

¹ Медицинский центр
«Тандем Плюс»,
Ярославль

² Клиника
Hormone Life,
Москва

³ Городская
клиническая
больница № 31,
Санкт-Петербург

Репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 2 типа

И.А. Тюзиков, к.м.н.¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (31): 22–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-31-22-38

Цель. Систематизировать известные репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Основные положения. Обзор данных литературы показал, что все группы современных гипогликемических лекарственных препаратов в целом демонстрируют убедительное позитивное влияние на сперматогенную и эндокринную функции яичек у мужчин с репродуктивными нарушениями на фоне СД 2.

Наиболее изучены с точки зрения эффективности и безопасности для репродуктивной функции самые первые современные препараты для коррекции углеводных нарушений при СД 2 из класса инкретиномиметиков – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Во всех проведенных исследованиях и метаанализах лечение арГПП-1 мужчин с СД 2 было связано со значимыми благоприятными изменениями репродуктивного и гормонального профилей на фоне одновременного заметного улучшения системных метаболических параметров (инсулинорезистентность, ожирение, функциональный мужской гипогонадизм), ассоциированных с СД 2 и оказывающих независимое влияние на мужскую фертильность. Эти данные однозначно отражают потенциальную роль и многообещающую фармакотерапевтическую стратегию применения арГПП-1 в лечении мужской репродуктивной дисфункции, связанной с нарушениями обмена веществ, прежде всего ожирением и СД 2. Кроме того, данная группа гипогликемических (сахароснижающих) лекарственных препаратов демонстрирует дополнительные позитивные эффекты в отношении поддержания и улучшения эректильной функции у этой категории пациентов.

Доступные данные относительно репродуктивных эффектов глиптинов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), представителей класса инкретиномиметиков с 20-летней практикой лечения СД 2, до сих пор малочисленны и неоднозначны, а систематические обзоры и метаанализы по этой теме отсутствуют. Одни исследователи декларируют отсутствие воздействия этих препаратов на мужскую репродуктивную дисфункцию при СД 2, другие заявляют о достоверном улучшении сперматогенеза на фоне повышения сывороточных уровней общего тестостерона, что обусловлено антиоксидантными, антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами иДПП-4 в отношении специфической диабетической тестикулопатии. Поэтому пока нельзя сделать какие-либо однозначные выводы относительно репродуктивных эффектов иДПП-4 и возможностей применения у пациентов с ожирением и СД 2 с функциональным гипогонадизмом и нарушениями фертильности. Необходимы дальнейшие исследования для получения четкой и всесторонней объективной информации о влиянии этих препаратов на мужскую репродуктивную и эндокринную системы.

Немногочисленные исследования репродуктивных эффектов глифлозинов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – позволяют сделать предварительный вывод о том, что данный класс лекарственных препаратов в целом обладает достоверным защитным эффектом в отношении мужской фертильности благодаря гонадотропным защитным механизмам (антиоксидантному, противовоспалительному, антиапоптотическому, энергообеспечивающему, ДНК-репаративному). В единственном доступном метаанализе подтверждены не только достаточно высокая безопасность иНГЛТ-2 в отношении репродуктивной функции, но и их большой фармакотерапевтический потенциал для лечения мужского бесплодия при СД 2 в будущем. Твинкретины – двойные агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного полипептида и ГПП-1 – самые новые сахароснижающие препараты, однако в немногочисленных исследованиях оценки их репродуктивных аспектов убедительно показано, что они оказывают опосредованное благоприятное влияние на мужскую фертильность благодаря снижению веса, ликвидации инсулинорезистентности, снижению выраженности ароматизации тестостерона в эстрогены в жировой ткани. Кроме того, эти препараты улучшают андрогенный статус бесплодных мужчин с ожирением и СД 2 путем снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и последующего повышения уровня общего и свободного тестостерона. Как и арГПП-1, твинкретины демонстрируют высокий потенциал в отношении улучшения эректильной функции у данной сложной категории пациентов.

Заключение. С учетом «омоложения» СД 2 пациентам с этим заболеванием на фоне гипогликемической терапии необходимо одновременно корректировать репродуктивную дисфункцию, ассоциированную с СД 2 и коморбидными состояниями (ожирением, метаболическим синдромом, функциональным гипогонадизмом), поэтому крайне важно, чтобы медикаментозная терапия СД 2 не усугубляла имеющиеся нарушения фертильности. В обзоре показано, что в целом все группы современных гипогликемических препаратов демонстрируют высокий профиль безопасности для репродуктивного и эндокринного статусов бесплодных мужчин с СД 2. Однако настоятельно требуется подтверждение выявленных репродуктивных эффектов в крупных рандомизированных клинических исследованиях на людях. Особенно это касается иДПП-4, иНГЛТ-2 и твинкретинов, так как данные относительно этих групп весьма ограничены и носят в основном экспериментальный характер, за исключением единичных клинических исследований, в то время как репродуктивный потенциал арГПП-1 изучен лучше и шире освещен в современной научной литературе.

Ключевые слова: мужская репродуктивная дисфункция, мужское бесплодие, сахарный диабет, гипогликемические препараты, инкретиномиметики, глиптины, глифлозины, твинкретины

Введение

Сахарный диабет (СД) сопровождает человечество на протяжении тысячелетий, однако со времен самых первых описаний этого заболевания и до наших дней научные представления о распространенности, патофизиологии, осложнениях и методах лечения СД, которым страдает все больше людей во всем мире, значительно расширились [1]. В настоящее время СД наиболее часто классифицируют как СД типа 1 (СД 1), который развивается на основе иммунного разрушения β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, и СД типа 2 (СД 2), связанный с инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Наибольшее число людей в мире (около 95%) страдают СД 2, а на долю СД 1 приходится менее 5% всех случаев СД [2]. По имеющимся оценкам, в 2021 г. распространенность СД в мире составляла 6,1%, то есть им страдали 529 млн человек, а в некоторых

регионах этот показатель достигал 12,3% [3]. Кроме того, согласно статистическим данным, в 2021 г. еще у 464 млн человек была нарушена толерантность к глюкозе, а у 298 млн – толерантность к глюкозе натощак, оба этих состояния классифицируют как предиабет [3]. Мировая пандемия СД продолжает набирать обороты, и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. им будут страдать 1,31 млрд человек, а распространенность заболевания превысит 10% в двух макрорегионах мира (16,8% в Северной Африке и на Ближнем Востоке и 11,3% в Латинской Америке и странах Карибского бассейна) [4].

Общезвестно, что СД повышает смертность от всех причин, в основном от сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, а также способствует развитию множества других патологий, ведущих к глубокой инвалидизации пациентов [5]. Предиабет также способствует повышенному риску сердечно-сосудистых

заболеваний [6]. Таким образом, мировая пандемия СД, если ее не остановить, продолжит угрожать здоровью населения Земли и создавать серьезные проблемы для систем общественного здравоохранения по всему миру.

За последние 50 лет мы стали свидетелями стремительного накопления новых фундаментальных знаний о патофизиологии СД 1 и СД 2, что привело к революционным изменениям в подходах к лечению этого заболевания. Благодаря разработке и внедрению в широкую клиническую практику новых групп современных сахароснижающих лекарственных препаратов, обладающих не только уникальными механизмами гипогликемического действия, но и другими позитивными метаболическими эффектами, современная фармакотерапия СД стала максимально персонализированной, а потому высокоэффективной для подавляющего большинства пациентов.

Строгий постоянный контроль гликемии по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении любого типа СД. Наиболее частые осложнения заболевания (нейропатия, нефропатия, ретинопатия, микро- и макрососудистые поражения и другие) хорошо изучены. На этом фоне в настоящее время все большее внимание уделяется изучению ассоциированных с СД поражений мужской репродуктивной системы, морфологическим субстратом которых, по мнению большинства экспертов, выступает диабетическая тестикулопатия, сочетающая патоморфологические изменения в ткани яичек со сперматогенной и эндокринной дисфункцией [7, 8]. Такой интерес ученых обусловлен целым рядом факторов. Во-первых, сегодня мы живем в условиях молчаливой мировой пандемии как мужского бесплодия, так и СД в целом [2, 3, 7, 8]. Во-вторых, СД и особенно СД 2 ускоренными темпами «молодеют», что затрудняет естественную реализацию репродуктивного потенциала мужчин молодого и среднего возраста с учетом негативного влияния заболевания на мужскую фертильность [7, 8]. В-третьих, лечение любого типа СД является пожизненным, и отменять или заменять назначенные эндокринологом антидиабетические препараты нельзя, поскольку это чревато развитием тяжелой декомпенсации углеводного обмена и увеличением количества острых и хронических осложнений заболевания, включая состояния, напрямую угрожающие жизни пациента. Поэтому все мероприятия по лечению нарушений фертильности и репродуктивной реабилитации у мужчины с СД уролог-андролог проводит на фоне соответствующей специфической гипогликемической терапии, индивидуально подобранной врачом-эндокринологом в зависимости от типа СД. В связи с этим уролог-андролог должен иметь достоверную информацию о влиянии современных гипогликемических препаратов на репродуктивные и эндокринные функции яичек [9].

Цель обзора – систематизировать известные репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у бесплодных мужчин с СД 2.

Общий обзор доступных гипогликемических (сахароснижающих) лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета обоих типов

К настоящему времени для коррекции нарушений углеводного обмена при СД 1 и СД 2 разработаны и внедрены в широкую клиническую практику различные группы гипогликемических лекарственных препаратов, различающиеся между собой прежде всего механизмами гипогликемического эффекта (табл. 1) [10]. В таблице 1 все гипогликемические препараты условно разделены по времени их внедрения в рутинную клиническую практику лечения СД на две большие группы «старых» и «новых» средств.

