

## ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА В УРОАНДРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, Е.А. Греков<sup>2</sup>, А.В. Смирнов<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль  
<sup>2</sup> Клиника «Hormone Life», Москва  
<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

**Адрес для переписки:**

Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

**Ключевые слова:**

инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, метформин, уролитиаз, эректильная дисфункция, стероидогенез, мужской гипогонадизм, сперматогенез, мужская репродукция

**Резюме**

В настоящее время углеводные нарушения (инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет 2-го типа (СД2)) не только представляют собой большой самостоятельный блок эндокринологической патологии, но и рассматриваются как важные системные механизмы патогенеза заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин (уроандрологическая патология). Более 60 лет для коррекции указанных нарушений углеводного обмена используется сахароснижающий препарат группы бигуанидов метформин, у которого, помимо доказанного гипогликемического действия, выявлен уникальный спектр негликемических метаболических эффектов, позволяющий рассматривать его как препарат с потенциально новыми широкими терапевтическими возможностями. Учитывая доказанные инсулинозависимые механизмы патогенеза уроандрологической патологии, можно ожидать определенных дополнительных эффектов приема метформина на клиническое течение и исходы заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин, однако в отечественной литературе этот аспект проблемы освещен недостаточно. В статье на основе изучения текущей доказательной базы мировой и отечественной литературы представлен обзор результатов клинико-экспериментальных исследований и метаанализов, отражающих изученные эффекты приема метформина при основных уроандрологических заболеваниях. Показано потенциально благоприятное действие метформина на клиническое течение уролитиаза и артериогенной эректильной дисфункции у мужчин с СД2. При этом эффекты препарата на стероидогенез и особенно сперматогенез у мужчин с углеводными нарушениями остаются настолько противоречивыми, что некоторые авторы даже сформулировали концепцию метформина как потенциального репродуктивного токсиканта. Практически не изучены терапевтические возможности метформина при уроандрологических заболеваниях у мужчин, имеющих только ИР (так называемый предиабет). В этой связи требуется дальнейшее всестороннее изучение метформина, прежде всего в клинических исследованиях.

**Для цитирования:**

Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Эффекты метформина в уроандрологической практике. Фармакология & Фармакотерапия. 2023; 4: 84–95. DOI 10.46393/27132129\_2023\_4\_84

## EFFECTS OF METFORMIN IN UROANDROLOGICAL PRACTICE

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, E.A. Grekov<sup>2</sup>, A.V. Smirnov<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl  
<sup>2</sup> Clinic 'Hormone Life', Moscow  
<sup>3</sup> City clinical hospital No. 31, St. Petersburg

**For correspondence:**

Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

**Key words:**

insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, metformin, urolithiasis, erectile dysfunction, steroidogenesis, male hypogonadism, spermatogenesis, male reproduction

**For citation:**

Grekov E.A., Tyuzikov I.A., Smirnov A.V. Effects of metformin in uroandrological practice. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2023; 4: 84–95. DOI 10.46393/27132129\_2023\_4\_84

## Summary

Currently, carbohydrate disorders (insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (DM2)) are not only a large independent block of endocrinological pathology, but are also considered as important systemic mechanisms of the pathogenesis of diseases of the genitourinary and reproductive systems in men (uroandrological pathology). For more than 60 years, a sugar-lowering drug of the biguanide group, metformin, has been used to correct these disorders of carbohydrate metabolism. In addition to its proven hypoglycemic effect, a unique spectrum of non-glycemic metabolic effects has been revealed, which allows us to consider metformin as a drug with potentially new and wide therapeutic possibilities. Taking into account the proven insulin-dependent mechanisms of the pathogenesis of uroandrological pathology, we can expect certain additional effects of taking metformin on the clinical course and outcomes of diseases of the genitourinary and reproductive systems in men, however, this aspect of the problem is clearly insufficiently presented in the domestic literature. Based on the study of the current evidence base of the world and domestic literature, the article presents an overview of the results of clinical and experimental studies and meta-analyses reflecting the studied effects of taking metformin in major uroandrological diseases. The potentially beneficial effect of metformin on the clinical course of urolithiasis and arteriogenic erectile dysfunction in men with DM2 has been shown. At the same time, the effects of the drug on steroidogenesis and especially spermatogenesis in men with carbohydrate disorders remain so contradictory that some authors have even formulated the concept of metformin as a potential reproductive toxicant. The therapeutic possibilities of metformin in uroandrological diseases in men with only IR (the so-called pre-diabetes) have not been practically studied. In this regard, further comprehensive study of metformin is required, primarily in clinical trials.

## Введение

Уроандрологические заболевания уже давно стали предметом научно-практического интереса не только урологов-андрологов, но и эндокринологов, поскольку взрослые пациенты с инсулинорезистентностью (ИР) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2), при которых, как правило, назначается длительная терапия метформином, составляют большой удельный вес в рутинной уроандрологической практике [1]. Изолированно, а чаще в комплексе с другими компонентами метаболического синдрома (МС) вышеописанные углеводные нарушения вносят достоверный негативный вклад в течение и исходы практически всех заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин, о чем свидетельствует современная доказательная литература на уровне многочисленных систематических обзоров и метаанализов, содержащих убедительные доказательства связи между патофизиологическими механизмами всех компонентов МС, включая ИР/СД2, и таких уроандрологических заболеваний, как уrolитиаз, эректильная дисфункция (ЭД), мужское бесплодие, мужской гипогонадизм и заболевания предстательной железы [2–7].

Метформин не используется как самостоятельный препарат в стандартных схемах фармакотерапии заболеваний мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин. Однако, во-первых, сегодня на приеме врачей разных специальностей продолжает увеличиваться количество мужчин с нарушениями углеводного обмена, которые получают длительную терапию метформином, так как с 2005 г. метформин является препаратом первой линии фармакологического лечения СД2, согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), и с 2006 г. – препаратом первой линии в комплексе с нефармакологическими методами лечения, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) [8, 9]. Метформин является наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом во всем мире, который постоянно принимают более 150 млн пациентов.

Во-вторых, как было сказано ранее, доказаны различные патофизиологические механизмы вовлечения ИР/СД2 в мультифакторный патогенез уроандрологических заболеваний [2–7]. И, в-третьих, сегодня метформин имеет огромный потенциал дальнейшего терапевтического применения, поскольку, помимо достоверного улучшения гликемического профиля, обладает целым спектром негликемических метаболических (плейотропных) эффектов: позитивно влияет на строение тела, является антиоксидантом, митохондриальным протектором, кардио-, гепато-, нефропротектором, иммуномодулятором, регулятором теломеразной активности, улучшает липидный профиль, оказывает онкостатическое, антипролиферативное, противомикробное, противовоспалительное действие (в том числе при COVID-19), а также позитивное влияние на некоторые маркеры старения, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве потенциального антивозрастного средства и геропротектора [10, 11] (рис. 1).

В современных обзорах многочисленных исследований показано, что использование метформина ас-

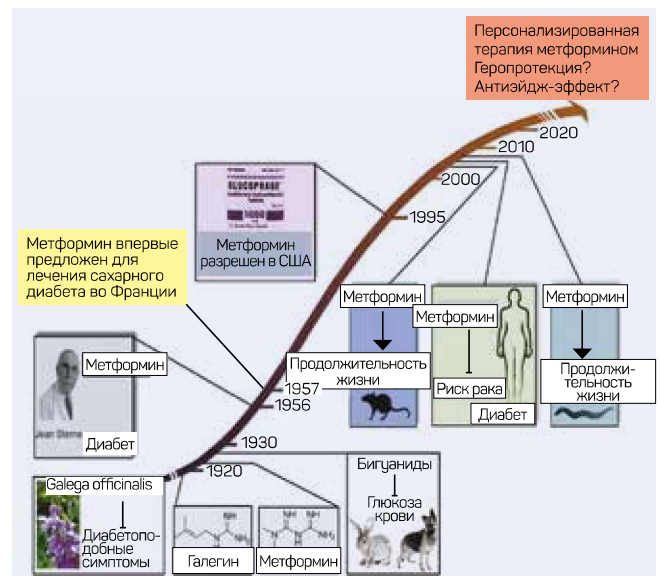


Рис. 1. История научного исследования и клинического применения метформина [11]

социровано с более низким риском артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, варикозного расширения вен, геморроя, деменции, узлового зоба, лейомиомы матки, остеопороза/переломов позвоночника, воспалительных заболеваний кишечника, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий [12].

