

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Impacto de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre
la función reproductiva masculina

Autor/a: María Belmonte Alcázar

Director/es:
Dr. Raul Montoya Chinchilla

Murcia, Mayo de 2026

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Impacto de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre
la función reproductiva masculina

Autor/a: María Belmonte Alcázar

Director/es:
Dr. Raul Montoya Chinchilla

Murcia, Mayo de 2026



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO:	
Apellidos: Belmonte Alcázar	Nombre: María
DNI: 49197271H	Grado: Medicina
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Impacto de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre la función reproductiva masculina.	

El **Dr. Raul Montoya Chinchilla**, tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorga el V, B,º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 8 de Mayo de 2026.

Fdo.: Raul Montoya Chinchilla

AGRADECIMIENTOS

- ❖ Gracias a mi madre, por nunca soltarme de la mano.
- ❖ Gracias a mi hermana, por enseñarme que el mundo se ve distinto si lo miras con sus ojos.
- ❖ Gracias a mi abuela, por acompañarme en cada paso que doy. Qué bonito haber celebrado un trocito de la vida juntas.
- ❖ Gracias a mis chicas de medicina, por alegrarme este camino de apuntes y emociones.
- ❖ Gracias a Alfonso, por ayudarme y comprenderme en esta etapa. Ojalá me encuentre en el camino muchas más personas como tú.
- ❖ Y simplemente gracias, por lo bonito que es cerrar etapas cuando lo vives rodeada de gente que te mira con cariño.

ABREVIATURAS

- AMS: Escala de Síntomas del Varón Envejecido (Aging Male Symptom Score).
- DE: Disfunción Eréctil.
- DM II: Diabetes Mellitus tipo 2.
- FSH: Hormona Foliculoestimulante.
- GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1.
- GLP-1RA: Agonistas del Receptor de GLP-1.
- HbA1c: Hemoglobina Glicosilada.
- IIEF-5/IIEF-15: Índice Internacional de Función Eréctil (versión de 5 y 15 ítems).
- IMC: Índice de Masa Corporal.
- LH: Hormona Luteinizante
- PRISMA: Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).
- SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales.
- SIGN: Red de Directrices Intercolegiales Escocesas (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).
- SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico.
- TRT: Terapia de Reemplazo de Testosterona.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	9
ABREVIATURAS	11
RESUMEN	15
INTRODUCCIÓN	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS	15
CONCLUSIONES	16
PALABRAS CLAVE/DESCRIPTORES.....	16
ABSTRACT	17
BACKGROUND	17
MATERIAL AND METHODS	17
RESULTS.....	17
CONCLUSION	18
KEY WORDS	18
INTRODUCCIÓN	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RECURSOS DE DATOS	22
CRITERIOS PARA LA CONSIDERACIÓN DE ESTUDIOS.....	22
EXTRACCIÓN DE DATOS	23
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	23
RECOPIACIÓN, RESUMEN Y PRESENTACIÓN DE INFORMES DE RESULTADOS.....	23
RESULTADOS	24
RESULTADOS BIBLIOGRÁFICOS.....	24
IMPACTO DE LOS GLP-1RA EN LAS DIMENSIONES DE LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA	24
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	30
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	31
BIBLIOGRAFÍA	33
TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	37

RESUMEN

Introducción

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM II) representan un problema de salud pública con gran impacto en la sociedad actual. Mecanismos como la inflamación sistémica o el estrés oxidativo refuerzan su repercusión en diversas áreas, como la salud reproductiva masculina, y condicionan cuadros como el hipogonadismo funcional o la disfunción eréctil. En este contexto, los agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RA), fármacos en auge utilizados para el manejo de ambas patologías, ponen de manifiesto los posibles efectos beneficiosos que pueden ejercer en este campo. De este modo, el objetivo del presente trabajo es analizar el impacto de dichos fármacos sobre la función reproductiva masculina.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática cualitativa según las recomendaciones PRISMA. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed y en revistas de urología y endocrinología. Se incluyeron estudios recientes, publicados en los últimos 15 años, realizados en humanos que evaluaran el efecto de los GLP-1RA (liraglutida, exenatida, dulaglutida y semaglutida) sobre la función reproductiva masculina. Una vez seleccionados, se evaluó su calidad metodológica mediante la escala SIGN.