Открытие инсулина и разработка препаратов для лечения СД стали одним из самых значимых прорывов в медицине XX века [11, 12]. До этого СД считали смертельным неизлечимым заболеванием, а пациентов ожидало мучительное истощение и коматозное состояние. Первый укол экстракта инсулина сделали 14-летнему мальчику Леонарду Томпсону, больному СД 1, 11 января 1922 г. Первая доза была плохо очищена и вызвала аллергическую реакцию. Однако после усовершенствования метода очистки Д. Коллипом вторая инъекция привела к улучшению состояния: уровень глюкозы в крови мальчика нормализовался, он вышел из комы и продолжил жить. В 1923 г. Ф.Г. Бантинг и Д.Д.Р. Маклеод за открытие инсулина были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Ф.Г. Бантинг поделил свою часть премии с Ч. Бестом, а Д.Д.Р. Маклеод — с Д. Коллипом, разработавшим метод очистки инсулина [11, 12]. В 1946 г. датский ученый Г.Х. Хагедорн создал первый инсулин длительного действия – нейтральный протамин Хагедорна, используя протамин в качестве пролонгатора. Это был самый применяемый инсулин в мире, пока в 1963 г. не был синтезирован искусственный инсулин. В 1978 г. методами генной инженерии по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в *E. coli* был произведен первый человеческий биосинтетический инсулин, а в 1982 г. первый рекомбинантный человеческий инсулин (хумулин) был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [11, 12]. Рекомбинантный человеческий инсулин был полностью гомологичен гормону человека, имел низкий риск иммунного ответа и был значительно дешевле в производстве [11, 12]. В 1995 г. был одобрен первый аналог инсулина ультракороткого действия – лизпро, в 2000 г. появился первый аналог инсулина длительного действия – гларгин, в 2012 г. одобрен первый аналог сверхдлительного действия – деглудек, а в 2020 г. в России был зарегистрирован первый отечественный биоаналог инсулина [12]. Инсулин и его аналоги сегодня признаны золотым стандартом лечения СД 1 и используются для лечения СД 2 в случае невозможности адекватной коррекции углеводного обмена при использовании гипогликемических лекарственных препаратов [11, 12]. Гипогликемические лекарственные препараты применяются для лечения СД 2 с 1950-х гг., когда были разработаны и внедрены в клиническую практику

Таблица 1. Основные группы гипогликемических препаратов и механизм их действия [10]

Группа препаратов	Год внедрения	Представители	Механизм действия
<i>Традиционные гипогликемические препараты</i>			
Инсулин и его аналоги	1922	Аналоги инсулина сверхбыстрого действия (инсулин аспарт); аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулин лизпро, аспарт, глулизин); инсулины короткого действия (инсулин растворимый человеческий генно-инженерный); инсулины средней продолжительности действия (инсулин изофан человеческий генно-инженерный); аналоги инсулина длительного действия (инсулин гларгин, инсулин детемир); аналоги инсулина сверхдлительного действия (инсулин деглудек)	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину
Производные сульфонилмочевины	1955	Глибенкламид; гликвидон; гликлазид; глимеиприд; глипизид; хлорпропамид	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды	1957–1958	Буформин; метформин; фенформин	Снижение продукции глюкозы печенью; снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани; влияние на кишечную микробиоту
Ингибиторы α-глюкозидаз	1990-е	Акарбоза; воглибоза; миглитол	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Тиазолидиндионы (глитазоны)	1997	Пиоглитазон; росиглитазон; циглитазон; энглитазон; троглитазон	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани; снижение продукции глюкозы печенью; снижение содержания жира в печени
Глиниды (меглитиниды)	1997–2000	Натеглинид; репаглинид	Стимуляция секреции инсулина
<i>Современные гипогликемические препараты</i>			
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (инкретиномиметики)	2005	Эксенатид; лираглутид; ликсисенатид; дулаглутид; семаглутид	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью; замедление опорожнения желудка; уменьшение потребления пищи; снижение массы тела
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)	2006	Ситаглиптин; вилдаглиптин; саксаглиптин; алоглиптин; линаглиптин; гемиглиптин; гозоглиптин; эвоглиптин	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; глюкозозависимое подавление секреции глюкагона; снижение продукции глюкозы печенью; отсутствие влияния на моторику желудка и массу тела
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)	2011	Дапаглифлозин; канаглифлозин; эмпаглифлозин; ипраглифлозин; эртуглифлозин	Снижение реабсорбции глюкозы в почках (индукция глюкозурии); инсулинонезависимый, но глюкозозависимый механизм действия; снижение массы тела; протективные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы и почек
Двойные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (твинкретины)	2022	Тирзепатид	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью; замедление опорожнения желудка; уменьшение потребления пищи; снижение массы тела

производные сульфонилмочевины (ПСМ) и бигуаниды, среди которых наиболее известным и чаще всего назначаемым препаратом до сих пор остается метформин. В 1990–2000-х гг. арсенал врачей-эндокринологов был пополнен такими группами, как ингибиторы α-глюкозидаз, тиазолидиндионы (глитазоны) и глиниды (меглитиниды), позволившими сделать СД 2 еще более управляемым хроническим заболеванием и существенно улучшить показатели качества жизни больных [10].

В начале XXI в. произошел значительный прорыв в понимании типов, факторов риска, патофизиологических механизмов СД, который позволил переосмыслить парадигмы диагностики, профилактики и терапии данного заболевания. Этот прорыв стал возможен благодаря глубокому изучению связи между висцеральным (абдоминальным) ожирением и инсулинорезистентностью (нечувствительностью тканей к инсулину) [13]. Избыточное накопление висцеральной жировой ткани напрямую связано с развитием

инсулинорезистентности и гиперинсулинемии – ключевых предикторов СД 2, поскольку висцеральная жировая ткань как эндокринно активный орган синтезирует провоспалительные цитокины и адипокины (лептин, адипонектин, резистин и другие), влияющие на углеводный обмен и тем самым способствующие формированию инсулинорезистентности [13]. Еще одним ключом для понимания патофизиологии СД стало изучение инкретинов – гормонов желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП)), стимулирующих секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи. При СД и ряде других состояний (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе) наблюдается снижение выработки эндогенных инкретинов, что играет значительную роль в патогенезе СД 2 [14].

В крупных многоцентровых исследованиях начала XXI в. (EMPA-REG OUTCOME, LEADER, CANVAS) показано, что продление жизни пациентов, кардио- и нефропротективный эффекты гипогликемических препаратов не зависят напрямую от степени снижения уровня глюкозы (нормогликемии), а обусловлены дополнительными (плейотропными) механизмами действия [15–17]. Это привело к пересмотру традиционной парадигмы, ориентированной исключительно на контроль гликемии, в пользу комплексного подхода, учитывающего многообразные нарушения в метаболическом статусе пациента. Сформировалась концепция ранней комбинированной терапии, направленной на патофизиологические проблемы, лежащие в основе СД 2, при этом акцент сместился на раннее вмешательство в процессы нарушений углеводного обмена, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания [18]. Таким образом, достижения фундаментальной науки начала XXI в. способствовали разработке и широкому внедрению в клиническую практику новых современных гипогликемических препаратов, влияющих не только на главные, с точки зрения классических представлений о СД 2, органы-мишени (поджелудочную железу, печень, жировую и мышечную ткани), но и на другие важные органы, участвующие в регуляции углеводного обмена (желудочно-кишечный тракт и почки). И в 2005 г. появились агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), в 2006 г. – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) (глиптины), а в 2011 г. – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Инновационной группой сахароснижающих препаратов стали твинкретины – двойные агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 (арГИП/ГПП-1), появившиеся в 2022 г. и пока представленные единственным препаратом – тирзепатидом. Таким образом, эволюция гипогликемических препаратов для лечения СД 2 за последние два десятилетия существенно расширила возможность подбора оптимальной персонализированной сахароснижающей терапии с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациентов с СД 2, а также эффективности, преимуществ и недостатков каждой группы препаратов (табл. 2) [10].

Доступные в настоящее время в клинической практике гипогликемические препараты для лечения обоих типов СД действуют на разные звенья и уровни углеводного обмена, не только нормализуя уровень глюкозы в крови, но и одновременно оказывая протективное влияние на ряд органов-мишеней при данном заболевании (прежде всего, сердечно-сосудистую систему и почки).

Репродуктивные эффекты современных гипогликемических препаратов у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

Аналоги (агонисты) рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

ГПП-1 – это многофункциональный локальный пептидный гормон, относящийся к инкретинам, который синтезируется энтероэндокринными L-клетками желудочно-кишечного тракта, расположенными преимущественно в дистальном отделе подвздошной кишки, а также в тощей и двенадцатиперстной кишках. Секреция ГПП-1 происходит в ответ на прием пищи, особенно при поступлении глюкозы и других углеводов, а также жиров [19]. Данный локальный гормон, как и синтетические аналоги (агонисты) его рецепторов, обладают мощным гипогликемическим эффектом, обусловленным стимуляцией секреции инсулина и ингибированием секреции глюкагона в поджелудочной железе, они способны подавлять перистальтику желудочно-кишечного тракта и снижать аппетит [20]. Экспрессия рецепторов ГПП-1, кроме β -клеток поджелудочной железы, происходит в тканях за пределами поджелудочной железы, включая мышечную и жировую ткани, гипоталамические ядра, эпифиз и эндокринный аппарат яичек (клетки Сертоли и Лейдига) [21]. Хотя точный механизм действия этих клеток до конца не изучен, они, по-видимому, участвуют в поддержании гомеостаза глюкозы и энергетического обмена – жизненно важных процессов для сперматогенеза. Также обсуждается потенциальное участие арГПП-1 в регуляции тестикулярного стероидогенеза (синтеза тестостерона), поскольку доказано, что арГПП-1 повышают уровень тестостерона при функциональном гипогонадизме у мужчин с ожирением и СД 2 благодаря повышению функциональной активности оси «гипоталамус – гипофиз – яички» (увеличению выработки гонадотропин-рилизинг-гормона посредством модуляции уровней оксида азота (NO) и эндоканнабиноидной системы гипоталамуса), что ведет к потере веса и восстановлению тестикулярного стероидогенеза, хотя нельзя исключать прямого воздействия арГПП-1 на стероидогенные ферменты яичек [21]. Предполагают также, что арГПП-1 может действовать на ось «гипоталамус – гипофиз – яички» косвенно, стимулируя экспрессию гена KISS1 и увеличивая высвобождение в гипоталамусе kissпептина, который, как известно, необходим для нормальной функции яичек [22].