В настоящее время показания к применению метформина расширены и включают, кроме СД2, нарушение толерантности к глюкозе, в том числе ИР, у обоих полов и синдром поликистозных яичников у женщин [13, 14]. Описанные к настоящему времени полифункциональные негликемические метаболические эффекты метформина, очевидно, могут оказывать дополнительное независимое влияние на течение и исходы многих заболеваний современного человека. В этой связи особый интерес представляют данные о новых свойствах этого уникального препарата при уроандрологических заболеваниях, поскольку в их патогенез вовлечены механизмы ИР/СД2 и оба вида патологии часто сочетаются друг с другом. Например, активно изучается влияние приема метформина на течение заболеваний предстательной железы, и в современных обзорах литературы показано, что применение метформина может быть связано, в частности, с более низким уровнем простатического специфического антигена у мужчин, хотя клинические последствия этого факта требуют дополнительных исследований и уточнений. Несмотря на отсутствие доказательных исследований влияния метформина на хронический простатит, он может иметь потенциальные преимущества благодаря своим антимикробным и противовоспалительным свойствам [15]. Метформин также может снижать риск развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы путем ингибирования инсулиноподобного фактора роста, и некоторые исследователи предполагают защитную роль метформина в отношении риска развития рака предстательной железы, хотя имеющиеся в настоящее время результаты являются не окончательными и порой весьма противоречивыми [15, 16].

В данном обзоре рассмотрены доступные исследования, в которых изучалось влияние метформина на течение некоторых уроандрологических заболеваний у мужчин с углеводными системными нарушениями. Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций в базах данных PubMed, Medline, e-Library с приоритетным включением в обзор публикаций последних десяти лет.

### Метформин и заболевания почек у мужчин

Мочекаменная болезнь (уролитиаз) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, проявляющимся в основном в трудоспособном возрасте, что приводит к большому экономическому бремени для системы здравоохранения [17]. На сегодняшний день существует множество теорий локального камнеобразования в почках, которые объясняют этот процесс с точки зрения влияния различных эндогенных и экзогенных факторов [18]. Однако уроли-

тиаз – это прежде всего системное заболевание нарушения обмена веществ (метаболизма), в патогенез которого вовлечено огромное количество патофизиологических механизмов, что делает данную проблему междисциплинарной. Среди современных факторов патогенеза уролитиаза особое внимание сегодня уделяется связи заболевания с МС. Все современные метаанализы наглядно показывают, что МС в целом достоверно связан с повышенным риском развития уролитиаза с отношением шансов (ОШ) 1,769 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,386–2,309). Суммарный риск развития уролитиаза при артериальной гипертензии, дислипидемии, СД2 и ожирении в рамках МС составляет 1,613 (95% ДИ 1,213–2,169), 1,586 (95% ДИ 1,007–2,502), 1,552 (95% ДИ 1,027–2,344) и 1,531 (95% ДИ 1,099–2,109) соответственно. Увеличение количества компонентов МС у пациента достоверно увеличивает риск развития уролитиаза, при этом чем выше уровень глюкозы/инсулина в плазме крови натощак и индекс массы тела (ИМТ), тем выше риск образования камней в почках [19–21]. Поэтому, согласно современным рекомендациям, во всех случаях уролитиаза следует рекомендовать полный скрининг системных гормонально-метаболических факторов риска образования камней в почках [22]. Считается, что патофизиология повышенного риска камнеобразования у пациентов с МС связана прежде всего с ожирением и ИР, которые способны изменять литогенный профиль мочи на фоне диетических факторов. У этих пациентов часто наблюдаются камни из мочевой кислоты и оксалата кальция, связанные с нарушением обмена гликогенных аминокислот. При этом ИР изменяет кислотно-щелочной баланс мочи, что приводит к снижению ее pH и увеличивает риск кристаллизации мочевых солей [23]. Ожирение также связано с избыточным потреблением литогенных веществ с пищей и увеличением частоты инфекций мочевыводящих путей. Недавние исследования также показали, что нефролитиаз увеличивает риск инфаркта миокарда, прогрессирования хронического заболевания почек и СД2 и что современная бариатрическая хирургия, направленная на борьбу с ожирением, в свою очередь способна вызывать вторичную гипероксалурию и оксалатную нефропатию [24] (рис. 2).

Известно, что почки играют важную роль в гомеостазе глюкозы посредством глюконеогенеза, утилизации глюкозы и реабсорбции глюкозы из почечного клубочкового фильтрата. Каждый день почки фильтруют примерно 180 г глюкозы, и практически вся она реабсорбируется в системный кровоток [25]. В этой связи ряд исследователей рассматривают углеводный профиль как независимый фактор риска развития уролитиаза, в частности оксалатного или уратного, так как метаболизм глюкозы тесно связан с эндогенным обменом обоих типов солей [26]. Недавнее крупное ретроспективное когортное исследование, включившее 278 628 взрослых корейцев без уролитиаза, которые прошли комплексное медицинское обследование в период с 2011 по 2017 г., показало, что в течение медианы наблюдения 4,2 года



