

*Ковальков А.В.,*

*студент*

*5 курс, факультет «Лечебное дело»*

*РНИМУ им. Пирогова*

*Россия, г. Москва*

*Морозова В.Н.,*

*студент*

*5 курс, факультет «Лечебное дело»*

*РНИМУ им. Пирогова*

*Россия, г. Москва*

## **ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

***Аннотация:** Низкий уровень тестостерона часто наблюдается у мужчин с ожирением и резистентностью к инсулину. Доступные в настоящее время варианты лечения (заместительная терапия тестостероном или изменение образа жизни) сопряжены с возможными рисками или недостаточны. Поскольку низкий уровень тестостерона тесно связан ожирением и диабетом 2 типа, методы лечения этих состояний могут привести к повышению уровня тестостерона.*

***Ключевые слова:** противодиабетические средства, сахароснижающие средства, функциональный гипогонадизм, аналоги рецептора GLP1, гипогонадизм, ожирение*

***Annotation:** Low testosterone levels are frequently present in men with obesity and insulin resistance. Currently available treatment options (testosterone replacement therapy or lifestyle changes) hold possible risks or are insufficient. Since low testosterone levels are closely related to obesity and type 2 diabetes,*

*treatment modalities for these conditions could result into improvement of testosterone levels.*

**Key words:** *antidiabetic agents, antihyperglycemic agents, functional hypogonadism, GLP1 receptor analogues, hypogonadism, obesity*

## **Введение**

Функциональный гипогонадизм (также называемый поздним гипогонадизмом) определяется как наличие низкого нормального или низкого уровня тестостерона в сыворотке крови при наличии клинических симптомов или признаков гипогонадизма при отсутствии внутренней структурной патологии гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси (ГГТ). Ось ГГТ остается неповрежденной, в то время как повышение уровня гонадотропина отсутствует из-за функционального подавления оси ГГТ. Это заболевание в основном наблюдается у мужчин с ожирением и сопутствующими заболеваниями (например, метаболическим синдромом, диабетом 2 типа) или при использовании определенных лекарств (например, опиоидов или глюкокортикоидов). Оценки распространенности варьируются от 2,1% до 12,3%, в зависимости от определения, и существует 8-к 13-кратному увеличению распространенности у мужчин с ожирением или сопутствующими заболеваниями. [1] Кроме того, увеличение веса в общей популяции явно приводит к снижению общего и свободного тестостерона и, следовательно, к усилению сексуальных симптомов. Вопрос о том, как следует лечить мужчин с функциональным гипогонадизмом, остается предметом дискуссий. Лечение заместительной терапией тестостероном страдает от отсутствия убедительных данных об эффективности и сопряжено с возможными рисками. Например, риск эритроцитоза присутствует, но, по-видимому, зависит от используемого состава тестостерона. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, венозной тромбозной эмболии или проблем, связанных с простатой, кажется, не выше при использовании заместительной терапии

тестостероном при лечении мужчин с гипогонадозом, но хорошо проведенные исследования и определенные доказательства в настоящее время все еще отсутствуют. Кроме того, лечение тестостероном ухудшает фертильность из-за вмешательства в сперматогенез. Более того, низкий уровень тестостерона, вторичный по отношению к ожирению, потенциально обратим. В недавнем руководстве Европейской академии андрологии говорится, что поэтому мужчинам с избыточным весом и ожирением рекомендуется изменить образ жизни, включая физическую активность и снижение веса. [2] Эта рекомендация подтверждается метаанализом, оценивающим 24 исследования, действительно ли потеря веса, достигнутая с помощью низкокалорийной диеты или бариатрической хирургии, привела к значительному увеличению общего тестостерона в плазме, расчетного свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны и гонадотропинов. Повышение уровня тестостерона в плазме было более выраженным у субъектов с более высоким индексом массы тела (ИМТ) при поступлении. Кроме того, большее снижение ИМТ было связано с более высоким повышением уровня тестостерона. Это отражается на эффектах различных методов снижения веса: изменения образа жизни приводят к средней потере веса на  $9,8 \pm 4,5\%$  и умеренному увеличению уровня тестостерона в плазме (средняя разница  $82,8$  нг / дл), в то время как бариатрическая хирургия привела к более высокой средней потере веса ( $32 \pm 5,4\%$ ) и повышению уровня тестостерона в плазме (средняя разница  $251,8$  нг / дл). Тем не менее, как вмешательства в образ жизни, так и бариатрическая хирургия имеют свои ограничения. Достижение и поддержание снижения массы тела с помощью вмешательств в образ жизни часто сталкивается с трудностями из-за несоблюдения, неспособности в долгосрочной перспективе и высоких показателей отсева. С другой стороны, бариатрическая хирургия чаще приводит к быстрому снижению массы тела, но создает риск острых и долгосрочных осложнений (хирургические осложнения, остеопороз, дефицит витаминов). [3] Кроме того, потеря веса,