С помощью иммуногистохимических методов были обнаружены видовые различия в экспрессии рецепторов ГПП-1 у людей и грызунов в яичках, а также

Таблица 2. Эффективность, преимущества и недостатки гипогликемических препаратов [10]

Группа препаратов	Эффективность, преимущества	Недостатки
<i>Традиционные гипогликемические препараты</i>		
Инсулин и его аналоги	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 1,5–3,5%; выраженный сахароснижающий эффект; снижение риска микро- и макрососудистых осложнений	Высокий риск гипогликемии; прибавка массы тела; необходим частый контроль гликемии; инъекционная форма; относительно высокая стоимость
Производные сульфонилмочевины	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 1,0–2,0%; быстрое достижение сахароснижающего эффекта; опосредованное снижение риска макрососудистых осложнений; низкая цена; нефро- и кардиопротекция (гликлазид модифицированного высвобождения)	Риск гипогликемии; быстрое развитие резистентности; прибавка массы тела; нет однозначных данных относительно сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином (глимепирид нейтрален в отношении сердечно-сосудистого риска)
Бигуаниды	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 1,0–2,0%; низкий риск гипогликемии; отсутствие влияния на массу тела; улучшение липидного профиля; доступны фиксированные комбинации (с ПСМ, иДПП-4, иНГЛТ-2); снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 и ожирением; снижение риска развития СД 2 у лиц с НТГ; потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ); низкая цена	Дискомфорт в желудочно-кишечном тракте; риск развития лактатацидоза (редко); риск развития дефицита витамина B ₁₂ (при применении высоких доз более 1000 мг/сут в течение 3–4 лет), который может маскироваться симптомами ишемической нейропатии и/или анемии
Ингибиторы α-глюкозидаз	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–0,8%; снижение постприандиальной гликемии; низкий риск гипогликемии; улучшение липидного спектра крови (снижение уровня триглицеридов); потенциальное снижение риска АССЗ; возможность применения в монотерапии и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами	Невысокая сахароснижающая активность; отсутствие влияния на массу тела; необходимость сочетания строгой диеты с ограничением потребления сложных углеводов, включая сахарозу; неудобное дозирование; высокая стоимость
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–1,4%; уменьшение содержания жира в печени; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; снижение риска развития СД 2 у лиц с НТГ	Прибавка массы тела; периферические отеки; увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин; медленное начало действия
Глиниды (меглитиниды)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–1,5%; контроль постприандиальной гипергликемии; быстрое начало действия; возможность использования у лиц с нерегулярным режимом питания	Риск гипогликемии (сравним с риском при терапии ПСМ); прибавка массы тела; применениекратно количеству приемов пищи; высокая стоимость
<i>Современные гипогликемические препараты</i>		
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (инкретиномиметики)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,8–1,8%; низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; снижение артериального давления; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; доступность в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами; вторичная профилактика у пациентов с АССЗ (лираглутид, семаглутид, дулаглутид); первичная профилактика у лиц с указаниями на высокий риск АССЗ (дулаглутид); нефропротекция (семаглутид, лираглутид, дулаглутид)	Дискомфорт в желудочно-кишечном тракте; формирование антител (преимущественно при использовании эксенатида); осторожность применения при панкреатите в анамнезе, ЖКБ; инъекционная форма введения (некоторые препараты вводятся один раз в неделю, семаглутид доступен в пероральной форме); высокая стоимость
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,5–0,9%; низкий риск гипогликемии; отсутствие влияния на массу тела; доступность в фиксированных комбинациях с метформином; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Осторожность применения при панкреатите в анамнезе
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии на 0,8–0,9%; низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; эффект не зависит от наличия инсулина в крови; умеренное снижение артериального давления; значительное снижение риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН; нефропротекция и замедление прогрессирования ХБП; доступность в фиксированных комбинациях; вторичная профилактика у пациентов с АССЗ; снижение риска госпитализаций по поводу ХСН или у лиц с высоким риском АССЗ	Риск урогенитальных инфекций; риск гиповолемии; риск кетоацидоза; риск ампутаций нижних конечностей (с осторожностью); риск переломов; высокая стоимость
Двойные агонисты рецепторов ГИП и ГПП-1 (твинкретины)	Снижение уровня HbA1c в монотерапии более чем на 2,0%; низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Дискомфорт в желудочно-кишечном тракте; осторожность применения при панкреатите в анамнезе, ЖКБ; инъекционная форма введения (вводится один раз в неделю); высокая стоимость

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

пониженная экспрессия рецепторов ГПП-1 в клеточной линии опухолей клеток Лейдига грызунов и ее отсутствие в образцах опухоли клеток Лейдига человека, что позволяет говорить в возможной роли рецепторов ГПП-1 в яичках как онкосупрессоров при опухолях клеток Лейдига [23]. арГПП-1 стали первыми синтезированными в XXI в. препаратами для лечения СД 2 и были внедрены в клиническую практику в 2005 г. [10]. Поэтому на сегодняшний день они являются наиболее изученным классом гипогликемических препаратов, в том числе с точки зрения их влияния на мужскую репродукцию. К настоящему времени опубликовано настолько много результатов исследований, систематических обзоров и метаанализов относительно репродуктивных эффектов этого класса препаратов, что процитировать их в рамках данного обзора не представляется возможным. В этой связи мы ограничились лишь некоторыми из новейших публикаций.

В открытом рандомизированном исследовании 25 мужчин с СД 2 (средний возраст 46–60 лет), с индексом массы тела (ИМТ) 35,9 (32,8–38,7 кг/м²) и семейной гиперхолестеринемией были распределены в две группы: для подкожного введения семаглутида (СЕМА) в дозировке 1 мг в неделю и внутримышечного введения тестостерона ундеканата (ТУ) в дозировке 1000 мг каждые 10–12 недель в течение 24 недель [24]. Анализ эякулята и показатели фертильности измеряли до начала лечения и через 24 недели. Участники заполнили опросник Международного индекса эректильной функции 15 (МИЭФ-15) и опросник «Симптомы старения у мужчин» (Aging Males' Symptoms, AMS). Исходные показатели качества эякулята в исследуемых группах были низкими и находились ниже 5-го перцентиля референсных значений. К концу исследования в группе, получавшей СЕМА, количество морфологически нормальных сперматозоидов значительно увеличилось по сравнению с исходным уровнем (2%, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0–3,5 против 4%, 95% ДИ 2,0–5,5; $p = 0,012$), в то время как в группе, получавшей ТУ, концентрация и общее количество сперматозоидов значительно снизились [24]. По сравнению с группой, получавшей ТУ, в группе, получавшей СЕМА, было значительно больше морфологически нормальных сперматозоидов, выше концентрация и общее количество сперматозоидов. В обеих группах повысился уровень общего тестостерона и улучшились показатели по шкале AMS, однако показатель по шкале МИЭФ-15 значительно улучшился только в группе, получавшей ТУ [24]. Таким образом, семаглутид значительно улучшил морфологию сперматозоидов, повысил уровень общего тестостерона и уменьшил симптомы гипогонадизма. Эти результаты указывают на высокий потенциал семаглутида как фармакотерапевтического средства для мужчин с ожирением и СД 2, которые на фоне лечения хотят достичь естественного зачатия в паре [24].

В систематическом обзоре 16 исследований 2025 г. отмечено, что в экспериментальных исследованиях арГПП-1 улучшают сперматогенез, гормональный фон

и функции сперматозоидов у грызунов с ожирением и СД благодаря активации путей циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)/протеинкиназы А и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt, а данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют об улучшении подвижности сперматозоидов и метаболизма клеток Сертоли под действием арГПП-1 [25]. Было выдвинуто предположение, что влияние арГПП-1 на качество спермы в экспериментальных моделях может быть либо прямым, усиливающим экспрессию рецепторов ГПП-1 в сперматозоидах, либо косвенным, посредством влияния паракринных факторов, воздействующих на рецепторы ГПП-1, присутствующие в сустентоцитах (клетках Сертоли) яичек [26, 27].

В другом систематическом обзоре и метаанализе 2025 г. семи исследований ($n = 680$) показано, что лечение арГПП-1 приводит к значимому повышению уровня общего тестостерона в сыворотке крови со стандартизированной средней разницей 1,39 нг/мл (95% ДИ 0,70–2,09; $p < 0,0001$), а результаты метарегрессионного анализа подтвердили значимую отрицательную корреляцию между стандартизированной средней разницей в уровнях общего тестостерона до и после лечения [28]. При этом расчетный уровень свободного тестостерона, сывороточные уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) также значительно увеличились, в то время как вес, ИМТ, окружность талии и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) значительно снизились ($p < 0,001$). Таким образом, полученные результаты позволили авторам предположить роль арГПП-1 в терапии функционального гипогонадизма, связанного с избыточным весом, ожирением и СД 2, однако, по их мнению, ограниченность данных современной научной литературы пока не позволяет убедительно подтвердить прямое (непосредственное) влияние арГПП-1 на стероидогенные функции яичек [28].

О. Raheem и соавт. (2025) провели систематический обзор семи исследований с участием 371 мужчины, результаты которых были опубликованы в базах данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science до апреля 2024 г. В них оценивалось влияние арГПП-1 (лираглутида, семаглутида и дулаглутида) на мужские репродуктивные гормоны (общий тестостерон, свободный тестостерон, ЛГ, ФСГ, ГСПГ) и параметры эякулята (объем, концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов) по сравнению с плацебо, терапией тестостероном, метформином или другими активными методами лечения [29]. Результаты подтвердили, что терапия арГПП-1 была связана со значительным повышением сывороточных концентраций общего тестостерона, особенно у мужчин с ожирением и лиц с метаболической дисфункцией.

При использовании лираглутида наблюдалось улучшение уровней ЛГ, ФСГ и ГСПГ, в то время как при использовании семаглутида отмечена стабильность уровней гонадотропинов. Независимо от применявшегося препарата качество эякулята достоверно улучшилось благодаря увеличению концентрации и общего количе-

ства сперматозоидов, подвижности и доли морфологически нормальных сперматозоидов, особенно у мужчин с ожирением. Кроме того, арГПП-1 значительно снижали концентрацию глюкозы натощак и HbA1c. Напротив, терапия тестостероном значительно нарушала сперматогенез, снижая концентрацию и общее количество сперматозоидов [29]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что арГПП-1 улучшают мужскую репродуктивную и эндокринную функцию, особенно у мужчин с ожирением и нарушениями обмена веществ. Лечение данными препаратами приводило к повышению концентрации общего тестостерона и благоприятным изменениям секреции гонадотропинов, особенно при терапии лираглутидом, а улучшение параметров эякулята еще раз подтвердило положительное влияние препаратов на сперматогенез. Улучшение гликемического контроля, возможно, в определенной степени способствовало этим положительным репродуктивным и эндокринным изменениям [29].