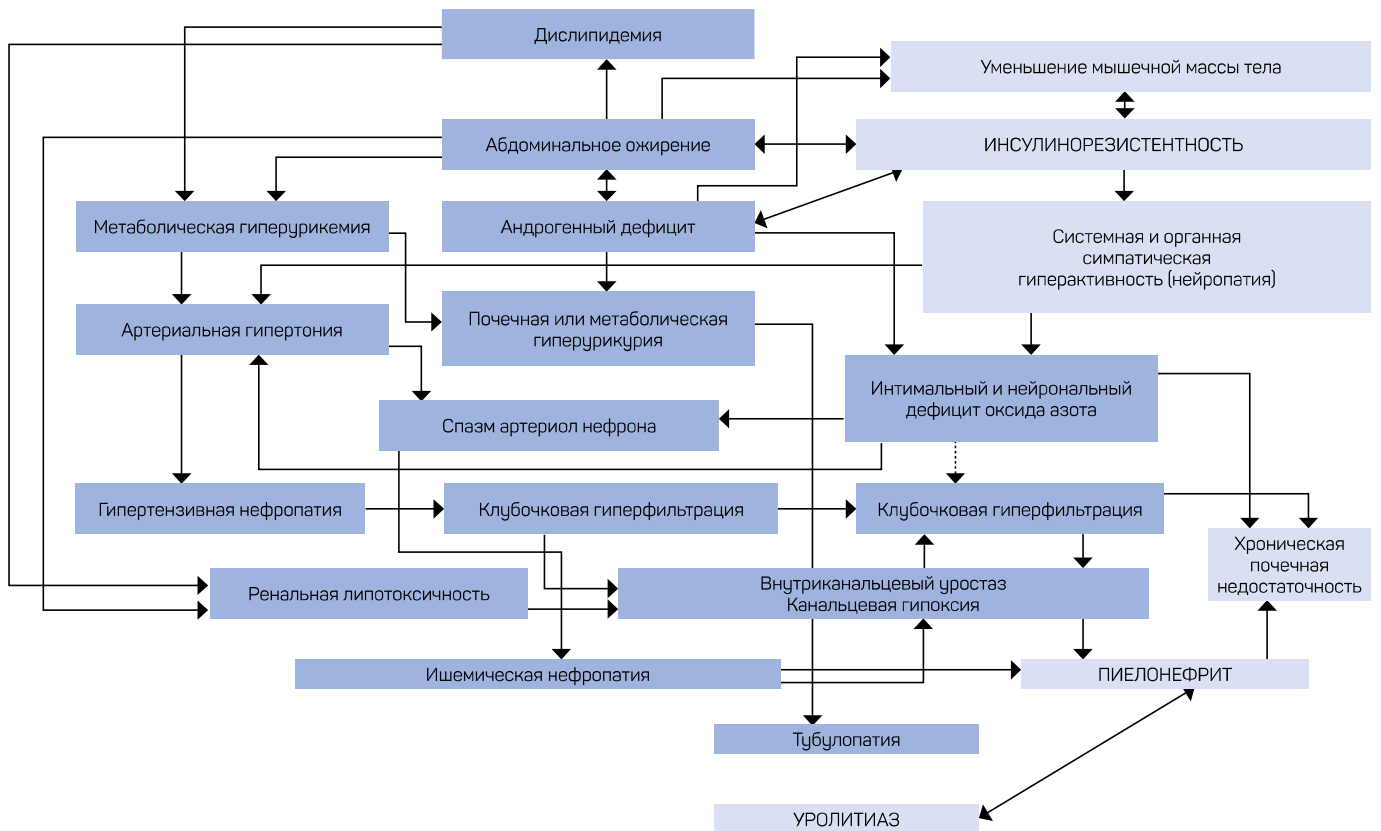


Рис. 2. Патогенетические связи инсулинорезистентности и других компонентов метаболического синдрома в патогенезе нефролитиаза у мужчин [23]

у 6904 участников образовались камни в почках, при этом более высокие значения гликемии, даже в пределах нормогликемического диапазона, и индекса НОМА-IR (инсулинорезистентности) были положительно связаны с повышенным риском развития нефролитиаза у мужчин, но не у женщин [27]. Кроме того, в различных моделях острых заболеваний почек у животных метформин защищает клетки почечных канальцев от воспаления, апоптоза, стресса реактивного кислорода (АФК), стресса эндоплазматического ретикулула, эпителиально-мезенхимального перехода посредством активации AMPK-механизма [28]. В частности, в экспериментальном исследовании на крысах-самцах линии Sprague-Dawley, разделенных на контрольную группу, группу, получавшую этиленгликоль, и группу, получавшую этиленгликоль + метформин, показано, что метформин заметно снижал концентрацию малонового диальдегида и повышал активность супероксиддисмутазы в клеточной культуре, при этом образование кристаллов в почках в группе, получавшей этиленгликоль + метформин, было значительно снижено по сравнению с группой, получавшей только этиленгликоль [29].

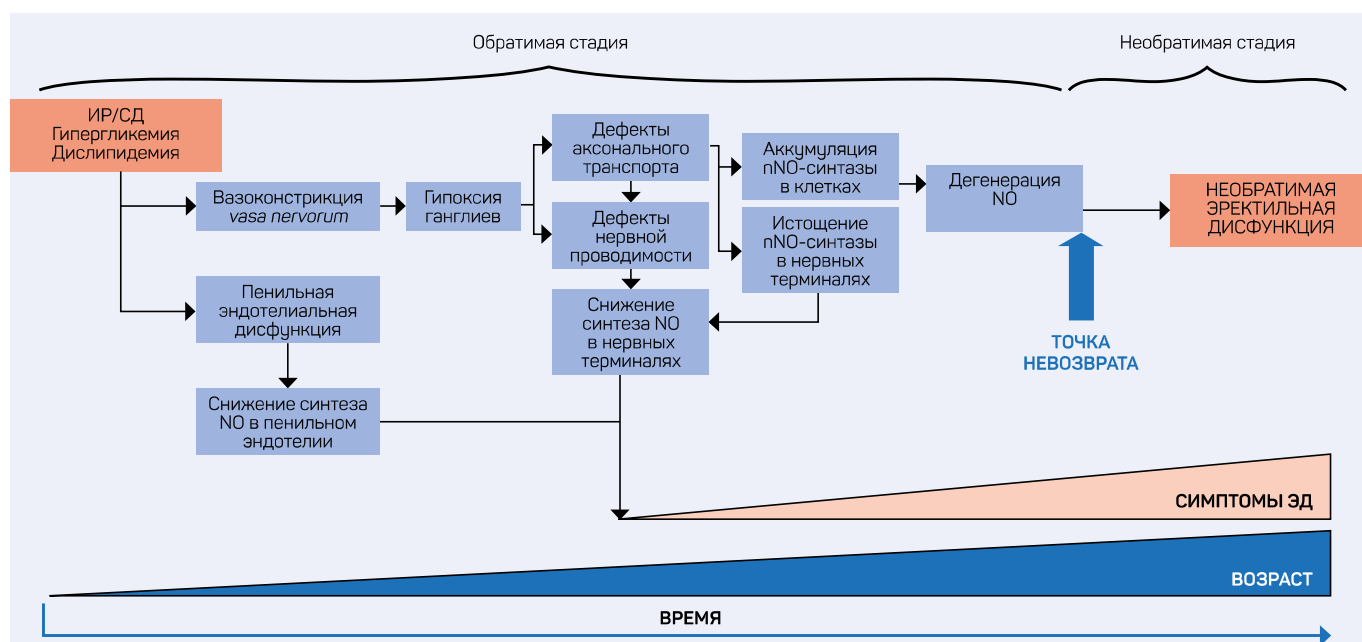
A. Song и соавт. (2021) в большом описательном обзоре указывают, что при диабетической болезни почек метформин также уменьшает потерю подоцитов, апоптоз мезангиальных клеток и старение канальцевых клеток посредством AMPK-опосредованных сигнальных путей [30]. Кроме того, метформин ингибирует секрецию жидкости, опосредованную регулятором трансмем-

бранной проводимости при муковисцидозе, и образование кист при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Кроме того, метформин способствует облегчению течения нефролитиаза и почечно-клеточного рака. Однако клинические данные не всегда согласуются с доклиническими и экспериментальными данными, и некоторые клинические исследования показали незначительное или даже пагубное влияние метформина у пациентов с СД2 с заболеваниями почек. При этом метформин-ассоциированный лактоацидоз (MALA) является жизненно важной проблемой, ограничивающей применение метформина [30]. Поэтому метформин следует с осторожностью назначать пациентам с хронической болезнью почек, непременно ориентируясь на показатели скорости клубочковой фильтрации, чтобы уменьшить риск развития лактоацидоза [31].

### Метформин и эректильная дисфункция

Популяционные исследования показывают, что риск развития ЭД у мужчин с ИР/СД2 примерно в 3,5 раза выше, чем в здоровой мужской популяции, и не зависит от возраста [32]. Это объясняется, в частности, тем, что ЭД является частным, но самым ранним доклиническим маркером любой эндотелиальной дисфункции, а ИР/СД2 как самостоятельные заболевания и как ключевые компоненты МС достоверно связаны с последней, поэтому негативная роль системных углеводных нарушений в патогенезе нарушений эрекции у мужчин является очевидной и доказанной [2, 33, 34] (рис. 3).





NO – оксид азота; pNO-синтаза – нейрональная синтаза оксида азота NO.

Рис. 3. Механизмы эректильной дисфункции при СД [34]

В экспериментах на самцах крыс метформин улучшал течение ЭД, индуцированной ангиотензином II, восстанавливая экспрессию синтазы оксида азота (NO) и нормализуя контрактильность кавернозных тел [35]. Метформин также улучшал ЭД у крыс с ожирением и ИР, а комбинированное применение метформина и икарисида II (активного компонента с ингибирующей фосфодиэстеразы 5-го типа активностью, полученного из китайского лекарственного средства *Epimedium brevicornum*) улучшало ЭД у крыс в моделях СД2 [36–38]. В Аргентине было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием 30 мужчин, имеющих только ИР, но не СД2, которые плохо реагировали на прием силденафила (100 мг). Лечение метформин в течение четырех месяцев (1700 мг/сут, n = 17) улучшило ЭД, а также способствовало снижению ИМТ и улучшению чувствительности к инсулину [39]. Потенциальная польза метформина при ЭД у мужчин с точки зрения ее патофизиологических механизмов была рассмотрена в большом обзоре J.P. Patel и соавт. (2017), которые выявили три основных специфических механизма развития артериогенной ЭД: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение активности симпатических пенильных нервов, атеросклеротическое сужение просвета пенильных сосудов, которые были связаны с ИР, а она, в свою очередь, сопровождается ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и высокими рисками развития СД2 [40]. Авторы пришли к выводу, что метформин потенциально может влиять на первые два из трех вышеописанных механизмов, участвующих в патогенезе артериогенной ЭД, но при этом не оказывает существенного влияния на третий механизм патогенеза [40]. Однако потенциальное влияние метформина на ЭД по третьему пути, по крайней мере частично, подтверждается недавним обсервационным исследова-

нием, которое показало значительное снижение риска артериальной гипертензии (отношение рисков (OR) 0,724; 95% ДИ 0,681–0,769) у пациентов с СД2, получавших лечение с метформин, по сравнению с пациентами, которые никогда не получали метформин. Авторы сделали вывод, что, поскольку артериальная гипертензия является хорошо документированным и общепризнанным фактором риска атеросклеротических заболеваний и ЭД, вероятно, улучшение течения артериогенной ЭД в результате снижения риска артериальной гипертензии и атеросклеротических заболеваний, связанных с применением метформина, может иметь клиническое значение [41].