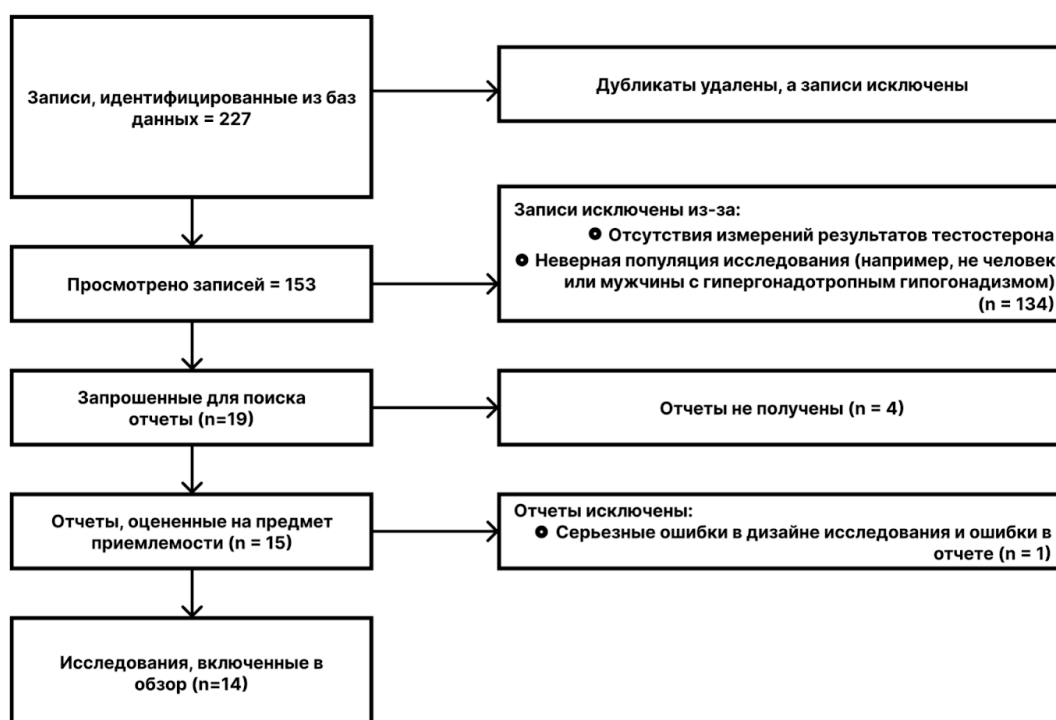
вызванная стандартным препаратом против ожирения, является умеренной, например, орлистатом, который показал среднюю потерю веса на 3,1 кг (ДИ: от -3,8 до -2,4 кг). Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило прием семаглутида в высоких дозах (2,4 мг один раз в неделю), аналога рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1-RA) для лечения ожирения, при этом средняя потеря веса составляет от 9,6% до 17,4%. Из-за связи между метаболическими нарушениями (ожирением, метаболическим синдромом), сахарным диабетом 2 типа и функциональным гипогонадизмом, лечение этими и новыми перспективными противодиабетическими средствами может гипотетически обеспечить преимущества для мужчин при лечении функционального гипогонадизма. Тем не менее, данных о влиянии антигипергликемических средств на гипогонадизм мало.