Наконец, новейший систематический обзор, выполненный M.G. Deameh и соавт. (2026) и направленный на оценку влияния арГПП-1 (лираглутида, семаглутида, дулаглутида и эксенатида) на мужские репродуктивные гормоны, параметры эякулята и метаболические показатели (10 когортных и рандомизированных контролируемых исследований, 639 мужчин), показал, что повышение уровня ГПП-1 на фоне лечения было неизменно связано с повышением уровня общего тестостерона, особенно у мужчин с ожирением, СД 2 и функциональным гипогонадизмом [30]. При этом изменения сывороточного уровня свободного тестостерона были непоследовательными и часто компенсировались одновременным повышением уровня ГСПГ, а уровни ЛГ и ФСГ в крови сохранялись на исходном уровне или повышались при использовании арГПП-1, в отличие от их снижения, наблюдавшегося в группе сравнения, получавшей терапию тестостероном. Одновременно в этом же исследовании сообщалось об улучшении показателей эякулята у мужчин с ожирением и гипогонадизмом, однако у репродуктивно здоровых мужчин значимых изменений параметров эякулята обнаружено не было [30].

Авторы делают вывод, что арГПП-1 могут повышать уровень тестостерона и потенциально улучшать качество эякулята у мужчин с метаболическими нарушениями, сохраняя при этом секрецию эндогенных гонадотропных гормонов гипофиза. Поэтому их можно использовать как альтернативу терапии тестостероном для сохранения фертильности при гипогонадизме, связанном с ожирением и СД 2, однако необходимы более длительные контролируемые исследования со стандартизированными показателями фертильности, чтобы убедительнее подтвердить роль арГПП-1 в сохранении репродуктивного здоровья мужчин [30].

Таким образом, в настоящее время арГПП-1 представляют собой многообещающую терапевтическую стратегию для поддержания и улучшения репродуктивного и гормонально-метаболического здоровья у бесплодных мужчин с ожирением и СД 2. Лечение этими препаратами сопровождалось благоприятными

изменениями репродуктивного и гормонального профиля, улучшением качества эякулята и значительным улучшением целого ряда метаболических параметров, оказывающих независимое влияние на мужскую фертильность. Эти данные подтверждают потенциальную роль арГПП-1 в лечении мужской репродуктивной дисфункции, связанной с нарушениями обмена веществ, прежде всего ожирением и СД 2. Кроме того, арГПП-1 демонстрируют многообещающие результаты у мужчин, улучшая не только андрогенный статус и фертильность, но и эректильную функцию [31].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (глиптины)

ДПП-4 – мембранный фермент, также известный как поверхностный антиген CD26, который относится к семейству сериновых протеаз (дипептидаз), включающему также ДПП-7 (ДПП II), ДПП-8, ДПП-9, белок активации фибробластов альфа (Fibroblast Activation Protein α , FAP- α , сепраза) и пролилкарбоксипептидазу (ангиотензиназа C). Данные ферменты по-разному распределяются в организме и обладают субстратной специфичностью. Так, ДПП-4 экспрессируется на поверхности различных типов клеток, преимущественно на эпителии экзокринных желез, тонкой и толстой кишки, проксимальных извитых канальцев почек, эндотелии сосудов, мембране гепатоцитов, фибробластов, активированных лимфоцитов, а также свободно циркулирует в крови [32]. Она играет ключевую роль в инактивации важнейших инкретинных (гормонов желудочно-кишечного тракта, которые выделяются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина) – ГПП-1, ГПП-2, образуемых в энтерохромаффинных L-клетках дистального отдела кишечника, и ГИП, образуемого в энтерохромаффинных K-клетках проксимальной части тонкой кишки (двенадцатиперстной и тощей), путем расщепления в них пептидной связи X-пролин или X-аланин от N-конца полипептидов и белков (гидролиза связи с C-конца пролина) [33]. Высвобождение ГПП-1 и ГИП в кровь происходит уже при контакте нутриентов (углеводов, триглицеридов, аминокислот и протеинов) с соответствующими клетками, а также под влиянием нейрогуморальных стимулов. Помимо инкретинных, ДПП-4 метаболизирует как минимум 60 субстратов, включая ростовые факторы, хемокины, нейропептиды и вазоактивные пептиды [33]. Кроме того, данный фермент принимает участие в регуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта (опорожнение желудка) и аппетита [34].

На основе данных о гликемических эффектах ДПП-4 в начале XXI в. были разработаны иДПП-4, или глиптины, – новый класс пероральных гипогликемических препаратов для лечения СД 2, которые блокируют действие ДПП-4, что предотвращает быструю деградацию эндогенно высвобождаемых ГПП-1 и ГИП, тем самым способствуя регуляции уровня глюкозы. Первый иДПП-4 – ситаглиптин – был одобрен для клинического применения в 2006 г. В течение последующих десяти лет на рынок были выведены еще 11 иДПП-4, из которых восемь препаратов на сегодняшний день доступны в России [33, 34].

Хотя первые иДПП-4 появились в клинической практике два десятилетия назад, до сих пор лишь в немногих исследованиях оценивалось их влияние на мужскую репродуктивную функцию, и результаты этих работ представляются неоднозначными. С одной стороны, у крыс-самцов в моделях стрептозотоцин-индуцированного СД 2 не было выявлено какого-либо влияния ситаглиптина на структуру и массу яичек, придатка яичка и семенных пузырьков, а также на сывороточный уровень тестостерона [35]. Хотя в яичках самцов крыс, получавших ситаглиптин, было обнаружено наибольшее количество сперматозидов на разных стадиях митоза, было отмечено одновременное снижение экспрессии эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в придатках яичек и семенных пузырьках, что потенциально может неблагоприятно сказаться на созревании и функциях сперматозоидов [35]. С другой стороны, в нескольких исследованиях оценивались защитные эффекты иДПП-4 в экспериментальных моделях повреждения/токсичности яичек (в частности, в модели ишемии яичек/реперфузионного повреждения при перекруте/деторсии яичка), в ходе которых были отмечены их выраженные защитные эффекты в отношении тканей яичек, в основном обусловленные антиоксидантным, антиапоптотическим и противовоспалительным действием данной группы препаратов, которое сопровождалось также повышением уровня тестостерона крови [36, 37].

В дополнение к этим данным в экспериментальной модели тестикулярного повреждения у крыс-самцов, вызванного доксорубицин-индуцированным СД 2, Z.A. Ahmed и соавт. (2019) показали, что ситаглиптин значительно повышает уровень тестостерона и антиоксидантную активность плазмы крови, что отражает выраженные антиоксидантные и противовоспалительные свойства иДПП-4 [38]. Кроме того, в экспериментах на мышах показано, что иДПП-4 также улучшают сексуальную функцию благодаря их положительному воздействию на эндотелий, вероятно, из-за увеличения в нем содержания NO, который является мощным вазодилататором и способствует высвобождению фактора роста эндотелия сосудов, предотвращая атерогенез посредством индукции нескольких возможных химических субстратов, таких как ГПП-1, хемокин подсемейства CXC (Stromal cell-derived factor-1 alpha, SDF-1 α), вещество P и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, который может усиливать высвобождение гонадотропинов и, следовательно, повышать уровень половых стероидов [39]. Напротив, A.A. Alshamrani и соавт. в экспериментальном исследовании (2023) изучали влияние саксаглиптина (иДПП-4) и дапаглифлозина (иНГЛТ-2) на гонады у самцов мышей с СД 2 и выявили более выраженное повреждение ДНК сперматозоидов, большее количество хромосомных aberrаций в сперматоцитах, меньшие подвижность сперматозоидов/их количество и большее количество морфологических аномалий сперматозоидов у мышей с СД 2, чем у контрольных мышей [40]. Дапаглифлозин значи-

тельно восстанавливал все исследуемые показатели до контрольных значений у мышей с СД 2, в отличие от саксаглиптина, который усугублял снижение количества и подвижности сперматозоидов. Оба препарата значительно скомпенсировали окислительно-восстановительный дисбаланс в гонадах мышей с СД 2 благодаря уменьшению накопления активных форм кислорода (АФК) и повышению уровня глутатиона [40]. В данном исследовании авторами были представлены предварительные доказательства безопасности и эффективности дапаглифлозина в лечении патологий яичек, вызванных СД 2, включая мужское бесплодие, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве перспективного лекарственного средства для диабетических пациентов репродуктивного возраста. Напротив, саксаглиптин может негативно влиять на мужскую фертильность, поэтому следует избегать его назначения молодым мужчинам, страдающим СД и желающим сохранить или улучшить фертильность [40].

В литературе имеется очень интересное клиническое наблюдение Н. Hibi и соавт. (2011) необъяснимого до сих пор влияния иДПП-4 на сперматогенез у 39-летнего мужчины с СД 2, который получал ситаглиптин (50 мг в день), что привело к улучшению у него показателей HbA1c, но при исследовании эякулята была диагностирована азооспермия (полное отсутствие сперматозоидов) на фоне низкого уровня свободного тестостерона [41]. При этом отмена препарата привела к восстановлению параметров спермограммы, включая объем, концентрацию и подвижность сперматозоидов. Процедуры назначения и отмены иДПП-4 были проведены несколько раз с аналогичными результатами, свидетельствующими о негативном воздействии данной группы препаратов на фертильность конкретного мужчины-диабетика, но четкого объяснения данному феномену до сих пор так и не найдено [41].