Другое перекрестное исследование имело небольшой размер выборки – 64 пациента с СД2 и ЭД (34 пациента, получавших метформин, и 30 пациентов, получавших глибенкламид) и 27 здоровых мужчин, не страдающих СД2, составивших группу контроля. Исследователи пришли к противоречивому выводу, показав, что у пациентов, принимавших метформин, отмечались более низкий уровень тестостерона, более низкий уровень полового влечения и более тяжелая ЭД в сравнении с пациентами, получавшими глибенкламид [42]. Однако авторы делают оговорку, что из-за неспособности дизайнера перекрестного исследования ответить на вопрос о причинно-следственной связи, значительных различий в исходных характеристиках между различными подгруппами и отсутствия учета многомерной корректировки при анализе данных следует осторожно интерпретировать результаты, полученные в наблюдательных исследованиях с небольшими размерами выборки. Кроме того, остается неясным, могут ли эффекты метформина отличаться у мужчин с ИР/СД2 и у здоровых мужчин без углеводных нарушений [42].

Таким образом, хотя благоприятное влияние метформина на ЭД наблюдается у животных, такое

преимущество у людей недостаточно изучено, а полученные данные остаются противоречивыми. Психосоциальные проблемы, сопутствующие заболевания и клиническое лечение другими лекарственными препаратами могут играть важную роль в развитии ЭД, что, несомненно, усложняет интерпретацию соответствующих исследований на людях, однако исследование пользы метформина в качестве дополнения к стандартной терапии ЭД у мужчин с углеводными нарушениями требует дальнейшего изучения хотя бы по причине большого количества пациентов, принимающих данный препарат по официальным показаниям.

### Метформин и мужской гипогонадизм (дефицит тестостерона)

Инсулин и андрогены у мужчин находятся в сложных взаимосвязанных отношениях: как инсулин регулирует синтез и действие андрогенов, так и андрогены влияют на секрецию инсулина и чувствительность к нему [43]. Во многих исследованиях показано, что у мужчин с низким уровнем тестостерона существенно повышается риск развития ИР/СД2 [44, 45]. При этом существует и обратная направленность вектора «андрогены – ИР/СД2»: ожирение, ИР/СД2 и другие компоненты МС достоверно повышают риски развития более тяжелого мужского гипогонадизма с вовлечением в патогенез различных механизмов [46].

С целью ответа на вопрос, существует ли двусторонняя связь между концентрацией тестостерона и резистентностью к инсулину у мужчин, было проведено проспективное популяционное исследование методом случайной выборки из 1282 мужчин в возрасте 30–74 лет, обследованных в 2002–2005 гг. на юго-западе Швеции и далее наблюдавшихся в 2012–2014 гг. [47]. Средний возраст исходно составил  $47,3 \pm 11,4$  года, в последующее обследование были включены мужчины, средний возраст которых уже составлял  $57,7 \pm 11,6$  года. Результаты показали, что низкие концентрации общего и свободного тестостерона исходно были достоверно связаны с высоким индексом НОМА-IR при последующем наблюдении в многомерной модели, включавшей возраст, соотношение окружностей талии и бедер, физическую активность, употребление алкоголя, курение, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), С-реактивного белка, гипертонию, диабет и индекс НОМА-IR на исходном уровне. Мужчины в пределах самого низкого квартиля общего тестостерона исходно имели значительно более высокий индекс НОМА-IR при последующем наблюдении, чем в других квартилях (Q1 против Q2  $p = 0,008$ ; Q1 против Q3  $p = 0,001$ ; Q1 против Q4  $p = 0,052$ ). Многофакторный анализ влияния ИР на уровни тестостерона исходно при последующем наблюдении не выявил значимых ассоциаций в отношении концентрации общего ( $\beta = -0,003$ ,  $p = 0,928$ ) или биодоступного тестостерона ( $\beta = -0,006$ ,  $p = 0,873$ ), с поправкой на исходные концентрации общего тестостерона, возраст, соотношение талии и бедер, уровень ЛПНП, С-реактивного белка, физическую активность, употребление алкоголя, курение, гипертонию и диабет. Низкие концентрации тестостерона на исходном уровне предсказывали более

высокую резистентность к инсулину при последующем наблюдении, но высокая резистентность к инсулину на исходном уровне не могла предсказать низкий уровень тестостерона при последующем наблюдении [47]. Тем не менее в крупных эпидемиологических исследованиях показано, что низкие уровни тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) являются предикторами развития как ИР, так и СД2: при снижении уровня свободного тестостерона на 1 стандартное отклонение (4 нг/дл) риск развития СД2 составлял 1,58, а при снижении уровня ГСПС на 1 стандартное отклонение (16 нмоль/л) – 1,89. Эти данные позволяют утверждать, что дефицит тестостерона является независимым фактором риска развития СД2 у мужчин. При этом чем ниже уровень тестостерона, тем больше компонентов МС можно выявить у мужчины, и наоборот [48]. В современных метаанализах также декларируется, что у пациентов с СД2 чаще регистрируются более низкие уровни общего и свободного тестостерона, а также ГСПС сыворотки крови, чем у здоровых мужчин, а тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ) улучшает контроль гликемии, чувствительность к инсулину и показатели липидного спектра у гипогонадных пациентов с СД2 и МС, частично за счет снижения центрального ожирения, поэтому гипогонадным пациентам с СД2 следует предлагать ТЗТ наряду с антидиабетическим лечением [6, 7]. Современные клинико-экспериментальные исследования однозначно доказали, что между уровнем тестостерона и индексом НОМА-IR существует отрицательная достоверная корреляция: чем выше резистентность к инсулину, тем ниже уровень тестостерона у молодых взрослых мужчин, а ТЗТ способна не только нормализовать уровень эндогенного тестостерона, но и уменьшить или вовсе ликвидировать ИР [49–51].

Казалось бы, назначение метформина мужчинам с СД2/ИР в данном случае вполне патогенетически оправданно, однако результаты исследований по потенциальному влиянию метформина на тестикулярную функцию у мужчин (стероидогенез/сперматогенез) достаточно противоречивы и во многом зависят от гормонально-метаболических особенностей пациентов. J.C. Fernández-García и соавт. (2022) провели однолетнее параллельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценили независимые и комбинированные эффекты метформина и тестостерона (три основные группы) у 106 мужчин с ожирением в возрасте 18–50 лет, у которых был низкий уровень тестостерона, но не было СД2 [52]. Первичным результатом было изменение резистентности к инсулину, измеряемое как оценка модели гомеостаза по индексу НОМА-IR. Вторичные результаты включали изменения общего и свободного тестостерона в сыворотке крови, состава тела, метаболических показателей, эректильной функции и качества жизни, связанного со здоровьем. Результаты показали, что индекс НОМА-IR значительно снизился во всех трех основных группах по сравнению с плацебо (метформин – 2,4, 95% ДИ 4,1–0,8,  $p = 0,004$ ; тестостерон – 2,7, 95% ДИ 4,3–1,1,  $p = 0,001$ ; комбинация – 3,4, 95% ДИ от -5,0 до -1,8,

$p < 0,001$ ). Комбинированная терапия не превосходила терапию только тестостероном в снижении резистентности к инсулину ( $-0,7, 95\%$  ДИ  $-2,3-0,9, p = 0,383$ ). При этом только комбинация метформина с тестостероном значительно увеличивала концентрацию общего и свободного тестостерона по сравнению с плацебо. Независимо от вида терапии не было обнаружено существенных изменений в составе тела (за исключением более значительного снижения жировой массы в группе метформина и комбинированной терапии), метаболических показателях, эректильной функции или качестве жизни [52].