Целью этого систематического обзора является обобщение имеющихся данных о влиянии лечения сахарного диабета на уровни тестостерона и признаки и симптомы, связанные с дефицитом андрогенов.

### **Материалы и методы**

Мы провели поиск литературы на основе рекомендаций PRISMA, используя PubMed и один из следующих поисковых запросов: “гипогонадизм”, “тестостерон”, “дефицит тестостерона”, “функциональный гипогонадизм” и различные классы лекарств. Для ограничения результатов испытуемыми мужского пола и исследованиями, опубликованными с 2000 года по настоящее время, использовался фильтр. Для включения были допущены исследования с наблюдательным и экспериментальным моделями на людях, в которых оценивалось влияние противодиабетических препаратов на гонадотропины и тестостерон. Были исключены исследования, в которых сообщалось только о однократном приеме лекарств или только о женщинах или только о мужчинах с гипергонадотропным гипогонадизмом. На рисунке 1

показан процесс включения. Одно исследование было исключено из-за серьезных ошибок в дизайне и ошибок в представлении результатов исследования. Для обеспечения единообразия в описании результатов мы решили представить общий тестостерон и свободный тестостерон в нг / дл. Когда результаты были представлены в нмоль / л, для расчета концентрации в нг / дл использовался коэффициент пересчета 28,842.



*Рисунок 1. Блок-схема включенных исследований*

## Полученные результаты

### 1. Лекарства, связанные с увеличением веса или нейтральным влиянием на вес:

#### 1.1. Препараты сульфонилмочевины:

Препараты сульфонилмочевины (СМ) обычно назначаются людям с сахарным диабетом 2 типа. Они стимулируют высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы путем связывания с рецепторами СМ, тесно связанными с АТФ-чувствительными К-каналами. Кроме того, они снижают клиренс печеночного инсулина и секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы. К сожалению, у людей, получающих СМ, может наблюдаться увеличение веса. Следовательно, можно ожидать негативного влияния на функциональный гипогонадизм. Тем не менее, сообщалось, что гликлазид (СМ) способствует синтезу тестостерона путем увеличения предшественника дуга биосинтеза тестостерона до ингибирования про-11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1. Этот эффект не наблюдался при применении глипизида или толбутамида.[4]

Пилотное исследование с участием 15 мужчин среднего возраста с сахарным диабетом 2 типа, получавших глимеприд в течение 16 недель, показало значительное увеличение общего тестостерона ( $68,6 \pm 39,8$  против  $103,5 \pm 35,8$  нг / дл) без влияния на ГСПГ. После 16 недель лечения наблюдалось значительное снижение уровня HbA1c и отсутствие разницы в весе. Следует отметить, что в начале исследования уровни тестостерона были очень низкими, и пять из 15 участников также получали лечение метформином. Информация о расчетах мощности отсутствовала. В проспективном исследовании 86 мужчин с диабетом 2 типа и ожирением лечение глимепиридом и метформином показало увеличение общего уровня тестостерона после 12 недель лечения ( $380,0 \pm 84,7$  против  $414,7 \pm 80,2$  нг / дл), с большим увеличением сывороточного тестостерона у мужчин, которые потеряли  $\geq 5\%$  массы тела. В обоих исследованиях не оценивалось наличие

гипогонадных признаков или симптомов. Предварительные результаты могут показаться благоприятными для уровня тестостерона, но, к сожалению, других хорошо продуманных исследований по использованию СМ при (функциональном) гипогонадизме нет. [5] Тем не менее, с появлением новых терапевтических возможностей при сахарном диабете 2 типа и ожирении, оказывающих положительное влияние на потерю веса и благотворное влияние на сердечно-сосудистые и / или почечные исходы (например, ингибиторы SGLT-2 и GLP1-RA), использование СМ уменьшится. Поэтому мы считаем, что СМ не играет никакой роли в лечении низкого уровня тестостерона у мужчин с функциональным гипогонадизмом.