Таким образом, несмотря на 20-летнюю историю практического применения иДПП-4 в эндокринологии для лечения СД 2, их репродуктивные эффекты до сих пор изучены крайне недостаточно: исследований по данной тематике критически мало, их результаты неоднозначные, а соответствующие систематические обзоры и метаанализы отсутствуют. Однако, по мнению некоторых экспертов, результаты ранее проведенных исследований не позволяют полностью исключить наличие у иДПП-4 какого-либо прямого или косвенного влияния на репродуктивную и эндокринную функции яичек, поэтому потенциальное применение этих препаратов у пациентов с ожирением и СД 2, имеющих функциональный гипогонадизм и нарушения фертильности, очевидно, представляется весьма вероятным по мере накопления соответствующих знаний [42]. В отличие от арГПП-1, иДПП-4 оказывают меньшее влияние на массу тела и, вероятно, на функции яичек, их выявленные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты теоретически могли бы предотвращать структурные и функциональные повреждения ткани яичек, ассоциированные с ожирением и СД 2 [42]. В любом случае в настоящее время недостаточно

научной доказательной информации, чтобы делать какие-либо далеко идущие выводы относительно репродуктивных эффектов иДПП-4, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для получения четкой и всесторонней объективной информации об их влиянии на мужскую репродуктивную систему.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)

Белок-котранспортер натрия и глюкозы (Sodium/Glucose Cotransporter 2, SGLT2) выполняет ключевую функцию регуляции реабсорбции глюкозы в почках, в которых он экспрессируется на апикальной (люминальной) мембране клеток преимущественно проксимальных извитых канальцев (сегментах S1 и S2) [43]. Это активный транспортный белок, который обеспечивает реабсорбцию (обратное всасывание) глюкозы из первичной мочи в кровь, транспортируя глюкозу в клетку вместе с ионами натрия (Na^+) в соотношении 1:1. Процесс зависит от электрохимического градиента, который создается за счет транспорта натрия через апикальную мембрану клеток. Белок SGLT2 отвечает за реабсорбцию 80–90% глюкозы, отфильтрованной почечным клубочком. Оставшаяся часть глюкозы поглощается другим котранспортером – SGLT1, который расположен в более дистальных отделах проксимального канальца (сегмент S3) [43]. После попадания в клетку глюкоза транспортируется в кровь через базальную мембрану с помощью переносчика GLUT2. Натрий же выводится из клетки в межклеточное пространство с помощью натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na^+/K^+ -АТФазы), расположенной в базальной мембране уроэпителия. Таким образом, белок SGLT2 играет центральную роль в поддержании гомеостаза глюкозы, предотвращая ее потерю через глюкозурию (выделение глюкозы с мочой) [43].

Было установлено, что ингибирование белка-котранспортера натрия и глюкозы SGLT2 в почках приводит к снижению уровня глюкозы в крови (гипогликемическому эффекту) за счет блокирования ее реабсорбции в почках и увеличения выведения (экскреции) глюкозы с мочой, при этом данный эффект является инсулиннезависимым, но глюкозозависимым, становясь минимально выраженным при значениях гликемии менее 5 ммоль/л [43, 44].

иНГЛТ-2 – сравнительно новый класс эффективных препаратов для лечения СД 2 [45, 46], поскольку индуцированная этими средствами глюкозурия не только оказывает достоверное существенное влияние на уровень HbA_{1c} и уменьшает системную глюкозотоксичность, но и способствует снижению массы тела и уровня артериального давления [43–46], значительно улучшая состояние сердечно-сосудистой системы и почек при СД 2 (кардио- и ренопротективные эффекты) [47].

В России зарегистрированы пять представителей иНГЛТ-2: дапаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин, которые уже широко применяют эндокринологи по прямым показаниям [44]. При этом исследования, изучающие влияние

иНГЛТ-2 на мужскую репродуктивную функцию, пока очень немногочисленны. Наиболее изученными с этой точки зрения являются эмпаглифлозин и дапаглифлозин [48–59]. В частности, в одном из первых современных экспериментальных исследований репродуктивных эффектов эмпаглифлозина P. Dana и соавт. (2022) установили, что данный препарат, назначенный в дозах 10 и 25 мг/кг массы тела в течение восьми недель, значительно снижает степень выраженности патоморфологических дистрофических изменений в герминогенном эпителии яичек и системного окислительного стресса (повышает сывороточные уровни супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и снижает сывороточный уровень малонового диальдегида) у самцов крыс линии Wistar в экспериментальных моделях стрептозотоцин-индуцированного СД 2 [49]. Кроме того, эмпаглифлозин повышает локальный уровень половых гормонов, инсулина, лептина и экспрессию ксипептина (нейропептидного гормона гипоталамуса, участвующего в регуляции энергетического обмена, гонадотропин-рилизинг-гормона и репродуктивной функции) непосредственно в тканях яичек. Все вышеописанные изменения в совокупности одновременно приводили к улучшению показателей сперматогенеза (увеличению подвижности сперматозоидов, количества нормальных форм сперматозоидов, сперматозоидов с нормальными головками и хвостами) у животных, получавших эмпаглифлозин [49]. Таким образом, данные эксперимента свидетельствуют о том, что применение эмпаглифлозина может улучшить не только гликемический и гормональный профиль при СД 2, но, вероятно, и ситуацию с мужским бесплодием у пациентов с СД 2 благодаря своему многообещающему репродуктивному потенциалу [49].

C. Kosinski и соавт. (2024) предположили, что поскольку экспрессия белка натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) кодируется геном SLC5A2 (семейство переносчиков растворенных веществ 5, член 2), который активно экспрессируется в корковом веществе почек, а также в яичках, где поглощение глюкозы критически необходимо для сперматогенеза и синтеза андрогенов, то у здоровых мужчин терапия иНГЛТ-2 может потенциально влиять на функцию половых желез [50].

C. Kosinski и соавт. изучили влияние эмпаглифлозина на тестикулярные и гипофизарные гормоны в ходе апостериорного анализа двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 26 здоровых мужчин, которые в течение четырех недель принимали либо плацебо, либо эмпаглифлозин в дозировке 10 мг один раз в день. После приема эмпаглифлозина не наблюдалось заметных изменений уровня андрогенов, гонадотропных гормонов гипофиза или ингибина В у мужчин без СД [50]. По мнению исследователей, хотя белок SGLT2 присутствует в яичках, его ингибирование, по-видимому, не влияет ни на выработку тестостерона в клетках Лейдига, ни на секрецию ингибина В клетками Сертоли [50].

M. Kiani и соавт. (2025) в более новом экспериментальном исследовании дополнительно выявили способность эмпаглифлозина улучшать антиоксидантную

способность сперматозоидов благодаря повышению в них уровня экспрессии СОД, а также значительно снизить содержание в сперме одноцепочечных ДНК (АО+), незрелых сперматозоидов с ядрами (AB+) и соотношение белков BAX/Bcl-2, регулирующих механизмы клеточного апоптоза [51]. При этом авторы полагают, что повышение жизнеспособности сперматозоидов на фоне приема эмпаглифлозина происходит главным образом благодаря снижению уровня окислительного стресса, увеличению содержания аденозинтрифосфата, необходимого сперматозоидам, и нормализации уровня Ca^{2+} в половых клетках [51]. Стоит отметить, что эмпаглифлозин, улучшая морфологические аномалии головки сперматозоидов, увеличивает морфологические аномалии хвоста сперматозоидов, что может быть связано со снижением уровня холестерина в яичках, и большая часть хвостов сперматозоидов более подвержена повреждению после снижения уровня холестерина [51].

Одной из первых экспериментальных работ, посвященных изучению репродуктивных эффектов дапаглифлозина, было турецкое экспериментальное исследование 2022 г., проведенное на взрослых самцах крыс линии Sprague-Dawley в стрептозотоцин-индуцированной модели СД 2, в рамках которой в течение 28 дней контрольная группа животных ($n = 8$) получала плацебо, а основная группа ($n = 8$) получала дапаглифлозин в суточной дозе 10 мг/кг, после чего животных обеих групп умерщвляли и проводили биохимические и морфологические исследования образцов ткани яичек и спермы [52]. В результате в контрольной группе авторы наблюдали выраженный апоптоз, атрофию и дистрофию герминогенного эпителия семенных канальцев, уменьшение размеров и массы яичек, снижение количества, подвижности и нарушения морфологии сперматозоидов. Напротив, у животных основной группы наблюдались менее выраженные патоморфологические изменения яичек и нарушения показателей сперматогенеза, что позволило авторам сделать вывод о защитных эффектах данного препарата в отношении репродуктивной функции при СД 2 [52]. В дальнейших исследованиях также было показано, что дапаглифлозин уменьшает степень разрушения семенных канальцев и повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов у самцов мышей с генотипом db/db (лабораторная модель СД 2 и дефицита рецепторов лептина), при этом арГПП-1 экзендин уменьшал вышеописанное защитное воздействие дапаглифлозина на структуру яичек и качество спермы у лабораторных животных [53]. Также обнаружено, что дапаглифлозин подавляет процесс апоптоза в герминогенном эпителии яичек посредством таких механизмов, как повышение экспрессии антиапоптотического белка В-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2, BCL2) и белка X-сцепленного ингибитора апоптоза (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) и снижения уровня окислительного стресса (благодаря улучшению антиоксидантного статуса яичек (в том числе путем повышения общей антиоксидантной способности, общей активности СОД и глутатионпероксидазы), а также

благодаря снижению уровня 4-гидроксиналена (4-HNE) (ненасыщенного гидроксиналена – одного из наиболее изученных продуктов перекисного окисления липидов) в яичках) [53]. Кроме того, дапаглифлозин повышал уровень ГПП-1 в плазме крови и экспрессию рецепторов ГПП-1, способствуя фосфорилированию клеточного гомолога вирусного онкогена AKT8 (Akt) в тканях яичек [53]. Полученные результаты позволяют предположить, что дапаглифлозин защищает от вызванной СД 2 сперматогенной дисфункции благодаря активации сигнального пути рецептора ГПП-1/PI3K/Akt, что указывает на потенциально позитивное влияние дапаглифлозина на сперматогенную дисфункцию, вызванную СД 2 [53]. В дополнение к механизмам действия на уровне регуляции окислительного стресса дапаглифлозин способен оказывать позитивное репродуктивное влияние на хромосомном и генетическом уровнях, уменьшая частоту характерных для СД 2 хромосомных дефектов в сперматозоидах и восстанавливая функции генов OGG1, PARP1 и P53, играющих ключевую роль в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптоза, что в итоге снижает общую частоту анеуплоидии сперматозоидов, индуцированной СД [54]. На уровне метаболизма кишечной микрофлоры дапаглифлозин модулирует микробный состав кишечника и каскадно регулирует метаболизм аденозина, цАМФ и 2'-дезоксининозина в сыворотке крови и яичках, а также снижает апоптоз и выработку АФК в сперматогенных клетках [55]. Высокие уровни аденозина в слепой кишке, цАМФ в плазме и 2'-дезоксининозина в яичках индуцируют выработку АФК и апоптоз, при которых цАМФ участвует в окислительном стрессе и апоптозе через сигнальный путь цАМФ – протеинкиназа А (РКА) [55]. В настоящее время в Третьей больнице Пекинского университета проводится рандомизированное контролируемое проспективное исследование, в рамках которого планируется обследовать 240 больных с предиабетом, случайным образом разделенных на две группы: одна будет получать дапаглифлозин (10 мг в день) в сочетании с рекомендациями по изменению образа жизни, а другая – только рекомендации по изменению образа жизни в течение 12 недель (соотношение мужчин и женщин в каждой группе – 1:1) [56]. Это первое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором будут оцениваться безопасность и эффективность ИГЛТ-2 в сравнении с рекомендациями по изменению образа жизни для больных предиабетом. В начале и в конце исследования проведут антропометрические, клинические и лабораторные исследования, в том числе измерение ИМТ, окружности талии, уровня глюкозы в крови натощак, пероральный тест на толерантность к глюкозе, анализ на инсулин, липидный профиль, функции печени и почек, а также оценку качества эякулята у мужчин. Результаты исследования пока не опубликованы [56]. Комбинация ИГЛТ-2 и других гипогликемических средств также продемонстрировала улучшение качества эякулята у мужчин с СД 2. В частности, показано, что комбинация арГПП-1 эксенатида

