–41. (In Russian).
17. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. Endogenous testosterone determines metformin action on prolactin levels in hyperprolactinaemic men: A pilot study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126(2):110–115. DOI: 10.1111/bcpt.13307.
18. Zumoff B., Strain G.W., Miller L.K., Rosner W., Senie R., Seres D.S. et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:929–31. DOI: 10.1210/jcem-71-4-929.
19. Contreras P.H., Serrano F.G., Salgado A.M. and Vigil P. Insulin Sensitivity and Testicular Function in a Cohort of Adult Males Suspected of Being Insulin-Resistant. Front. Med. 2018;5:190. DOI: 10.3389/fmed.2018.00190.
20. Xu J. and Li Y-C. Negative correlation between cardiometabolic index and testosterone in male adults. Front. Endocrinol. 2024;15:1447230. DOI: 10.3389/fendo.2024.1447230.
21. Cai T., Hu Y., Ding B., Yan R., Liu B., Cai L., Jing T., Jiang L., Xie X., Wang Y., Wang H., Zhou Y., He K., Xu L., Chen L., Cheng C. and Ma J. Effect of Metformin on Testosterone Levels in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. Front. Endocrinol. 2021;12:813067. DOI: 10.3389/fendo.2021.813067.
22. Tavlo M., Skakkebæk N.E., Mathiesen E.R., Kristensen D.M., Kjær K.H., Andersson A-M. and Lindahl-Jacobsen R. Hypothesis: Metformin is a potential reproductive toxicant. Front. Endocrinol. 2022;13:1000872. DOI: 10.3389/fendo.2022.1000872.
23. Andersen E., Juhl Ch.R., Kjøller E.T., Lundgren J.R., Janus Ch., Dehestani Ya., Saupstad M., Ingerslev L.R., Duun O.M., Jensen S.B.K., Holst J.J., Stallknecht B.M., Madsbad S., Torekov S.S., Barrès R., Sperm count is increased by diet-induced weight loss and maintained by exercise or GLP-1 analogue treatment: a randomized controlled trial. Human Reproduction. 2022;37(7):1414–1422. DOI: 10.1093/humrep/deac096.
24. Fathy M.A., Alsemeh A.E., Habib M.A., Abdel-nour H.M., Hendawy D.M., Eltaweel A.M., Abdelkhalek A., Ahmed M.M., Desouky M.K., Hua J., Fericean L.M., Banatean-Dunea I., Arisha A.H. and Khamis T. Liraglutide ameliorates diabetic-induced testicular dysfunction in male rats: role of GLP-1/Kiss1/GnRH and TGF-β/Smad signaling pathways. Front. Pharmacol. 2023;14:1224985. DOI: 10.3389/fphar.2023.1224985.