## **1.2. Пиоглитазон**

Пиоглитазон действует как сенсibilизатор инсулина в мышцах и снижает выработку глюкозы в печени. Была выдвинута гипотеза, что благоприятное влияние пиоглитазона на гипогонадизм можно ожидать благодаря уменьшению висцерального жира. Тем не менее, в исследовании, проведенном на 50 мужчинах с низким уровнем тестостерона и диабетом 2 типа, лечение пиоглитазоном в течение 6 месяцев привело к увеличению среднего уровня ГСПГ (25,1–31,2 нмоль / л в группе пиоглитазона против 25,5–25,2 нмоль / л в группе плацебо), снижению среднего общего тестостерона (464,4–429,7 нг / дл в группе пиоглитазона против и 493,2–490,3 нг / дл в группе плацебо) и снижение среднего свободного тестостерона (10,38–8,65 нг / дл в группе пиоглитазона против 10,96–10,96 нг / дл в группе плацебо). Поскольку также было отмечено увеличение содержания андростендиона в плазме, это может указывать на прямое влияние пиоглитазона на синтез тестостерона, более конкретно на ингибирующее действие на  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу III со снижением превращения андростендиона в тестостерон. Соответственно, другое исследование показало, что пиоглитазон снижает выработку андрогенов в

клетках надпочечников человека путем ингибирования P450c17 и 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы II, которые являются ключевыми ферментами биосинтеза андрогенов, и путем снижения экспрессии генов CYP17 и HSD3B2, которые кодируют необходимые ферменты для биосинтеза андрогенов. Напротив, в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у 30 мужчин, страдающих эугонадией (42% имели ИМТ > 28,7 кг / м<sup>2</sup> и 26% имели диабет), лечение пиоглитазоном в течение 19 недель не оказывало влияния на общий сывороточный тестостерон (438  $\pm$ 23 нг / дл до лечения против 426  $\pm$ 25 нг/ дл после лечения). Насколько нам известно, не опубликовано ни одного исследования мужчин с функциональным гипогонадизмом. Учитывая имеющиеся в настоящее время данные, мы не рекомендуем применять пиоглитазон у мужчин с функциональным гипогонадизмом. [6]

## **2. Лекарства, связанные с потерей веса:**

### **2.1. Метформин:**

Метформин является препаратом первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа и часто используется при других состояниях, связанных с резистентностью к инсулину, из-за его ингибирующего действия на глюконеогенез в печени, его влияния на поглощение глюкозы в кишечнике и его действия, усиливающего GLP-1. Тем не менее, молекулярные механизмы остаются в основном неясными. Из-за его положительного влияния на резистентность к инсулину и скромного потенциала снижения веса было высказано предположение, что метформин может оказывать благоприятное влияние на функциональный гипогонадизм. Только в нескольких исследованиях изучалось влияние метформина на концентрацию тестостерона. Обсервационные, тематические исследования и исследования типа "случай-контроль" показывают противоречивые результаты: в некоторых исследованиях сообщается о негативном влиянии метформина на общий