Resultados

Tras el cribado y selección, se realizó el análisis de 8 estudios. Se evidenció una mejoría global representada en tres campos principales: la función eréctil, con mejora de la puntuación en los cuestionarios International Index of Erectile Function (IIEF-15 y la versión resumida, IIEF-5); los parámetros seminales, con efectos positivos a nivel de concentración, motilidad y morfología espermática, aunque con mayor heterogeneidad de resultados; y el estado endocrino-metabólico, con mejoría del hipogonadismo funcional y sus síntomas, evaluados mediante la escala Aging Male Symptom Score (AMS), así como un aumento en los niveles de testosterona total y libre. Estos cambios están mediados por el efecto sobre el perfil metabólico como por posibles mecanismos directos a nivel central y gonadal.

Conclusiones

Los GLP-1RA se postulan como una nueva estrategia terapéutica en el ámbito reproductivo masculino, contribuyendo a la restauración del equilibrio del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en pacientes con obesidad y/o DM II. Sus beneficios se explican no solo por la mejora del perfil endocrino-metabólico, sino también por sus posibles acciones directas a nivel central y gonadal. Pese a ello, es necesaria la realización de estudios prospectivos bien diseñados con mayor tamaño muestral y seguimiento, que permitan confirmar los hallazgos y afianzar la evidencia científica actual, aún limitada y heterogénea.

Palabras clave/descriptores

GLP-1; GLP-1RA; glucagon-like peptide 1; liraglutida; dulaglutida; exenatida; semaglutida; obesidad; diabetes mellitus tipo 2; fertilidad masculina; infertilidad; testosterona; disfunción eréctil; calidad espermática; hipogonadismo.

ABSTRACT

Background

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) represent a significant public health problem with a major impact on modern society. Mechanisms such as systemic inflammation and oxidative stress contribute to their effects on various areas, including male reproductive health, and are associated with conditions such as functional hypogonadism and erectile dysfunction. In this context, GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs), drugs increasingly used in the management of both conditions, have drawn attention due to their potential beneficial effects in this field. Thus, the aim of the present study is to analyze the impact of these drugs on male reproductive function.

Material and methods

A qualitative systematic review was conducted following PRISMA recommendations. A literature search was performed in the PubMed database and in journals specializing in urology and endocrinology. Recent studies, published within the last 15 years and conducted in humans, evaluating the effect of GLP-1RAs (liraglutide, exenatide, dulaglutide, and semaglutide) on male reproductive function were included. Once selected, their methodological quality was assessed using the SIGN scale.

Results

After screening and selection, 8 studies were analyzed. An overall improvement was observed across three main areas: erectile function, with increased scores in the International Index of Erectile Function questionnaires (IIEF-15 and its short version, IIEF-5); seminal parameters, with positive effects on sperm concentration, motility, and morphology, although with greater heterogeneity in the results; and endocrine-metabolic status, with improvement in functional hypogonadism and its symptoms, assessed using the Aging Male Symptoms (AMS) scale, as well as an increase in total and free testosterone levels. These changes may be explained by improvements in the metabolic profile as well as by potential direct mechanisms at the central and gonadal levels.

Conclusion

GLP-1RAs are emerging as a potential therapeutic strategy in the field of male reproductive health, contributing to the restoration of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis balance in patients with obesity and/or T2DM. Their benefits appear to be related not only to improvements in the endocrine–metabolic profile but also to possible direct actions at the central and gonadal levels. However, further well-designed prospective studies with larger sample sizes and longer follow-up are needed to confirm these findings and strengthen the current evidence, which remains limited and heterogeneous.