В клиническом исследовании Y. Nu и соавт. (2021) 70 мужчин с впервые диагностированным СД2 и уровнем гликированного гемоглобина  $HbA1c > 9,0\%$  (75 ммоль/моль) получали интенсивную помповую терапию инсулином в течение пяти дней для достижения нормализации уровня глюкозы [53]. Они были рандомизированы в соотношении 1:1 в контрольную группу (продолжали принимать только интенсивный инсулин) и группу метформина (плюс метформин). Терапию проводили в течение месяца. Тестостерон измеряли на исходном этапе, при рандомизации и после месячного лечения. В результате уровни общего, свободного и биодоступного тестостерона значительно увеличились в течение пяти дней (все  $p < 0,001$ ). Через месяц в группе метформина уровни общего (12,7 против 15,3 нмоль/л), свободного (0,20 против 0,24 нмоль/л) и биодоступного (4,56 против 5,31 нмоль/л) тестостерона были ниже, чем в контрольной группе (все  $p < 0,05$ ). Таким образом, у мужчин с СД2 пероральный прием метформина в течение месяца может снижать уровень тестостерона в сыворотке крови независимо от контроля уровня глюкозы в крови, а влияние длительного приема метформина на уровень тестостерона у мужчин нуждается в дальнейшем изучении [53].

Согласно результатам метаанализа, основанного на поиске в базе PubMed с 2000 г. по октябрь 2022 г., имеющиеся в настоящее время данные вовсе не показывают или показывают лишь весьма ограниченное повышение уровня тестостерона при применении классических противодиабетических препаратов, включая метформин [54]. При этом исследования с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 показывают благоприятное влияние как на массу тела, так и на уровень тестостерона у мужчин с низким уровнем тестостерона и ожирением на фоне СД2 или без него. Однако данные ограничены небольшими и разнородными исследовательскими группами, и лишь в немногих исследованиях приводятся данные о влиянии на признаки и симптомы, связанные с дефицитом тестостерона. Поэтому, прежде чем можно будет рекомендовать их применение для лечения функционального гипогонадизма, необходимы дальнейшие исследования [54].

Таким образом, этот метаанализ дает возможность возразить многим российским практикующим эндокринологам, которые полагают, что если компенсировать СД2 надлежащим образом, то и уровень тестостерона у мужчин сам по себе увеличится и нет необходимости назначать им ТЗТ. Как видим, это грубая тактическая

ошибка: СД2 и мужской гипогонадизм характеризуются наличием достоверных патогенетических связей, однако, скорее всего, это два параллельно протекающих заболевания, поскольку хорошо известно, что лечение СД2 не ликвидирует органический симптоматический мужской гипогонадизм, а нормальный уровень тестостерона не излечивает СД2. Поэтому всем мужчинам с СД2 необходим скрининг на тестостерон, а при выявлении клинико-биохимических признаков мужского гипогонадизма ТЗТ должна быть назначена уже на первом этапе лечения вместе с сахароснижающей терапией. Это соответствует российским клиническим рекомендациям и алгоритмам ведения профильных больных, в которых указано, что в литературе не представлены исследования, демонстрирующие конкретный уровень гликированного гемоглобина, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины и при необходимости проводить лечение гипогонадизма, поэтому допустимо одновременное лечение гипогонадизма наряду с мероприятиями по компенсации и оптимизации углеводного обмена [55, 56]. Данные рекомендации созвучны с клиническими рекомендациями Американской ассоциации клинических эндокринологов совместно с Американским колледжем эндокринологии (2016) по лечению пациентов с ожирением, где указано, что у мужчин с гипогонадизмом и ожирением следует сразу же рассмотреть возможность лечения тестостероном в дополнение к изменению образа жизни [57]. Европейская и Американская урологические ассоциации также предлагают незамедлительную инициацию ТЗТ у пациентов с подтвержденным андрогенным дефицитом (при отсутствии противопоказаний) [58].

Итак, если традиционная терапия СД2, включающая в том числе метформин, не избавляет мужчин с данным заболеванием от симптоматического гипогонадизма, то насколько все же выражен эффект метформина на тестикулярный стероидогенез у них?

Одно из ранних исследований показало, что внутриутробное воздействие метформина может привести к уменьшению размера яичек и количества клеток Сертоли у самцов мышей в период их эмбриогенеза, возможно, из-за снижения секреции тестостерона в результате увеличения выработки лактата, вызванного метформином, а также продемонстрировало, что метформин снижает секрецию тестостерона и экспрессию мРНК с увеличением выработки лактата в органотипических культурах человека и мышей, а яички человека более чувствительны к действию метформина, чем яички мышей [59]. Однако более позднее исследование тех же авторов на людях, в котором наблюдалась группа мальчиков, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, получавших лечение либо метформином, либо инсулином в рамках открытого рандомизированного клинического исследования, не показало какой-либо существенной разницы в размерах яичек в допубертатный период (средний возраст на момент прохождения экспертизы – 60 месяцев) [60].



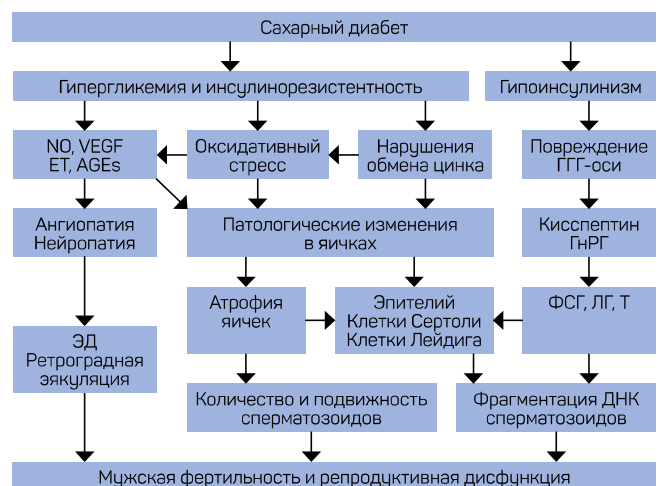
Лечение метформином самцов кроликов с СД2 и без него приводило к значительному снижению массы яичек, сывороточного тестостерона и количества, подвижности и жизнеспособности сперматозоидов [61]. Исследования на животных, проведенные малайзийской группой V.U. Npa и соавт. (2019), показали, что СД может вызывать снижение фертильности, нарушение регуляции стероидогенеза и аномальный сперматогенез в семенниках самцов крыс линии Sprague-Dawley [62]. Кроме того, метформин (300 мг/ кг массы тела в день в течение четырех недель) защищал от повреждения яичек у самцов крыс линии Sprague-Dawley за счет усиления антиоксидантных ферментов, подавления воспаления и каспазозависимого апоптоза, а также увеличения иммуноэкспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток в яичках (показатель пролиферативной активности сперматогенеза) [63]. В другом исследовании та же группа ученых показала, что благотворное влияние метформина на стероидогенез и сперматогенез было более заметным у крыс с СД2 при совместном введении малайзийского прополиса [64]. Исследование, проведенное отдельной иранской группой, также показало, что совместное введение метформина и меда предотвращало повреждение семенников, вызванное диабетом, у самцов крыс линии Wistar за счет усиления регуляции сниженных при диабете инсулина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона [65]. Совместная группа исследователей из России и Индии сделала аналогичные выводы на основе исследования, проведенных на самцах крыс линии Wistar. Они показали, что лечение метформином в течение четырех недель в дозе 200 мг/кг в день нормализовало стероидогенез и сперматогенез у самцов крыс, у которых был индуцирован диабет диетой с высоким содержанием жиров и низкими дозами стрептозотоцина [66]. В другом исследовании та же группа установила, что четырехнедельное лечение метформином в дозе 120 мг/кг в день самцов крыс с диабетом, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров и низкой дозой стрептозотоцина, восстанавливало систему гонадотропинов и лептина (гиперлептинемия ассоциируется с дисфункцией мужской репродуктивной системы), способствовало нормализации стероидогенеза и улучшению сперматогенеза [67]. Как было показано ранее в ходе открытого рандомизированного клинического исследования, проведенного в Финляндии, допубертатный размер яичек не был изменен у мальчиков, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, получавших метформин или инсулин [60]. Итальянское исследование показало, что лечение метформином в течение шести месяцев повышало уровень тестостерона в сыворотке и улучшало пульсацию ЛГ у лиц с ожирением и МС [68]. Однако более поздние перекрестные исследования на людях показали, что применение метформина у мужчин с СД2 было связано с более низким уровнем тестостерона, снижением полового влечения и нарушениями эрекции, в отличие от повышения уровня тестостерона, улучшения полового влечения и ЭД при лечении сульфонилмочевиной [42, 69]. В многоцентровом 12-недельном обсервационном исследовании 176 мужчин