тестостерон, в то время как другие сообщают о положительном эффекте или даже об отсутствии эффекта. [7] Аналогичным образом, как отрицательные, так и положительные эффекты сообщаются в обсервационных и тематических (контролируемых) исследованиях на свободный или биодоступный тестостерон. В рандомизированном двойном слепом исследовании 24 мужчины с ожирением, нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2 типа и низким уровнем общего тестостерона в сыворотке ( $\leq 300$  нг / дл) получали метформин и кломифен цитрат / плацебо в течение 12 недель. Во время лечения только метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа было отмечено значительное увеличение свободного тестостерона ( $6,59 \pm 2,94$  против  $8,01 \pm 2,64$  нг / дл), но без изменений ГСПГ или общего тестостерона. [8] У субъектов с нарушенной толерантностью к глюкозе не было изменений в общем или свободном тестостероне (12/24). К сожалению, не было никакой информации о признаках или симптомах гипогонадизма. Аналогичным образом, в рандомизированном исследовании Kim et al., 886 мужчин с нарушенной толерантностью к глюкозе и избыточным весом или ожирением, никакого влияния на общий тестостерон, SHBG биодоступного тестостерона не наблюдалось после 1 года лечения по сравнению с плацебо. Исследование, проведенное Giaguilli et al. насколько нам известно, это единственное исследование, в которое были включены участники с диагнозом функциональный гипогонадизм (тестостерон  $<300$  нг / дл и эректильная дисфункция легкой и средней степени тяжести (оценивается по Международному индексу эректильной функции [ИИЭФ] -5 баллов).). Двадцати пяти мужчинам с ожирением и неконтролируемым диабетом назначали метформин по 2-3 г в день. После 12 месяцев терапии было отмечено улучшение общего тестостерона ( $275 \pm 10$  против  $283 \pm 9$  нг / дл), свободного тестостерона ( $5,1 \pm 0,2$  против  $5,3 \pm 0,2$  нг / дл) и оценки ИИЭФ-5 ( $15,7 \pm 1,7$  против  $18,0 \pm 1,0$ ). Тем не менее, только один из 25 участников достиг уровня

тестостерона > 300 нг / дл после 12 месяцев терапии, а у девяти участников (36%) наблюдалось улучшение эректильной дисфункции.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные о влиянии метформина на уровень тестостерона ограничены наблюдательными исследованиями или исследованиями, проведенными в небольших группах с короткой продолжительностью лечения. Кроме того, подавляющее большинство исследований проводится у субъектов с нормальным уровнем тестостерона и страдающих резистентностью к инсулину или сахарным диабетом 2 типа. Результаты этих исследований противоречивы. Только одно исследование оценивало влияние метформина на функциональный гипогонадизм и не показало клинически значимого улучшения уровня тестостерона, но улучшение эректильной дисфункции примерно у трети участников. В целом, недостаточно данных, чтобы предположить использование метформина для повышения уровня тестостерона у мужчин с функциональным гипогонадизмом.

## **2.2. Ингибиторы SGLT2**

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ингибиторы SGLT2) улучшают гликемический контроль у людей с диабетом из-за стимуляции глюкозурии. Эта глюкозурия может обеспечить отрицательный энергетический баланс и привести к потере веса у людей с диабетом (2-3 кг в течение первых 6 месяцев лечения), в зависимости от исходного уровня HbA1c. В долгосрочной перспективе из-за изменений в глюкагоне, гликогене и глюконеогенезе достигается истощение гликогена печени с потерей жировой массы, особенно за счет уменьшения стеатоза, висцеральной и подкожной жировой ткани. Теоретически этот механизм может принести пользу мужчинам с функциональным гипогонадизмом из-за ожирения, метаболического синдрома и / или сахарного диабета 2 типа. Только в одном исследовании оценивалось влияние ингибитора SGLT2 на функциональный

гипогонадизм у мужчин с ожирением и неконтролируемым диабетом 2 типа. В этом исследовании, проведенном Giugullì et al., 16 участников получали дапаглифлозин по 10 мг один раз в день в качестве дополнения к метформину в течение 12 месяцев. [6] Было отмечено улучшение общего тестостерона ( $265 \pm 11$  против  $296 \pm 27$  нг / дл), свободного тестостерона ( $5,0 \pm 0,3$  против  $5,2 \pm 0,4$  нг / дл) и оценки ПЕФ-5 ( $15,8 \pm 1,5$  против  $18,8 \pm 1,4$ ). 44% (7/16) участников достигли уровня тестостерона  $> 300$  нг / дл, и у 44% (7/16) участников наблюдалось улучшение эректильной дисфункции. Следует отметить, что через 12 месяцев было достигнуто значительное снижение средней массы тела (со  $100,1 \pm 6,3$  до  $93,6 \pm 4,5$  кг). Хотя эти результаты кажутся многообещающими, необходимы дополнительные проспективные исследования в более крупных исследуемых группах.