Key words

GLP-1; GLP-1RA; glucagon-like peptide-1; liraglutide; dulaglutide; exenatide; semaglutide; obesity; type 2 diabetes mellitus; male fertility; infertility; testosterone; erectile dysfunction; sperm quality; hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

La Real Academia Española define fertilidad como cualidad de fértil, entendida como la capacidad de reproducirse. Sin embargo, esta definición resulta reduccionista si se considera la complejidad biológica que subyace la función reproductiva humana.

La fertilidad es el fruto de un complejo equilibrio entre factores hormonales, metabólicos y anatómicos, regulados gracias a la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal [1,2]. Cualquier alteración que interfiera en estos componentes, comprometerá la función reproductiva masculina, evidenciándose como infertilidad, hipogonadismo, disfunción eréctil (DE), alteraciones seminales o desequilibrios hormonales.

Además de los agentes directamente implicados, existen determinantes sistémicos que ejercen gran influencia implementando o, en este caso, deteriorando la salud reproductiva. Entre ellos destacamos enfermedades metabólicas como, por ejemplo, la obesidad y la DM II [3].

La obesidad afecta a un porcentaje considerable de la población adulta española, concretamente un 15'2%, y constituye un problema de salud pública con repercusiones clínicas que van más allá de un aumento de peso. La obesidad supone un estado de inflamación crónica, alteraciones endocrinas y resistencia a la insulina [3]. En el ámbito reproductivo, se asocia a una disminución de los niveles de testosterona total y libre, aumento de la actividad de la aromatasa presente en el tejido adiposo (que aumenta la conversión periférica de andrógenos a estrógenos). Este desequilibrio hormonal, junto con la desregulación de la secreción de gonadotropinas, favorece el desarrollo de hipogonadismo funcional [3,4]. También se aprecian alteraciones en la concentración, movilidad y morfología espermática [4] así como en la espermatogénesis, asociada con daño en el ADN y el estrés oxidativo [3]. Todo ello, junto con la frecuente disminución del deseo sexual, contribuye a un deterioro significativo en la calidad de vida del paciente y en su función reproductiva.

Por su parte, la DM II representa otra enfermedad metabólica crónica, estrechamente vinculada a la obesidad, determinante sobre la fertilidad masculina. Se caracteriza por una hiperglucemia persistente secundaria a la

resistencia a la insulina y un déficit relativo en su secreción. Esto fomenta el desarrollo de disfunción endotelial [5], disminución del flujo sanguíneo y neuropatía autonómica, que contribuyen de forma directa en el desarrollo de cuadros como la disfunción eréctil [5,6], en el que la DM II y la obesidad actúan de forma sinérgica. Del mismo modo, en estos pacientes se observa mayor prevalencia de hipogonadismo, disrupción en los niveles de gonadotropinas [6], anomalías en espermatogénesis y parámetros seminales, entre otros.

La coexistencia de obesidad, DM II y alteraciones reproductivas encarna no solo una diana, sino un reto terapéutico. Tal como se observa en la [figura 1](#), ambas entidades muestran una elevada prevalencia en la población masculina, con un patrón ascendente con la edad, lo que refuerza su influencia conjunta sobre la salud reproductiva. La prevalencia de estos cuadros se obtuvo de la Encuesta de Salud de España 2023 [7], con la particularidad de que recoge diabetes diagnosticada por un médico sin discriminar entre tipos; pero, dado que la diabetes mellitus tipo 2 representa la mayoría de los casos en adultos, los resultados se interpretan principalmente como DM II.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) han adquirido un papel relevante en el tratamiento de la DM II y, más recientemente, de la obesidad. Pero, una vez alcanzado el control glucémico y ponderal, surge la cuestión de cuál es el impacto de estos fármacos sobre la función reproductiva masculina.