с ожирением и плохо контролируемым СД2 назначение эксенатида и метформина привело к значительному повышению уровня тестостерона по сравнению с таковым на фоне приема глимепирида и метформина, несмотря на сопоставимое улучшение гликемического контроля [70]. Таким образом, данные о влиянии сульфонилмочевины и метформина на уровни тестостерона у мужчин с СД2 остаются противоречивыми, тогда как лечение пиоглитазоном продемонстрировало однозначное снижение уровня тестостерона у мужчин с СД2 [71].

### Метформин и мужская репродукция

Несмотря на то что молекулярные механизмы мужской репродуктивной дисфункции, вызванной ИР/СД2, пока полностью не изучены, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в этот процесс вовлечено множество факторов и механизмов [72] (рис. 4).

Исследование, проведенное на взрослых самцах белых крыс линии Wistar с диабетом и без диабета, показало, что метформин не обладает ни генотоксическим, ни цитотоксическим действием и потенциально может защищать вызванную гипергликемией геномную нестабильность [73]. Другое исследование *in vitro* показало, что метформин не является цитотоксичным для клеток Сертоли крыс линии Wistar и, возможно, может безопасно применяться у мужчин репродуктивного возраста, больных СД2 [74]. У животных метформин повышает жизнеспособность сперматозоидов свиней после 24-часового хранения и улучшает качество замороженной-размороженной спермы собак при криоконсервации [75, 76]. Однако противоречивые данные о влиянии метформина на количество/концентрацию сперматозоидов, их морфологию, подвижность и жизнеспособность были отмечены в исследованиях *in vivo* на животных различных видов, включая крыс, кроликов и рыб [77]. Метформин может



NO – оксид азота; VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов; ET – эндотелин; AGEs – advanced glycation end products – конечные продукты гликирования; ГГГ-ось – гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон; ЭД – эректильная дисфункция; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; Т – тестостерон.

Рис. 4. Механизмы влияния СД на мужскую фертильность и репродуктивную дисфункцию у мужчин [72]

также ограничивать повреждение яичек при ишемии/реперфузии у самцов крыс линии Wistar и повреждение продукции сперматозоидов во время ишемии яичек у самцов белых крыс линии Wistar [78, 79]. В других исследованиях на самцах крыс метформин уменьшал повреждение репродуктивной системы, вызванное диабетом или ожирением [80]. Исследования с использованием тучных самцов мышей линии C57BL/6, которых кормили диетой с высоким содержанием жиров, показали, что метформин может улучшить фертильность, уменьшая повреждение гематоэнцефалического барьера, вызванное окислительным стрессом, и улучшить сперматогенез за счет повышения уровня тестостерона и его антиоксидантной способности [81, 82]. Однако сообщалось о негативном влиянии на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов у кроликов с аллоксан-индуцированным диабетом, а нейтральное влияние на жизнеспособность и подвижность сперматозоидов наблюдалось у лошадей [61, 82]. В то же время влияние метформина на сперматогенез человека до сих пор изучено крайне недостаточно. Клиническое исследование с небольшим размером выборки, проведенное в Ираке, показало, что лечение метформином в течение 12 недель в дозе 850 мг два раза в день у 18 мужчин с ожирением и идиопатической астенозооспермией было связано со значительным снижением уровня пролактина, количества и активности сперматозоидов без существенных изменений сывороточных уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона после лечения метформином, что указывает на потенциально вредное действие метформина [83]. Исследователи также предположили потенциально вредное воздействие метформина на сперматогенез в результате дефицита витамина B<sub>12</sub>, которое можно наблюдать примерно у 20–30% постоянно принимающих препарат пациентов. Однако это исследование имело ограничения, связанные с небольшим размером выборки и отсутствием контрольной группы [83]. Поскольку гиперпролактинемия может оказывать вредное воздействие на сперматогенез, влияние пониженного уровня пролактина, связанного с приемом метформина, на функцию яичек еще предстоит выяснить [84]. Существует точка зрения, что, поскольку ИР, ожирение, артериальная гипертензия и хроническое воспаление яичек связаны с низким количеством и плохим качеством сперматозоидов, метформин может, по крайней мере, оказывать благоприятное влияние на сперматогенез благодаря воздействию на улучшение резистентности к инсулину, снижение веса и контроль метаболизма [77]. Результаты общенационального датского проспективного когортного исследования (1997–2016), целью которого была оценка рисков врожденных дефектов у потомства в зависимости от предварительного медикаментозного лечения отцов с СД2, показали, что из 1 116 779 включенных потомков 3,3% имели один или более серьезных врожденных дефектов [85]. У потомства, подвергнувшегося воздействию инсулина (n = 5298), частота врожденных дефектов была сопоставимой (скорректированное ОШ (сОШ) 0,98, 95% ДИ 0,85–1,14). У потомства, получавшего метформин (n = 1451), наблюдалась повышенная частота врожденных

дефектов (сОШ 1,40, ДИ 1,08–1,82). У потомства, получавшего сульфонилмочевину (n = 647), сОШ составило 1,34 (ДИ 0,94–1,92). Потомство, отцы которого получали метформин за год до (n = 1751) или после (n = 2484) развития сперматозоидов, имело контрольную частоту врожденных дефектов (сОШ 0,88, ДИ 0,59–1,31 и сОШ 0,92, ДИ 0,68–0,26 соответственно). Среди потомства, отцы которого получали метформин, врожденные дефекты гениталий (все у мальчиков) встречались чаще (сОШ 3,39, ДИ 1,82–6,30), в то время как доля потомства мужского пола была ниже (49,4% против 51,4%, p = 0,073). Авторы утверждают, что лечение метформином отца до зачатия связано с серьезными врожденными дефектами, особенно генитальными врожденными дефектами у мальчиков, и дальнейшие исследования должны повторить эти результаты и прояснить причинно-следственную связь [85].

Возможно, опираясь на эти данные, М. Tavlo и соавт. (2022) недавно выдвинули сенсационную гипотезу о метформине как потенциальном репродуктивном токсиканте [86]. Авторы утверждают, что эффект метформина как препарата, снижающего уровень глюкозы, хорошо документирован, но точный механизм действия до сих пор не известен. Недавнее обнаружение связи между лечением метформином отцов, с одной стороны, и увеличением числа врожденных дефектов гениталий у сыновей и тенденцией к нарушению соотношения полов с меньшим количеством потомства мужского пола в дальнейших поколениях – с другой, побудило авторов гипотезы сосредоточиться на доказательствах побочных эффектов этого препарата на репродуктивную функцию. По мнению авторов гипотезы, документально подтверждено, что метформин снижает уровень циркулирующего тестостерона как у мужчин, так и у женщин. В экспериментальных моделях на животных воздействие метформина внутриутробно индуцировало полоспецифичные репродуктивные изменения у потомства взрослых самцов крыс со сниженной фертильностью, проявляющейся в уменьшении размера помета на 30%, а воздействие метформина на рыбу индуцировало интерсексуальные изменения в ткани яичек. При этом метформин выводится в неизменном виде с мочой и калом и присутствует в сточных водах и даже в водах очистных сооружений, откуда он попадает в реки, озера и питьевую воду. Документально подтверждено, что он присутствует во многих образцах пресной воды по всему миру и даже в питьевой воде. В связи с этим, по мнению авторов, существует настоятельная необходимость в исследованиях, изучающих связь между воздействием метформина и репродуктивными исходами у людей, экспериментальных животных, а также водной флоры и фауны [86].