### **2.3. Миметики инкретина**

Аналоги рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1-RA) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP4) действуют как препараты, снижающие уровень глюкозы, стимулируя GLP1-R или уменьшая распад GLP1, соответственно. Это стимулирует секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и вызывает чувство сытости, что приводит к лучшему контролю гликемии и снижению веса. Поскольку использование ингибиторов DPP4 приводит только к ограниченной пролонгированной активности активности GLP1, они имеют умеренное снижение уровня HbA1c (0,5 – 0,8%). [7] Кроме того, до сих пор нет данных о влиянии ингибиторов DPP4 на уровень тестостерона у мужчин, и с фармакологической точки зрения нет оснований предполагать благоприятный эффект. Напротив, лечение GLP1-RA может привести к снижению массы тела до 15% у людей с избыточным весом или ожирением с диабетом 2 типа или без него. Это клинически важное снижение веса и обнаружение того, что рецепторы GLP1 были идентифицированы в клетках Лейдига яичек, делают

GLP1-RA интересным средства для лечения функционального гипогонадизма. Два обсервационных исследования у мужчин с СД2, ожирением и нормальными исходными значениями тестостерона показали противоречивые результаты в отношении общего, свободного или биодоступного тестостерона. Насколько нам известно, только в трех исследованиях изучалось влияние GLP1-RA на функциональный гипогонадизм. В исследовании Giagulli и др. 30 мужчин среднего возраста с неконтролируемым диабетом 2 типа ( $HbA1c > 8,0\%$  /  $64$  ммоль / моль), ожирением ( $ИМТ > 30$  кг / м<sup>2</sup>) и гипогонадизмом (общий уровень тестостерона  $< 300$  нг / дл, расчетный свободный тестостерон  $< 6,5$  нг / дл и эректильная дисфункция, определяемые по шкале  $< 14$  баллов по опроснику Международного индекса эректильной функции (IEFF)), лечились лираглутидом ( $1,2$  мг / сут) в течение 12 месяцев. При добавлении лечения лираглутидом наблюдалось значительное повышение уровня тестостерона ( $466,1 \pm 63,6$  нг / дл против  $481,7 \pm 57,3$  нг / дл) и значительное снижение массы тела ( $99,0 \pm 7,6$  кг против  $93,7 \pm 6,3$  кг). Что касается эректильной дисфункции, оценка ПЕФ значительно увеличилась ( $14,6 \pm 1,7$  против  $19,9 \pm 2,0$ ), что привело к почти полному разрешению эректильной дисфункции. Примечательно, что пациентов также лечили экзогенным тестостероном, что затрудняло интерпретацию влияния на сывороточный тестостерон. Кроме того, у 5 участников не было диагноза функционального гипогонадизма, но был диагностирован органический гипогонадотропный гипогонадизм (из-за аденомы гипофиза или травмы головы). В исследовании, проведенном Дженстерле и др. лечение лираглутидом сравнивали с трансдермальным тестостероновым гелем у 30 мужчин среднего возраста с ожирением и функциональным гипогонадизмом (определяется как сывороточный тестостерон  $\leq 317,62$  нг / дл, наличие  $\geq 2$  симптомов сексуальной дисфункции и (несоответствующий) низкий уровень ЛГ). [8] Исследование длилось 16 недель и было открытым. Общий тестостерон значительно увеличился в обеих группах лечения без каких-либо