Los GLP-1RA son fármacos que mimetizan la acción de la incretina GLP-1 [8], estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhibiendo la secreción de glucagón mediante su acción en las células beta pancreáticas. De igual modo, enlentecen el vaciamiento gástrico, favorecen la saciedad, inducen una reducción significativa del peso corporal y mejoran la sensibilidad a la insulina. Entre los fármacos de esta familia destacan la liraglutida, semaglutida o dulaglutida, entre otros. Aunque se consideran fundamentalmente antidiabéticos, también presentan efectos beneficiosos a nivel de dislipemia, hipertensión o pérdida de peso. En la [figura 2](#) se expone los GLP-1RAs y un resumen esquemático de alguna de sus características [9].

La identificación de receptores de GLP-1 en tejidos extrapancreáticos [10] ha abierto una nueva puerta en el tratamiento de diversas patologías. Entre los

tejidos descritos se incluyen el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular y los tejidos reproductivos masculinos. Si bien su efecto a nivel de reducción ponderal representa un beneficio indirecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, favoreciendo una mejora progresiva de los niveles de testosterona y una menor aromatización androgénica, la presencia de receptores en células del sistema reproductivo masculino ha planteado la hipótesis sobre la posible acción directa de estos fármacos sobre la función sexual y reproductiva masculina. En este contexto, se ha demostrado la expresión del receptor de GLP-1 en espermatozoides humanos [11], lo que sugiere que el eje GLP-1/GLP-1R podría ejercer efectos directos sobre la función espermática. Además, apoyando esta visión, se ha observado en modelos preclínicos la expresión de GLP-1R en diferentes tipos celulares testiculares, como células de Leydig y Sertoli [12,13]

No obstante, la evidencia científica disponible en este ámbito es limitada y con resultados heterogéneos. Mientras algunos estudios no encuentran diferencias significativas tras el tratamiento con GLP-1RA, otros describen mejorías claras en la función sexual y reproductiva. La ausencia de estudios específicamente diseñados para analizar estos efectos, así como la variabilidad en la duración del tratamiento, las características de la población estudiada y el tipo de agonista empleado, limita la posibilidad de establecer conclusiones firmes. Esto pone de manifiesto la necesidad de la realización de estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados que permitan esclarecer el impacto real de estos fármacos de forma rigurosa sobre la salud reproductiva masculina.

Por todo ello, el objetivo de esta revisión sistemática es analizar de forma crítica la evidencia científica disponible sobre el impacto de los GLP-1RA en la función reproductiva masculina de varones adultos con obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, se evaluará su influencia sobre infertilidad, niveles de testosterona, calidad espermática y disfunción eréctil.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para lograr este objetivo, se realizó una revisión sistemática cualitativa. La selección de artículos se realizó de acuerdo con los estándares de Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA).

Estrategia de búsqueda y recursos de datos

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de bibliografía en PubMed, base de datos en la que se encuentran la mayoría de artículos relacionados con el tema. Del mismo modo, se incluyeron artículos relevantes procedentes directamente de revistas especializadas como *Urology*, *Actas Urológicas Españolas*, *Andrology* o *Frontiers in Endocrinology*, entre otras. Para dicha tarea, se usaron términos como “GLP-1”, “GLP-1RA”, “Glucagon-like peptide 1”, “liraglutide”, “semaglutide”, “exenatide” y “dulaglutide” asociados con “erectile dysfunction”, “testosterone”, “male fertility”, “infertility”, “sperm quality” and “hypogonadism”.

Criterios para la consideración de estudios

Inicialmente, se formuló la pregunta de investigación para guiar esta revisión sistemática utilizando la estrategia PICO (población–intervención a considerar–comparación–resultado) de forma que:

P: hombres con obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM II).

I: administración de GLP-1RA.

C: pacientes no tratados o, en aquellos que han recibido el tratamiento, su situación basal previa.