Таким образом, исследования клеточных культур и большинство исследований на животных, особенно проведенные на крысах и мышах, показали, что метформин может оказывать благоприятное влияние на сперматогенез, подвижность сперматозоидов и их жизнеспособность. Напротив, метформин оказывает потенциально вредное воздействие в исследованиях на кроликах, а также

с участием людей. В этой связи потенциальная роль метформина в репродуктивном здоровье мужчин еще не подтверждена и очень противоречива, что требует дальнейших клинических исследований.

### Заключение

Как показал литературный обзор, углеводные нарушения являются важными системными механизмами уроандрологических заболеваний, поэтому следует ожидать определенных изменений клинического течения и, вероятно, исходов последних у мужчин, которые по официальным показаниям получают длительную терапию метформином – препаратом первой линии стандартной фармакотерапии ИР/СД2. Проведенные на сегодняшний день клинико-экспериментальные исследования и опубликованные метаанализы показывают, что нормализация гликемического профиля на фоне приема метформина оказывает потенциально благоприятное действие на клиническое течение уролитиаза и артериальной ЭД у мужчин с СД2. Вместе с тем влияние препарата на тестикулярные функции (стероидогенез и особенно сперматогенез) у мужчин с углеводными нарушениями остается не до конца понятным и весьма противоречивым. Кроме того, практически не изучены традиционные гипогликемические свойства и дополнительные терапевтические возможности метформина, связанные с его негликемическими метаболическими эффектами, при уроандрологических заболеваниях у мужчин, имеющих только ИР (так называемый предиабет). Однако медицинская практика диктует необходимость продолжения всесторонних, прежде всего клинических, исследований влияния метформина на течение и исходы уроандрологических заболеваний, поскольку они являются четким отражением междисциплинарного подхода, только через призму которого можно улучшить профилактику и лечение патологии мочеполовой и репродуктивной систем у мужчин.

### Литература

- Iafrate M., Ermacora C., Morlacco A. et al. Metabolic syndrome and andrological diseases. *Panminerva Med.* 2022; 64 (3): 324–328.
- Jin M., Yuan S., Wang B. et al. Association between prediabetes and erectile dysfunction: a meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 12: 733434.
- Facondo P., Di Lodovico E., Delbarba A. et al. The impact of diabetes mellitus type 1 on male fertility: systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2022; 10 (3): 426–440.
- Lotti F., Maggi M. Effects of diabetes mellitus on sperm quality and fertility outcomes: clinical evidence. *Andrology.* 2023; 11 (2): 399–416.
- Mostafa T., Abdel-Hamid I.A. Ejaculatory dysfunction in men with diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 2021; 12 (7): 954–974.
- Kumar S., Khatri M., Memon R.A. et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: a meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2022; 16 (8): 102588.
- Yu X., Wei Z., Liu Y. et al. Effects of testosterone replacement therapy on glycolipid metabolism among hypogonadal men with T2DM: a meta-analysis and system review of randomized controlled trials. *Sex. Med.* 2021; 9 (4): 100403.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23 (5): 469–480.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020; 43 (2): 487–493.
- Triggle C.R., Mohammed I., Bshesh K. et al. Metformin: is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism.* 2022; 133: 155223.
- Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 2017; 60 (9): 1566–1576.
- Piskovatska V., Storey K.B., Vaiserman A.M., Lushchak O. The use of metformin to increase the human healthspan. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1260: 319–332.
- DeFronzo R.A. Metformin – the gold standard: a scientific handbook. Ed. by C.J. Bailey, J.W. Campbell, J.C. Chan et al. 2007: 37.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012; 35: 1364–1379.
- Tseng C.H. The effect of metformin on male reproductive function and prostate: an updated review. *World J. Mens Health.* 2022; 40 (1): 11–29.
- Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В. и др. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике. *Проблемы эндокринологии.* 2022; 68 (5): 45–55.
- Бицуева Ф.Р., Бураев А.Б., Кулумбегова Д.В. Мочекаменная болезнь. Молодой ученый. 2022; 35 (430): 26–28.
- Куликовский В.Ф., Шкодкин С.В., Батищев С.А. и др. Современные представления об эпидемиологии и патогенезе уролитиаза. *Научный результат. Медицина и фармацевция.* 2016; 2 (4): 4–12.
- Rendina D., De Filippo G., D'Elia L., Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J. Nephrol.* 2014; 27 (4): 371–376.
- Wong Y., Cook P., Roderick P., Somani B.K. Metabolic syndrome and kidney stone disease: a systematic review of literature. *J. Endourol.* 2016; 30 (3): 246–253.
- Rahman I.A., Nusaly I.F., Syahrir S. et al. Association between metabolic syndrome components and the risk of developing nephrolithiasis: a systematic review and bayesian meta-analysis. *F1000Res.* 2021; 10: 104.
- Castro Henríquez E. Metabolic stone assessment: underused tool and how to implement it on daily practice. *Arch. Esp. Urol.* 2021; 74 (9): 823–834.



23. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012; 4: 23–28.
24. Carbone A., Al Salhi Y., Tasca A. et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol. Nefrol.* 2018; 70 (4): 393–400.
25. Alsahli M., Gerich J.E. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 133: 1–9.
26. Kabeya Y., Kato K., Tomita M. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones. *Intern. Med.* 2012; 51 (7): 699–705.
27. Kim S., Chang Y., Jung H.S. et al. Glycemic status, insulin resistance, and the risk of nephrolithiasis: a cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 76 (5): 658–668.e1.
28. Kawanami D., Takashi Y., Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (12): 4239.
29. Yang X., Ding H., Qin Z. et al. Metformin prevents renal stone formation through an antioxidant mechanism in vitro and in vivo. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 4156075.
30. Song A., Zhang C., Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: an update. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 138: 111454.
31. Pan Q., Lu X., Zhao C. et al. Metformin: the updated protective property in kidney disease. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (9): 8742–8759.
32. Kouidrat Y., Pizzol D., Cosco T. et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet. Med.* 2017; 34 (9): 1185–1192.
33. Besiroglu H., Otunctemur A., Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J. Sex. Med.* 2015; 12 (6): 1309–1318.
34. Celtek S., Cameron N.E., Cotter M.A., Muneer A. Pathophysiology of diabetic erectile dysfunction: potential contribution of vasa nervorum and advanced glycation endproducts. *Int. J. Impot. Res.* 2013; 25 (1): 1–6.
35. Labazi H., Wynne B.M., Tostes R., Webb R.C. Metformin treatment improves erectile function in an angiotensin II model of erectile dysfunction. *J. Sex. Med.* 2013; 10: 2154–2164.
36. Silva F.H., Alexandre E.C., Calmasini F.B. et al. Treatment with metformin improves erectile dysfunction in a murine model of obesity associated with insulin resistance. *Urology*. 2015; 86 (2): 423.e1–6.
37. Zhang J., Li S., Zhang S. et al. Effect of icaricide II and metformin on penile erectile function, histological structure, mitochondrial autophagy, glucose-lipid metabolism, angiotensin II and sex hormone in type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. *Sex. Med.* 2020; 8: 168–177.
38. Zhang J., Li S., Li S. et al. Effect of icaricide II and metformin on penile erectile function, glucose metabolism, reaction oxygen species, superoxide dismutase, and mitochondrial autophagy in type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. *Transl. Androl. Urol.* 2020; 9: 355–366.
39. Rey-Valzacchi G.J., Costanzo P.R., Finger L.A. et al. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal non-diabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *J. Androl.* 2012; 33: 608–614.
40. Patel J.P., Lee E.H., Mena C.J., Walker C.N. Effects of metformin on endothelial health and erectile dysfunction. *Transl. Androl. Urol.* 2017; 6: 556–565.
41. Tseng C.H. Metformin and risk of hypertension in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart. Assoc.* 2018; 7: e008860.
42. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. Erectile dysfunction and low sex drive in men with type 2 DM: the potential role of diabetic pharmacotherapy. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10: FC21–FC26.
43. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Бондарева З.Г. и др. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (2): 3–10.
44. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000; 23 (4): 490–494.
45. Høst C., Gormsen L.C., Hougaard D.M. et al. Acute and short-term chronic testosterone fluctuation effects on glucose homeostasis, insulin sensitivity, and adiponectin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2014; 99 (6): E1088–E1096.
46. Yeap B.B., Wittert G.A. Testosterone, diabetes risk, and diabetes prevention in men. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2022; 51 (1): 157–172.
47. Ottarsdottir K., Nilsson A.G., Hellgren M. et al. The association between serum testosterone and insulin resistance: a longitudinal study. *Endocr. Connect.* 2018; 7 (12): 1491–1500.
48. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В., Шишкова Ю.А. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (12): 56–66.
49. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5 (12): 673–681.
50. Kurniawan L.B., Adnan E., Windarwati Mulyono B. Insulin resistance and testosterone level in Indonesian young adult males. *Rom. J. Intern. Med.* 2020; 58 (2): 93–98.
51. Doulamis I.P., Tzani A., Konstantopoulos P. et al. Experimental hypogonadism: insulin resistance, biochemical changes and effect of testosterone substitution. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2019; 30 (3).
52. Fernández-García J.C., Barrios-Rodríguez R., Asenjo-Plaza M. et al. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: a double-blind, parallel-group, randomized controlled trial. *Metabolism.* 2022; 136: 155290.
53. Hu Y., Ding B., Shen Y. et al. Rapid changes in serum testosterone in men with newly diagnosed type 2 diabetes with intensive insulin and metformin. *Diabetes Care.* 2021; 44 (4): 1059–1061.