различий между двумя группами (207,7–377,8 нг / дл против 219,2–294,2 нг / дл в группе геля тестостерона и лираглутида соответственно). У субъектов, получавших лираглутид, средняя потеря веса составила 6,0 ±3,2% по сравнению с 0,8 ±3,3% в группе, получавшей тестостерон. Количество утренних эрекций и эякуляций значительно улучшилось в обеих группах лечения без существенных различий между обработками. Наличие симптомов дефицита андрогенов, оцененных с помощью вопросника по синдрому старения у мужчин, значительно улучшилось в группе, получавшей тестостерон, но не в группе, получавшей лираглутид. Однако разница между методами лечения не была существенной. Авторы утверждают, что, если лечение с соблюдением мер по образу жизни недостаточно, следует рекомендовать лечение лираглутидом вместо заместительной терапии тестостероном из-за общего улучшения здоровья. Соответственно, в другом исследовании Giagulli et al. Мужчины с ожирением, неконтролируемым диабетом 2 типа и функциональным гипогонадизмом (тестостерон <300 нг / дл и эректильная дисфункция легкой и средней степени тяжести, оцененные с помощью ПЕФ-5), получали дулаглутид в дозе 1,5 мг один раз в неделю (14 участников) или лираглутид в дозе 1,2 мг один раз в день (16 участников). Значительное увеличение общего тестостерона (средняя разница 51 ±10 нг/ дл и 66 ±9 нг/ дл для дулаглутида и лираглутида соответственно), свободного тестостерона (средняя разница 0,7 ±0,2 нг / дл и 1,2 ±0,2 нг / дл для дулаглутида и лираглутида соответственно) и баллов ПЕФ-5 (средняя разница (3,6 ±0,4 и 4,0 ±0,4 для дулаглутида и лираглутида соответственно) была отмечена после 12 месяцев терапии. [9, 10]

В целом, наблюдается постоянное повышение общего уровня тестостерона после лечения GLP1-RA у мужчин с ожирением и / или СД2. Данные, касающиеся влияния GLP1-RA на симптомы гипогонадизма, остаются ограниченными. До настоящего времени только в трех

исследованиях с использованием аналогов GLP1-R сообщалось о признаках и симптомах, связанных с дефицитом андрогенов. Эти исследования показали улучшение либидо и эректильной функции после лечения GLP1-RA.

### **Обсуждение и перспективы**

Поскольку низкий уровень тестостерона тесно связан с ожирением и сопутствующими заболеваниями, такими как резистентность к инсулину и диабет 2 типа, методы лечения ожирения и диабета 2 типа могут привести к улучшению уровня тестостерона. Имеющиеся в настоящее время данные не показывают или показывают лишь ограниченное улучшение низких уровней тестостерона при применении классических противодиабетических препаратов, а исследования влияния на симптомы, связанные с дефицитом андрогенов, отсутствуют. До сих пор было очень мало данных о влиянии SGLT2i на уровень тестостерона у мужчин с диабетом 2 типа с гипогонадизмом. С другой стороны, исследования с аналогами GLP1-R показывают положительное влияние как на массу тела, так и на уровень тестостерона у мужчин с низким уровнем тестостерона и ожирением с диабетом 2 типа или без него. В целом, ожидается, что эффект снижения веса является основным фактором, способствующим улучшению низкого уровня тестостерона при лечении противодиабетическими препаратами. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что повышение уровня тестостерона из-за лечения GLP1-RA выше, чем можно было ожидать при потере веса. Это может быть объяснено воздействием на GLP1-R яичек и / или снижением содержания антиоксидантов в яичках, но эта гипотеза нуждается в дальнейшем изучении. Аналогичным образом, можно предположить, что помимо потери веса улучшение гликемического контроля приводит к улучшению уровня тестостерона у мужчин, получавшие противодиабетические препараты. Данные наблюдений у мужчин с субоптимальным T2D (среднее значение HbA1c 7,6%) показали, что общий