O: disfunción eréctil, parámetros espermáticos, niveles de testosterona, infertilidad.

Para la realización de esta revisión, se seleccionaron estudios primarios realizados en paciente humanos masculinos adultos (edad > 18 años) con obesidad y/o DM II en tratamiento con agonistas GLP-1RA, en los que se analizara la función reproductiva. Se consideran indicadores de alteración a dicho nivel, no solo parámetros seminales, si no también, hipogonadismo funcional, disfunción eréctil y/o alteraciones a nivel de testosterona o infertilidad.

Han sido considerados aptos aquellos textos en los que se compara la eficacia de los GLP-1RA, principalmente liraglutida, dulaglutida, exenatida y semaglutida; con placebo, con otro fármaco o con ausencia de tratamiento.

La evidencia disponible incluye ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales (cohortes y estudios transversales) publicados en los últimos 15 años.

Fueron descartados aquellos artículos en los que la población de estudio era femenina u hombres sanos, los que no fueron realizados en humanos (en animales o in vitro), los que partían de pacientes con una disfunción testicular u hormonal primaria y aquellos cuya metodología se correspondía con revisión sistemática o narrativa.

Extracción de datos

La extracción de datos se ejecutó mediante un método de cribado cuyo objetivo fue filtrar aquellos que cumplían plenamente los criterios de inclusión. Se recopiló la siguiente información: título, autor/es, año de publicación, tipo de estudio, población de estudio, factor a estudio, fármaco utilizado, resultados, hallazgos clave, limitaciones y calidad (Tabla 1).

Evaluación de la calidad

Se utilizó la escala de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para evaluar la calidad de los estudios incluidos. La escala SIGN clasifica los estudios según el nivel de evidencia científica y el grado de recomendación. Se utilizó esta escala porque da más peso a los estudios observacionales, que son los más representativos dentro de este campo de estudio.

Recopilación, resumen y presentación de informes de resultados

Los estudios seleccionados presentan numerosas diferencias metodológicas, por lo que sólo se realiza una revisión sistemática cualitativa, donde se presentan los resultados y características de los estudios individuales para facilitar la observación de similitudes y diferencias entre ellos, permitiendo así realizar comparaciones.

RESULTADOS

Resultados bibliográficos

La búsqueda bibliográfica obtuvo 49 registros. Tras eliminar estudios duplicados y aquellos cuya información no respondía a la pregunta de investigación, se examinaron los resúmenes de los 42 artículos restantes para determinar su elegibilidad, eliminando 24 estudios por incumplimiento de los criterios de inclusión (estudios realizados a población femenina, población sana o cuya metodología se corresponde con revisión sistemática/narrativa). Tras la lectura completa de los 18 estudios restantes, se excluyeron 10 por no haber sido realizados en humanos (Figura 3). Esto significó que 8 estudios quedaron para un análisis detallado, que se resume en la Tabla 1.

Impacto de los GLP-1RA en las dimensiones de la función reproductiva

El análisis del impacto de los GLP-1RA sobre la función reproductiva masculina en varones con obesidad y/o DM II, a través de la evidencia científica disponible, requiere el considerar previamente los factores que representan dicha función. En este caso, los estudios incluidos analizaron tres dimensiones principales: la disfunción eréctil, mediante los cuestionarios IIEF-5 y IIEF-15, aludiendo a los artículos 1,4,6 y 7 de la tabla de resultados; los parámetros seminales, como indicador del potencial fecundante, correspondiéndose con los artículos 2 y 5; y el estado endocrino reproductivo, definido por determinaciones hormonales y por la sintomatología del hipogonadismo funcional, descritos en el 3 y el 8. Es evidente la heterogeneidad metodológica que muestran los 8 artículos seleccionados para abordar el objetivo planteado, como, por ejemplo, la duración del tratamiento, el GLP-1RA usado o la variable reproductiva analizada.