54. Van Cauwenbergh J., De Block C., Vanderschueren D., Antonio L. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: a systematic review. *Androl.* 2023; 11 (2): 225–233.
55. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестаковой. М.: ЭНЦ, 2018.
56. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). М., 2021.
57. Garvey W.T., Mechanick J.L., Brett E.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (Suppl. 3): 1–203.
58. Fode M., Salonia A., Minhas S. et al. Late-onset hypogonadism and testosterone therapy – a summary of guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *Eur. Urol. Focus.* 2019; 5 (4): 539–544.
59. Tartarin P., Moison D., Guibert E. et al. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 3304–3314.
60. Terti K., Toppari J., Virtanen H.E. et al. Metformin treatment does not affect testicular size in offspring born to mothers with gestational diabetes. *Rev. Diabet. Stud.* 2016; 13: 59–65.
61. Naglaa Z.H.E., Hesham A.M., Fadil H.A., Abdel Motal S.M. Impact of metformin on immunity and male fertility in rabbits with alloxan-induced diabetes. *J. Am. Sci.* 2010; 6: 417–426.
62. Nna V.U., Bakar A.B.A., Ahmad A., Mohamed M. Down-regulation of steroidogenesis-related genes and its accompanying fertility decline in streptozotocin-induced diabetic male rats: ameliorative effect of metformin. *Andrology.* 2019; 7: 110–123.
63. Nna V.U., Bakar A.B.A., Ahmad A., Mohamed M. Diabetes-induced testicular oxidative stress, inflammation, and caspase-dependent apoptosis: the protective role of metformin. *Arch. Physiol. Biochem.* 2020; 126: 377–388.
64. Nna V.U., Bakar A.B.A., Ahmad A. et al. Malaysian propolis and metformin mitigate subfertility in streptozotocin-induced diabetic male rats by targeting steroidogenesis, testicular lactate transport, spermatogenesis and mating behaviour. *Andrology.* 2020; 8: 731–746.
65. Nasrolahi O., Khaneshi F., Rahmani F., Razi M. Honey and metformin ameliorated diabetes-induced damages in testes of rat; correlation with hormonal changes. *Iran J. Reprod. Med.* 2013; 11: 1013–1020.
66. Derkach K.V., Bakhtyukov A.A., Bayunova L.V. et al. Normalization of testicular steroidogenesis and spermatogenesis in male rats with type 2 diabetes mellitus under the conditions of metformin therapy. *Dokl. Biol. Sci.* 2020; 493: 110–113.
67. Derkach K.V., Bakhtyukov A.A., Romanova I.V. et al. The effect of metformin treatment on the basal and gonadotropin-stimulated steroidogenesis in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Andrology.* 2020; 52: e13816.
68. Morgante G., Tosti C., Orvieto R. et al. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2150–2152.
69. Abdul-Hadi M.H., Naji M.T., Shams H.A. et al. Erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus: a new twist. *Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis.* 2020; 10: 43–49.
70. Shao N., Yu X.Y., Yu Y.M. et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. *Andrology.* 2018; 50: e13039.
71. Gianatti E.J., Grossmann M. Testosterone deficiency in men with type 2 diabetes: pathophysiology and treatment. *Diabet. Med.* 2020; 37 (2): 174–186.
72. He Z., Yin G., Li Q.Q. et al. Diabetes mellitus causes male reproductive dysfunction: a review of the evidence and mechanisms. *In Vivo.* 2021; 35 (5): 2503–2511.
73. Attia S.M., Helal G.K., Alhaider A.A. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin. *Chem. Biol. Interact.* 2009; 180: 296–304.
74. Alves M.G., Martins A.D., Vaz C.V. et al. Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171: 1033–1042.
75. Hurtado de Llera A., Martin-Hidalgo D., Gil M.C. et al. AMP-activated kinase AMPK is expressed in boar spermatozoa and regulates motility. *PLoS One.* 2012; 7: e38840.
76. Grandhaye J., Partyka A., Ligocka Z. et al. Metformin improves quality of post-thaw canine semen. *Animals (Basel).* 2020; 10: 287.
77. Faure M., Bertoldo M.J., Khoueiry R. et al. Metformin in reproductive biology. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 675.
78. Asghari A., Akbari G., Meghdadi A., Mortazavi P. Protective effect of metformin on testicular ischemia/reperfusion injury in rats. *Acta Cir. Bras.* 2016; 31: 411–416.
79. Ghasemnejad-Berenji M., Ghazi-Khansari M., Yazdani I. et al. Effect of metformin on germ cell-specific apoptosis, oxidative stress and epididymal sperm quality after testicular torsion/detorsion in rats. *Andrology.* 2018; 50 (2).
80. Yan W.J., Mu Y., Yu N. et al. Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32: 1097–1104.
81. Ye J., Luo D., Xu X. et al. Metformin improves fertility in obese males by alleviating oxidative stress-induced blood-testis barrier damage. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 9151067.
82. Córdova A., Strobel P., Vallejo A. et al. Use of hypometabolic TRIS extenders and high cooling rate refrigeration for cryopreservation of stallion sperm: presence and sensitivity of 5' AMP-activated protein kinase (AMPK). *Cryobiology.* 2014; 69: 473–481.
83. Raghif A.R.A. Effects of metformin on hormonal profile and seminal fluid analysis in obese infertile male. *Iraqi JMS.* 2015; 13: 295–301.
84. Dabbous Z., Atkin S.L. Hyperprolactinaemia in male infertility: clinical case scenarios. *Arab. J. Urol.* 2017; 16: 44–52.
85. Wensink M.J., Lu Y., Tian L. et al. Preconception antidiabetic drugs in men and birth defects in offspring: a nationwide cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2022; 175 (5): 665–673.
86. Tavlo M., Skakkebaek N.E., Mathiesen E.R. et al. Hypothesis: metformin is a potential reproductive toxicant. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 1000872.