тестостерон обратно коррелирует с HbA1c, что означает, что улучшение HbA1c привело к улучшению общего тестостерона. Однако последние данные свидетельствуют о том, что потеря веса, вызванная противодиабетическими препаратами, является основным фактором, способствующим повышению общего тестостерона, а не улучшению гликемического контроля. Чтобы знать, доказательства функционального гипогонадизма ограничены небольшими, разнородными исследовательскими группами, и потребуются исследования с участием большего числа участников. Однако подбор подходящей исследовательской группы затруднен из-за нестандартного определения функционального гипогонадизма и низкой предполагаемой распространенности или заболеваемости среди населения в целом (показатель заболеваемости 43,1 на 10 000 человек в год). [11] Кроме того, остается спорным, какой метод лечения приносит наибольшую пользу мужчинам с функциональным гипогонадизмом. Несомненно, что у мужчин с ожирением или избыточным весом следует стремиться к снижению веса. Изменения образа жизни, включающие снижение потребления калорий и увеличение физической активности, остаются лечением первой линии, несмотря на трудности с получением и сохранением потери веса за счет изменения образа жизни. [12] Следует изучить возможность добавления новых методов лечения для снижения веса, поскольку они связаны с другими преимуществами для здоровья (например, гликемический контроль). Кроме того, последние данные показали, что наличие ожирения предсказывает развитие низкого уровня тестостерона и что эта группа мужчин чаще сообщала об эректильной дисфункции, снижении либидо и снижении утренних эрекций по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона. Помимо других преимуществ для здоровья (е.г., сердечно-сосудистые заболевания, диабет 2 типа, ...), риск развития функционального гипогонадизма может послужить дополнительной мотивацией для мужчин из группы риска, чтобы изменить свой образ жизни. [13] Кроме того, недавние достижения в области изучения

молекулярной основы ожирения привели к огромному прогрессу в разработке лекарств от ожирения и диабета 2 типа. Например, недавно разработанный двойной глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP) / агонист рецептора GLP-1 Тирцепатид, как было показано, вызывает потерю веса  $\geq 15\%$  у 15% -40% пациентов с диабетом 2 типа после 40 недель лечения. В настоящее время изучаются других терапевтических вариантов, например, двойные агонисты GLP1 / глюкагона, три-агонисты GIP / GLP1 / глюкагона, сенсibilизаторы лептина, аналоги амилина и двойные агонисты амилина / кальцитонина для лечения ожирения и / или диабета 2 типа. Еще предстоит выяснить, оказывают ли эти новые препараты благотворное влияние на уровень тестостерона и / или симптомы дефицита андрогенов, но предварительные многообещающие результаты по снижению веса могут обеспечить новый подход к лечению низкого уровня тестостерона, вторичного по отношению к ожирению. [14, 15, 16] С этой точки зрения, недавнее контролируемое исследование с использованием аналогов GLP1-R уже показало благоприятное влияние на тяжесть эректильной дисфункции у мужчин с диабетом 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском. Мы хотели бы поощрять будущие исследования этих новых агентов, чтобы добавить оценку симптомов гипогонадизма.

#### **Использованные источники:**

1. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):1067-1075.
2. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology. 2020;8(5):970- 987.



3. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135.
4. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445-455.
5. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al. Low free testosterone is associated with hypogonadal signs and symptoms in men with normal total testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2647-2657.
6. Rastrelli G, Carter EL, Ahern T, et al. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging men: prospective results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3172-3182.
7. Corona G, Rastrelli G, Reisman Y, Sforza A, Maggi M. The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(3):277-292.
8. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):829-843.
9. Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, et al. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(4):459-469.
10. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S269-S277.
11. Morgante G, Tosti C, Orvieto R, Musacchio MC, Piomboni P, De Leo V. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2150-2152.

12. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971-984.

13. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425.

14. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413.

15. Wilding JPH, Calanna S, Kushner RF. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. Reply. *N Engl J Med*. 2021;385(1):e4. 16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.

16. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989.