En relación con la función eréctil, los estudios mostraron una tendencia general a la mejoría tras el tratamiento con GLP-1RA en la población a estudio siendo más evidente en varones con disfunción eréctil previa. Esta mejoría fue evaluada mediante cuestionarios estandarizados como IIEF-15 e IIEF-5. En el estudio 1, se realizó una aleatorización/randomización mendeliana, técnica estadística que se basa en la distribución aleatoria de los diversos genes permitiendo el uso de variantes genéticas como variantes instrumentales y valorando la relación causal entre exposición y enfermedad, en el que se

abordó pacientes con variantes genéticas que imitan el efecto biológico del receptor GLP-1. En él, se observó que la presencia de dicha variante, o la activación farmacológica que ella representa, podría asociarse a una disminución en el riesgo de desarrollar disfunción eréctil. Por su parte, el resto de estudios que aluden a este campo nos ofrecen otra visión. El estudio 4 nos aporta el beneficio adicional de estos fármacos añadido a un terapia estándar, con mejoría de la función eréctil y del IIEF-15, mientras el 6 y el 7, nos ofrecen una versión comparativa con respecto a otro tratamiento, mostrando preferencia por el tratamiento combinado a nivel de función erectil, perfil hormonal y síndrome metabólico frente a metformina sola; o frente a placebo, con una disminución de incidencia de disfunción eréctil moderada y grave, con mejores resultados en el IIEF-15, en el grupo tratado con dulaglutida.

En cuanto al perfil hormonal, se analizó el efecto de los GLP-1RA sobre la sintomatología del hipogonadismo funcional y sobre los parámetros del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal como la testosterona total y libre, la LH o la FSH. En ambos estudios, 3 y 8, se evidenció mejoría del estado hormonal reproductivo con incremento de los niveles de testosterona, mejora del síndrome metabólico y de la sintomatología de hipogonadismo funcional, evaluado mediante la escala AMS. Asimismo, en el primero de ellos se observó un aumento de LH y FSH con respecto a su comparador, el tratamiento con TRT, en el que se evidenció una supresión de ambas.

Respecto a los parámetros seminales, se incluyó concentración, motilidad, morfología y recuento total de espermatozoides. Los estudios incluidos en este bloque, 2 y 5, analizaron las tres dimensiones reproductivas mencionadas (función eréctil, perfil hormonal y parámetros seminales), con mejoría de escala AMS, de IIEF-5 y de perfil hormonal; y compararon el efecto de los GLP-1RA frente al tratamiento con testosterona. En el primero de ellos se observa una mejor morfología y un mayor porcentaje de espermatozoides de morfología normal frente a la disminución de concentración y de número total de espermatozoides, junto a peor espermatogénesis, del grupo tratado con TRT. Por su parte, el estudio 5, muestra un aumento de movilidad progresiva y concentración espermática en contraposición al grupo de comparación, con un deterioro de los parámetros similar al estudio anterior.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión indican que los agonistas del receptor GLP-1 podrían tener un impacto positivo en distintas áreas de la función reproductiva masculina. En conjunto, los hallazgos señalan el potencial beneficio sobre la reproducción junto con un contexto de mejora metabólica general y con evidencia todavía incipiente sobre los posibles efectos directos a nivel central y gonadal. A partir de esta información, surgen diversas cuestiones a abordar como, por ejemplo, el mecanismo a través del cual ejercen dicho efecto, la influencia del contexto metabólico o el perfil de pacientes que se verían beneficiados en mayor medida por esta intervención.