и иНГЛТ-2 дапаглифлозина оказывала выраженный кумулятивный эффект на выработку молочной кислоты и аланина в поддерживающих клетках (сустентоцитах) яичек и на снижение уровня глюкозы, что создавало более благоприятные условия для протекания сперматогенеза [57]. В другом экспериментальном исследовании установлено, что комбинация иДПП-4 саксаглиптина и иНГЛТ-2 дапаглифлозина снижала уровень АФК в яичках и повышала уровень глутатиона, восстанавливая окислительно-восстановительный баланс в гонадах у мышей в модели СД, но, в отличие от дапаглифлозина, саксаглиптин усугублял снижение жизнеспособности и количества сперматозоидов у мышей с СД, в связи с чем авторы рекомендуют соблюдать осторожность при комбинировании этих препаратов [40].

Единственный метаанализ 14 крупномасштабных рандомизированных исследований с участием более 1000 человек, у которых была проведена оценка общего отношения рисков (ОР) 169 видов сердечно-сосудистых и репродуктивных заболеваний на фоне приема иНГЛТ-2 (глифлозинов), показал, что прием данной группы сахароснижающих препаратов был достоверно связан с более низким риском 13 видов сердечно-сосудистых заболеваний, например, хронической сердечной недостаточности (ОР 0,70, 95% ДИ 0,57–0,87), застойной сердечной недостаточности (ОР 0,74, 95% ДИ 0,66–0,83), острой сердечной недостаточности (ОР 0,72, 95% ДИ 0,60–0,86), ишемической болезни сердца (ОР 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97), ишемической кардиомиопатии (ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,99), фибрилляции предсердий (ОР 0,88, 95% ДИ 0,78–0,99), брадикардии (ОР 0,72, 95% ДИ 0,53–0,99) и артериальной гипертензии (ОР 0,70, 95% ДИ 0,54–0,91) [58]. При этом значимой связи между приемом данных препаратов и 18 типами изученных в метаанализе репродуктивных нарушений обнаружено не было, что, по мнению авторов, подтверждает не только достаточно высокую репродуктивную безопасность иНГЛТ-2 (глифлозинов), но и их большой фармакотерапевтический потенциал с точки зрения возможного применения для лечения мужского бесплодия при СД 2 в будущем [58].

Таким образом, основываясь на результатах доступных, но пока очень немногочисленных исследований репродуктивной безопасности иНГЛТ-2 (глифлозинов), можно сделать предварительный вывод, что данный класс сахароснижающих препаратов в целом обладает защитным эффектом в отношении мужской фертильности и улучшает параметры сперматозоидов в моделях СД 2 посредством нескольких уже установленных патогенетических механизмов (снижение глюкозотоксичности, антиоксидантный, противовоспалительный, антиапоптотический, энергообеспечивающий, ДНК-репаративный и другие эффекты) [59].

Двойные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (твинкретины)

Исследование эффектов инкретинных (локальных гормонов пищеварительного тракта человека), создание препаратов, имитирующих действие одного из них

(ГПП-1), и введение арГПП-1 в клиническую практику в 2005 г. стало важным прорывом на пути эволюции подходов к лечению СД 2 и ожирения [60]. Успешное применение первых инкретинных препаратов стимулировало дальнейшие исследования в этой области. Разработка новых, уже двойных, агонистов инкретинных рецепторов, которые связываются не только с рецепторами ГПП-1, но и с рецепторами ГИП, позволила реализовать возможность одновременного воздействия на различные пути метаболизма углеводов, липидов и белков [61]. Двойные агонисты (твинкретины), действующие через различные рецепторы и пострецепторные пути, дают дополнительные преимущества, реализуя аддитивные или синергические эффекты при лечении как ожирения, так и СД 2 [62].

Первый и пока единственный двойной агонист рецепторов ГПП-1/ГИП тирзепатид был одобрен для лечения СД 2 в 2022 г., для лечения ожирения – в 2023 г., и в 2025 г. появился первый российский препарат тирзепатида, который имеет сразу оба показания [63]. Внедрение в клиническую практику тирзепатида, который в рамках серии клинических исследований показал беспрецедентную эффективность в отношении снижения веса при благоприятном профиле безопасности, открывает новые перспективы в лечении ожирения и сопутствующих метаболических нарушений, прежде всего СД 2, предоставляя врачам дополнительные инструменты для достижения оптимальных результатов у пациентов [64–66]. Несмотря на достаточно короткий период клинического применения твинкретинных, за последние четыре года уже проведено несколько исследований по оценке их влияния на половую, эндокринную и репродуктивную системы у мужчин с ожирением, СД 2 и другими системными гормонально-метаболическими нарушениями [67–71].

S. La Vignera и соавт. (2025) в свое клиническое исследование включили 83 мужчины (средний возраст $55,3 \pm 5,5$ года) с ожирением и функциональным гипогонадизмом [67]. Все участники соблюдали гипокалорийную диету и ежедневно совершали 20-минутные пешие прогулки. Они были разделены на три группы: группа А (28 пациентов, средний возраст $56,3 \pm 4,7$ года) получала 2,5 мг тирзепатида еженедельно в течение первого месяца, со второго месяца доза была увеличена до 5 мг; группа В (30 пациентов, средний возраст $55,1 \pm 5,2$ года) не получала никакого фармакологического лечения; группа С (25 пациентов, средний возраст $54,0 \pm 6,5$ года) получала трансдермальный тестостерон. Исходно наблюдались значительные различия между группами в окружности талии, которая была выше в группе В, а также в показателях опросника для оценки компульсивного переедания (индекс Binge Eating Scale, BES), объема нежировой массы (по данным биоимпедансометрии) и уровней ЛГ в сыворотке крови, все эти показатели были выше в группе А. Через два месяца в группе А наблюдалось значительно большее снижение массы тела, окружности талии, индекса BES и объема жировой массы (по данным биоимпедансометрии) наряду с заметным увеличением нежировой

массы и индекса оценки эректильной функции по шкале МИЭФ-5 по сравнению с группами В и С. Кроме того, в группе А наблюдались значительно более высокие уровни ЛГ, ФСГ, ГСПГ, общего, свободного и биодоступного тестостерона, а уровни эстрадиола крови были значительно ниже, чем в группах В и С. Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что тирзепатид эффективен в улучшении как метаболических параметров и эректильной функции, так и уровня гонадных гормонов у пациентов с ожирением и функциональным гипогонадизмом. Эти результаты позволяют рассматривать твинкретины как перспективный метод лечения мужчин с ожирением и СД 2, имеющих бесплодие и функциональный гипогонадизм [67].

М. Ahsan и соавт. (2026) описали собственный клинический случай, демонстрирующий значительное улучшение фертильности при целенаправленной фармакотерапии ожирения с применением современных гипогликемических лекарственных препаратов [68]. Мужчина 42 лет в течение трех лет страдал бесплодием, ожирением (ИМТ 40,6; вес 123 кг), СД 2 и эректильной дисфункцией. Обследование показало нормогонадотропный гипогонадизм (уровень ФСГ – 6,9 МЕ/мл, ЛГ – 4,9 МЕ/л, общего тестостерона – 3,2 нмоль/л, ГСПГ – 19 нмоль/л). Анализ эякулята подтвердил азоосперию. Он похудел на 6,3 кг с помощью семаглутида за три месяца и еще на 10 кг с помощью тирзепатида, снизив ИМТ с 40,6 до 32,1 за восемь месяцев. Симптомы эректильной дисфункции и показатели спермограммы улучшились, что позволило его партнерше добиться естественного зачатия через восемь месяцев с начала медикаментозной терапии ожирения у мужчины, в результате чего родилась здоровая девочка [68]. Авторы делают вывод, что уменьшение жировой массы снижает активность ароматазы, уменьшая периферическую конверсию андрогенов в эстрогены и улучшая соотношение тестостерона и эстрогенов, необходимое для полноценного сперматогенеза, а прямая стимуляция рецепторов яичек арГИП и ГПП-1 усиливает функцию клеток Лейдига, способствуя синтезу тестостерона и сперматогенезу [68].