Un interrogante acerca de los GLP-1RA y su uso es discernir si su impacto se debe a la pérdida ponderal que inducen o si existe acción propia directa sobre los receptores GLP-1 a nivel tisular. En el ámbito de la función reproductiva, la activación del receptor GLP-1 se ha asociado con una disminución del riesgo de desarrollar disfunción eréctil mediante el estudio de randomización mendeliana, efecto mediado parcialmente por la mejoría del perfil cardiometabólico con la reducción de la DM II, la obesidad, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular [14]. A su vez, este hallazgo se ve respaldado por estudios clínicos en los que se trasladó la asociación genética a un ámbito práctico, observándose mejoría significativa de la función eréctil, medida con el cuestionario IIEF-5, incluso tras ajustar por pérdida de peso, lo que sugiere posible efecto beneficioso independiente a la pérdida ponderal [20]. Asimismo, a nivel endocrino-metabólico, diversos estudios han evidenciado mejoras en los parámetros seminales y hormonales de forma comparativa frente a otros tratamientos [16,17,19] y de forma combinada, con beneficio adicional del fármaco al añadirlo a un tratamiento estándar en cuanto a función sexual y síndrome metabólico [18, 20]. Estos datos destacan el posible efecto diferencial de los GLP-1RA sobre los distintos componentes de la función reproductiva masculina.

En contraposición a la población que protagoniza la revisión, ¿qué sucedería si cambiásemos el perfil del paciente estudiado? Si se pusiera el foco en un hombre sano, sin indicación para estos fármacos, un estudio transversal muestra que no se encuentran diferencias significativas frente a

placebo en campos como el deseo sexual; parámetros seminales, incluyendo concentración y motilidad progresiva espermática; y niveles hormonales, englobando testosterona total y libre, FSH, LH y SHBG [15]. Este hallazgo fomenta la postura de que los GLP-1RA ejercen su efecto a nivel hormonal sobre un eje hipotálamo-hipófisis-gonadal de predominio patológico, como sucede en nuestro paciente tipo de la revisión, expresándose como hipogonadismo funcional. Este hecho expone que los GLP-1RA actúan como restauradores del estado fisiológico del eje más que como potenciador de la función reproductiva basal.

Del mismo modo, si se pone el foco sobre la figura femenina, son muchos los estudios que se están realizando sobre pacientes con características fisiopatológicas similares, mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), frecuentemente asociado a la obesidad de esta población específica [24, 25, 26, 27]. En este caso se plantea una nueva situación dado que el SOP asocia mayor adiposidad visceral, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y disfunción ovárica; es decir, una situación metabólica comparable, junto con un paralelismo hormonal inverso respecto al hombre, de manera que estos fármacos se utilizarían en esta patología con el objetivo de reducir el hiperandrogenismo. La posibilidad de que el efecto de los GLP1-RAs se corresponda al ejercido por la pérdida ponderal se ve respaldado en este caso por estudios que acrecientan la hipótesis y, dado que el síndrome metabólico es el que condiciona el cambio principal en estas pacientes, la reducción en el peso conlleva una disminución de la resistencia a la insulina y del androgenismo [24, 25].

Por otro lado, algunos autores proponen un planteamiento científico sobre el efecto directo de estos fármacos a otros niveles dado que la presencia de receptores de GLP-1 a nivel hipotalámico abre nuevas líneas de posible investigación sobre mecanismos neuroendocrinos que puedan influir a nivel reproductivo [26]. Esta información se ve reforzada por un estudio preclínico en el que se expone un mecanismo directo independiente del efecto metabólico, donde los GLP-1RA contribuyen en la restauración del eje a través de vías de modulación RASA1/Ras/AKT, mejorando la regulación de GnRH y reduciendo el hiperandrogenismo [27]. Tomando el conjunto de datos, el efecto de estos

fármacos parece depender principalmente del contexto fisiopatológico y entorno metabólico del paciente aun dejando la puerta entreabierta a la investigación de vías de acción directa a nivel central y gonadal.