В экспериментальном исследовании I. Albokhadaim (2026) оценивал влияние тирзепатида на репродуктивные нарушения, развивавшиеся в стрептозотоцин-индуцированной модели СД 2 с добавлением диеты с высоким содержанием жиров у 60 самцов крыс линии Wistar по сравнению с метформином в течение восьми недель. Для этого все они были разделены на здоровую контрольную группу, контрольную группу СД 2, группу СД 2, получавшую тирзепатид, группу СД 2, получавшую метформин, и контрольную группу СД 2, где крыс кормили попарно, чтобы отличить эффекты, зависящие от веса, от эффектов, не зависящих от веса [69]. В результате у крыс в модели СД 2 наблюдались гипергликемия, резистентность к инсулину, снижение уровня репродуктивных гормонов, ухудшение качества спермы, повышенное перекисное окисление липидов и снижение активности антиоксидантных

и стероидогенных генов сперматозоидов. Тирзепатид заметно улучшал гомеостаз глюкозы, восстанавливал уровни тестостерона и гонадотропинов, усиливал антиоксидантную защиту благодаря активации пути Nrf2/Keap1, нормализовал экспрессию стероидогенных генов, сохранял архитектуру яичек, повышал экспрессию ядерного белка PCNA, отвечающего за репликацию ДНК, и снижал апоптоз, опосредованный каспазой 3. Эти эффекты были значимо выше, чем у метформина, и в значительной степени не зависели от снижения веса. Таким образом, тирзепатид уменьшает мужскую репродуктивную дисфункцию, связанную с СД, благодаря скоординированным метаболическим, антиоксидантным и стероидогенным механизмам [69]. По данным недавнего обзора J. Kettner и соавт. (2025), арГИП-1 и двойные арГИП/ГПП-1 способны оказывать благоприятное влияние на мужскую фертильность как минимум вследствие снижения веса и связанных с этим метаболических преимуществ (прежде всего, благодаря стойкой нормализации углеводного обмена, снижению ароматизации тестостерона в эстрогены и жировой липотоксичности и нормализации соотношения тестостерона и эстрогенов) [70]. Кроме того, обе группы препаратов, вызывая значительную потерю веса и улучшая чувствительность тканей к инсулину, приводят к снижению уровня ГСПГ и последующему повышению уровня общего и свободного тестостерона у мужчин с функциональным гипогонадизмом, связанным с ожирением и СД 2, а также демонстрируют дополнительный фармакотерапевтический потенциал в отношении улучшения эректильной функции у этой непростой категории пациентов [71].

Заключение

В настоящее время СД остается и, к сожалению, в долгосрочной перспективе будет одним из ключевых неинфекционных заболеваний современного человека, которое имеет настолько широкое распространение и настолько тяжелые последствия для здоровья и продолжительности жизни больных при отсутствии своевременного лечения, что можно утверждать о современной молчаливой мировой пандемии СД. В качестве еще одной такой мировой пандемии можно рассматривать семейное бесплодие, частота мужского фактора в этиологической структуре которого уже давно составляет 50%. Все доступные современные данные литературы однозначно указывают на негативное влияние СД на мужскую репродуктивную, эндокринную и половую функции, поэтому максимально раннее эффективное лечение мужского бесплодия и индивидуальная репродуктивная реабилитация бесплодных больных СД является одной из важнейших задач современной андрологии и репродуктологии, направленных на сохранение репродуктивного потенциала мировой мужской когорты и уменьшение распространенности семейного бесплодия в целом.

За последние десятилетия мы стали свидетелями стремительного накопления новых фундаментальных

знаний о патофизиологии различных типов СД, что привело к разработке и внедрению в рутинную эндокринологическую клиническую практику уникальных групп гипогликемических препаратов для коррекции прежде всего СД 2 как наиболее часто встречающегося метаболического типа заболевания. Закономерна необходимость репродуктивной оценки этих препаратов, поскольку сегодня пациенты с диагнозом СД 2, получающие пожизненную гипогликемическую терапию, существенно помолодели, при этом многие мужчины еще не успели реализовать свой репродуктивный потенциал.

Обзор современных гипогликемических лекарственных препаратов продемонстрировал наличие у большинства из них (арГПП-1, иНГЛТ-2 (глифлозины) и двойные арГПП-1/ГИП, или твинкретины) однозначных значимых благоприятных эффектов в отношении сперматогенной и эндокринной функций яичек у бесплодных мужчин с СД 2, что позволяет не только безопасно назначать их бесплодным мужчинам с СД 2 и ожирением, но и рассматривать как фармакотерапевтический потенциал с точки зрения возможного применения для лечения мужского бесплодия при СД 2 в будущем. Кроме того, у арГПП-1 и двойных арГПП-1/ГИП выявлен позитивный эректотропный эффект. Только данные по иДПП-4 (глиптинам) на сегодняшний день пока остаются неопределенными, поскольку в одних

исследованиях какое-либо влияние на мужскую репродуктивную функцию отсутствует, а в других выявлено достоверное улучшение сперматогенеза на фоне повышения сывороточных уровней общего тестостерона – эффекты, обусловленные выявленными у этих препаратов антиоксидантными, антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами. Поэтому делать какие-либо однозначные и далеко идущие выводы относительно репродуктивных эффектов иДПП-4 и их потенциального применения у бесплодных пациентов с ожирением и СД 2 пока рано, необходимы дальнейшие исследования для получения четкой и всесторонней объективной информации об их влиянии на мужскую репродуктивную и эндокринную системы.

Таким образом, на основе данных обзора литературы можно говорить как минимум о высокой репродуктивной безопасности всех групп новых гипогликемических лекарственных препаратов. Однако при этом настоятельно требуется подтверждение выявленных репродуктивных эффектов в крупных рандомизированных клинических исследованиях на людях. Особенно это касается иДПП-4, иНГЛТ-2 и твинкретинов, так как данные по этим группам пока весьма ограничены – в основном это эксперименты и единичные клинические случаи, тогда как репродуктивные эффекты арГПП-1 изучены лучше и потому освещены в современной литературе значительно подробнее. 🌐

Литература

1. Karamanou M., Protogerou A., Tsoucalas G., et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: the main contributors. *World J. Diabetes*. 2016; 7 (1): 1–7.
2. Lawrence J.M., Divers J., Isom S., et al. Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA*. 2021; 326 (8): 717–727.
3. Rooney M.R., Fang M., Ogurtsova K., et al. Global prevalence of prediabetes. *Diabetes Care*. 2023; 46 (7): 1388–1394.
4. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023; 402 (10397): 203–234.
5. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.M., et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373 (18): 1720–1732.
6. Ndumele C.E., Neeland I.J., Tuttle K.R., et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148 (20): 1636–1664.
7. Huang R., Chen J., Guo B., et al. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol. Med*. 2024; 30 (1): 11.
8. Zhang W., Tong L., Jin B., Sun D. Diabetic testicular dysfunction and spermatogenesis impairment: mechanisms and therapeutic prospects. *Front. Endocrinol*. 2025; 16: 1653975.
9. Koshy R.R., Kumar A.A., Maliyil B.T., et al. Antidiabetic pharmacotherapy aiding in fertility restoration: an integrative review of current evidence. *Middle East Fertil. Soc. J*. 2026; 31 (1): 25.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. Сахарный диабет. 2025; 28 (5S): 1–177.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. К столетию открытия инсулина. Сахарный диабет. 2021; 24 (1): 11–16.
12. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Робертус А.И. и др. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее. Проблемы эндокринологии. 2023; 69 (6): 86–101.
13. Chadt A., Scherneck S., Joost H.G., et al. Molecular links between obesity and diabetes: ‘Diabesity’. In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc., 2018 Jan 23. Bookshelf ID: NBK279051.
14. Meier J. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22 (5): 461–466.

15. Perseghin G., Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15: 85.
16. Zinman B., Nauck M.A., Bosch-Traberg H., et al. Liraglutide and glycaemic outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Ther.* 2018; 9 (6): 2383–2392.
17. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (7): 644–657.
18. Аметов С.С. Патофизиологический подход как основа выбора стратегии успешного лечения сахарного диабета 2 типа. *Фарматека.* 2017; 5: 28–35.
19. Li S., Huang N., Wang M., et al. GLP-1R in diabetes mellitus: from basic discovery to therapeutics development. *Front. Pharmacol.* 2025; 16: 1610512.
20. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018; 27 (4): 740–756.
21. Varnum A.A., Pozzi E., Deebel N.A., et al. Impact of GLP-1 agonists on male reproductive health – a narrative review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 60 (1): 50.
22. Gianetti E., Seminara S. Kisspeptin and KISS1R: a critical pathway in the reproductive system. *Reprod.* 2008; 136 (3): 295–301.
23. Caltabiano R., Condorelli D., Panza S., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Androl.* 2020; 8 (6): 1935–1945.
24. Gregorič N., Šikonja J., Janež A., Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diab. Obes. Metab.* 2025; 27 (2): 519–528.
25. Kuchakulla M., Poppas P.J., Wald G., et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on male fertility: emerging evidence and future directions. *Urology.* 2026; 213: 9–17.
26. Cannarella R., Calogero A.E., Condorelli R.A., et al. Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility? *Androl.* 2021; 9 (5): 1499–14503.
27. Li S., Lu M.M., Zhou D., et al. GLP-1: a novel zinc finger protein required in somatic cells of the gonad for germ cell development. *Dev. Biol.* 2007; 301 (1): 106–116.
28. Salvio G., Ciarloni A., Ambo N., et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on testicular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Androl.* 2025; 13 (8): 2022–2034.
29. Raheem O., Deameh M., Rowaiee R., et al. 166 – effects of GLP-1 receptor agonists on testosterone levels and semen parameters in men: a systematic review. *Continence.* 2025; 15: 102090.
30. Deameh M.G., Ramez M., Rowaiee R., et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on male reproductive hormones, semen parameters, and metabolic outcomes: a systematic review. *J. Sex. Med.* 2026; 23 (2): qdaf381.
31. Fuentes-Mendoza J.M., Concepción-Zavaleta M.J., Mendoza-Godoy J.J., et al. Beyond metabolism: sexual dysfunction and weight-loss drugs. *Sex. Med. Rev.* 2026; 14 (1): qeaf074.
32. Fisman E.Z., Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14 (1): 129.
33. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (25): 24–48.
34. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (1): 5–21.
35. Ayub N.N., Murad H.A., Ali S.S. Impaired expression of sex hormone receptors in male reproductive organs of diabetic rat in response to oral antidiabetic drugs. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2015; 53 (1): 35–48.
36. Abdelzaher W.Y., Rofaail R.R., Ali D.M.E., Attia M.E. Protective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in testicular torsion/detorsion in rats: a possible role of HIF-1 α and nitric oxide. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2020; 393 (4): 603–614.
37. Abdel-Aziz A.M., Naguib A., Hafez S.M. Sitagliptin protects male albino rats with testicular ischaemia/reperfusion damage: modulation of VCAM-1 and VEGF-A. *Androl.* 2020; 52 (2): e13472.
38. Ahmed Z.A., Abtar A.N., Othman H.H., Aziz T.A. Effects of quercetin, sitagliptin alone or in combination in testicular toxicity induced by doxorubicin in rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019; 13: 3321–3329.
39. Altabas V., Altabas K. DPP-4 inhibition improves a sexual condition? *Med. Hypotheses.* 2015; 85 (2): 124–126.
40. Alshamrani A.A., Al-Hamamah M.A., Albekairi N.A., et al. Impacts of the DPP-4 inhibitor saxagliptin and SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on the gonads of diabetic mice. *Biomedicines.* 2023; 11 (10): 2674.
41. Hibi H., Ohori T., Yamada Y. DPP-IV inhibitor may affect spermatogenesis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 93 (2): e74–e75.
42. Pelusi C. The effects of the new therapeutic treatments for diabetes mellitus on the male reproductive axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 821113.
43. Han L., Qu Q., Aydin D., et al. Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature.* 2022; 601 (7892): 274–279.
44. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сахарного диабета 2 типа в клинической практике. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (12): 16–24.
45. Cuypers J., Mathieu C., Benhalima K. SGLT2-inhibitors: A novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice. *Acta Clin. Belg.* 2013; 68 (4): 287–293.

46. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors – new data released at the American Diabetes Association. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2017; 16 (3): 93–95.
47. Johansen M.E., Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use sodium glucose cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin. Cardiol.* 2020; 43 (12): 1376–1387.
48. Luo Z., Wang L., Luo J., et al. Antidiabetic agents and male fertility: unraveling the impact of glucose-lowering therapies on sperm quality in diabetic males – a narrative review. *Transl. Androl. Urol.* 2025; 14 (10): 3387–3401.
49. Dana P., Hayati Roodbari N., Yaghmaei P., Hajebrahimi Z. Effects of empagliflozin on the expression of kisspeptin gene and reproductive system function in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 1059942.
50. Kosinski C., Papadakis G.E., Salamin O., et al. Effects of empagliflozin on reproductive system in men without diabetes. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 13802.
51. Kiani M., Mehranjani M.S., Shariatzadeh M.A. Empagliflozin improves sperm quality in diabetic rats by lowering oxidative stress and reducing apoptosis-related genes expression. *Reprod. Biol.* 2025; 25 (1): 100971.
52. Karaca B.U., Boran T., Köroğlu A.K., et al. Evaluation of toxic effects of dapagliflozin on reproductive system in diabetic rats. *Turk. J. Med. Sci.* 2022; 52 (4): 1362–1370.
53. Luo Z.C., Jin Z.R., Jiang Y.F., et al. The protective effects and underlying mechanisms of dapagliflozin on diabetes-induced testicular dysfunction. *Asian J. Androl.* 2023; 25 (3): 331–338.
54. Albekairi N.A., Al-Hamamah M.A., Alshamrani A.A., et al. Dapagliflozin mitigated elevated disomic and diploid sperm in a mouse model of diabetes and recover the disrupted Ogg1, Parp1, and P53 gene expression. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 2980.
55. Jin Z., Cao Y., Wen Q., et al. Dapagliflozin ameliorates diabetes-induced spermatogenic dysfunction by modulating the adenosine metabolism along the gut microbiota-testis axis. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 641.
56. Zhu X., Xia L., Yin D., et al. Evaluating the safety and efficacy of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in subjects with prediabetes: a protocol for a randomized controlled trial. *Diabetes Ther.* 2024; 15 (5): 1231–1244.
57. Ribeiro J.C., Martins A.D., Jarak I., et al. Exenatide and dapagliflozin combination enhances Sertoli cell secretion of key metabolites for spermatogenesis. *Biomedicines.* 2022; 10 (5): 1115.
58. Li L., Dong Y.H., Bai Y., et al. Association of SGLT2is with cardiovascular and reproductive diseases: a meta-analysis based on 14 large-scale randomized trials. *Endocrine.* 2024; 84 (3): 836–841.
59. Topsakal S., Ozmen O., Asci H., et al. Dapagliflozin prevents reproductive damage caused by acute systemic inflammation through antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2024; 135 (5): 561–574.
60. Романцова Т.И. Инновационные подходы к лечению ожирения: от фармакотерапии к наномедицине. *Ожирение и метаболизм.* 2024; 21 (4): 389–404.
61. Tall Bull S., Nuffer W., Trujillo J.M. Tirzepatide: A novel, first-in-class, dual GIP/GLP-1 receptor agonist. *J. Diabetes Complications.* 2022; 36 (12): 108332.
62. Karagiannis T., Avgerinos I., Liakos A., et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol.* 2022; 65 (8): 1251–1261.
63. FDA approves new medication for chronic weight management. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management> (дата обращения: 12.03.2026).
64. Garvey W.T., Frias J.P., Jastreboff A.M., et al. SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402 (10402): 613–626.
65. Wadden T.A., Chao A.M., Machineni S., et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat. Med.* 2023; 29 (11): 2909–2918.
66. Aronne L.J., Sattar N., Horn D.B., et al. SURMOUNT-4 investigators. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2024; 331 (1): 38–48.
67. La Vignera S., Cannarella R., Garofalo V., et al. Short-term impact of tirzepatide on metabolic hypogonadism and body composition in patients with obesity: a controlled pilot study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025; 23 (1): 92.
68. Ahsan M., Morrison A., Gohil S., et al. A successful case of obesity pharmacotherapy reversing male infertility recovery. In: *Endocrine Abstracts.* Bioscientifica. 2026. URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0117/ea0117p217> (дата обращения: 12.03.2026).
69. Albokhadaim I. Tirzepatide ameliorates type 2 diabetes-associated male reproductive dysfunction via modulation of the Nrf2/Keap1 pathway. *Toxicol. Res. (Camb.).* 2026; 15 (1): tfa010.
70. Kettner J., Donnelly E., Maes M.L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and reproductive health: current evidence and clinical implications. *J. Pharm. Practice.* 2026; 39 (3): 239–250.
71. Manzalji K.M.B., Alna'amneh S., Humaida S. The impact of GLP-1 receptor agonists on human fertility: a narrative review of the reproductive effects of semaglutide (Ozempic) and tirzepatide (Mounjaro) in men and women. *Scholars J. Med. Case Rep.* 2025; 13 (11): 2783–2787.

Reproductive Effects of Modern Hypoglycemic Drugs in Infertile Men with Type 2 Diabetes Mellitus

I.A. Tyuzikov, PhD¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³

¹ 'Tandem Plus' Medical Center, Yaroslavl

² 'Hormone Life' Clinic, Moscow

³ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Aim. To systematize the known reproductive effects of modern hypoglycemic drugs in infertile men with type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Key points. A review of current data has shown that all groups of modern hypoglycemic drugs generally demonstrate a convincing positive effect on the spermatogenic and endocrine functions of the testicles in men with reproductive disorders on the background of DM-2.

The most studied in terms of efficacy and safety for reproductive function are the very first modern drugs for the correction of carbohydrate disorders in DM-2 from the class of incretin mimetics – glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs). In all studies and meta-analyses, treatment with GLP-1RAs in men with DM-2 was associated with significant favorable changes in reproductive and hormonal profiles against the background of a simultaneous noticeable improvement in systemic metabolic parameters (insulin resistance, obesity, functional male hypogonadism) associated with DM-2 and having an independent effect on male fertility. These data clearly reflect the potential role and promising pharmacotherapeutic strategy for the use of GLP-1RAs in the treatment of male reproductive dysfunction associated with metabolic disorders, primarily obesity and DM-2. In addition, this group of hypoglycemic (sugar-lowering) drugs demonstrates additional positive effects in terms of maintaining and improving erectile function in this category of patients.

Available data on the reproductive effects of gliptins – inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4), representatives of the incretin mimetic class with 20 years of practice in the treatment of DM-2, are still small and ambiguous, and there are no systematic reviews and meta-analyses on this topic. Some researchers declare the absence of the effect of these drugs on male reproductive dysfunction in DM-2, others claim a significant improvement in spermatogenesis against the background of increased serum levels of total testosterone due to the antioxidant, anti-apoptotic and anti-inflammatory properties of iDPP-4 in relation to specific diabetic testiculopathy. Therefore, it is not yet possible to draw any unambiguous conclusions regarding the reproductive effects of iDPP-4 and the possibilities for use in patients with obesity and DM-2 with functional hypogonadism and fertility disorders. Further studies are needed to obtain clear and comprehensive objective information on the effects of these drugs on the male reproductive and endocrine systems. Few studies of the reproductive effects of gliflozines – sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (iSGLT2) – allow us to conclude that this class of drugs as a whole has a reliable protective effect against male fertility due to gonadotropic protective mechanisms (antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, energy-providing, DNA reparative). The only available meta-analysis confirmed not only the sufficiently high safety of iSGLT2 in reproductive function, but also their great pharmacotherapeutic potential for the treatment of male infertility in DM-2 in the future.

Twincetins are dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and GLP-1 receptors agonist are the newest glucose-lowering drugs, however, few studies evaluating their reproductive aspects have convincingly shown that they have an indirect beneficial effect on male fertility due to weight loss, elimination of insulin resistance, and a decrease in the severity of testosterone aromatization to estrogen in adipose tissue. In addition, these drugs improve the androgenic status of obese and DM-2 infertile men by lowering sex hormone binding globulin levels and then increasing total and free testosterone levels. Like GLP-1RAs, twincetins show high potential for improving erectile function in this complex patient population.

Conclusion. Taking into account the 'rejuvenation' of DM-2, patients with this disease during hypoglycemic therapy need to simultaneously correct reproductive dysfunction associated with DM-2 and its key metabolic comorbidities (obesity, metabolic syndrome, functional hypogonadism), it is extremely important that drug therapy with DM-2 does not exacerbate the existing fertility disorders in these patients. The review showed that, in general, all groups of 'new' modern hypoglycemic drugs demonstrate a high profile of safe reproductive and endocrine status of infertile men with DM-2. However, confirmation of the identified reproductive effects in large randomized human clinical trials is urgently required. This is especially true for DPP-4, iSGLT2 and twincetin inhibitors, since data on these groups are still very limited in general and are mainly experimental in nature with isolated clinical studies, while the reproductive potential of GLP-1 receptor agonists has been better studied and therefore more widely covered in modern literature.

Keywords: male reproductive dysfunction, male infertility, diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, incretin mimetics, gliptins, gliflozines, twincetins