Para discernir si el efecto está principalmente mediado por la reducción ponderal, es necesario recurrir a la terapia estándar en dicho campo, la cirugía bariátrica. En caso de que fuese así, los resultados reproductivos tras la terapia quirúrgica deberían ser reproducibles y comparables a los de la terapia farmacológica que se plantea. Es preciso recalcar que la cirugía bariátrica asocia una mejora consistente en los parámetros metabólicos y en el perfil hormonal masculino, con reducción de la resistencia a la insulina y aumento de los niveles de testosterona, cambios que se relacionan con la magnitud de la pérdida ponderal alcanzada [29]. En cuanto a otras dimensiones de la función reproductiva como la incidencia de disfunción eréctil, se aprecia una recuperación de la función eréctil en la mayoría de los casos, mientras que en lo que respecta a los parámetros seminales, se observa heterogeneidad generalizada de resultados [30, 31]. La concentración y motilidad progresiva quedan constantes o, incluso, reducidas mientras otros aspectos como la fragmentación del ADN o el número de espermatozoides pueden verse reforzados en caso de anomalías severas previas [31, 32]. Estos resultados muestran que, a diferencia de lo que sucede con los GLP-1RA, la técnica quirúrgica asocia una clara mejoría a nivel endocrino, con gran ventaja en el control de peso respecto a los fármacos, pero sin una recuperación homogénea a nivel espermático [33].

Esta diferencia sugiere que el efecto de los GLP-1RA podría ir más allá de la pérdida ponderal, siendo plausibles mecanismos de acción adicionales a nivel central o gonadal. Reforzando esta idea, estudios in vitro confirman la presencia del receptor GLP-1 en el espermatozoide humano y en el tejido testicular, lo que apoya el posible efecto directo gonadal [35, 37]. Del mismo modo, estudios preclínicos sobre animales, principalmente ratones, resaltan la posible regulación neuroendocrina central tras la activación del receptor de GLP-1 [38] así como una modulación metabólica e inflamatoria directa [34], con reducción de los mediadores inflamatorios a nivel testicular, y una mejora en la espermatogénesis con la toma del fármaco [36]. En conjunto, estos hallazgos

son claves para aportar contundencia a la hipótesis, pero, no obstante, es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados en humanos para trasladar y confirmar estos mecanismos observados en modelos experimentales.

A pesar de los prometedores resultados descritos, la evidencia científica disponible acerca de los GLP-1RA y sus efectos sobre la función reproductiva masculina presenta limitaciones a tener en cuenta en la valoración de sus resultados. El “boom terapéutico” que tiene lugar en la actualidad da lugar a un aumento progresivo del volumen de investigación al respecto, pero con información aún inmadura y sin seguimiento a largo plazo de las terapias o los estudios ejecutados. Esto limita el conocimiento sobre los posibles efectos rebote en los parámetros metabólicos y, en este caso, reproductivos, que suelen ser considerados en un segundo plano en la mayoría de artículos disponibles. A nivel metodológico, los ensayos existentes carecen de amplios tamaños muestrales y de enfoque reproductivo principal, con gran heterogeneidad de resultados, siendo clara la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados para clarificar el efecto real de estos fármacos.

Asimismo, entre las limitaciones de esta revisión sistemática destaca que la búsqueda bibliográfica se realizó únicamente en PubMed. Esta base de datos es una de las principales fuentes de literatura biomédica, pero el uso de una única base puede haber condicionado la identificación de estudios relevantes publicados en otras plataformas, lo que podría limitar en cierta medida el alcance de la revisión e introducir potenciales sesgos en la selección de los estudios. Futuros estudios deberían considerar la inclusión de múltiples bases de datos y literatura gris para mejorar la cobertura de la evidencia científica disponible.

CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática propone un nuevo enfoque en el abordaje de la infertilidad masculina secundaria a obesidad y/o DM II. Los GLP-1RA se postulan como fármacos de no solo acción endocrino-metabólica indirecta, si no como posibles ejecutores directos a nivel central y gonadal. Estos fármacos se asocian con una mejora de la función eréctil, parámetros seminales y perfil hormonal en hombres con un contexto fisiopatológico de base. Pese a esto, la evidencia disponible sigue siendo limitada y es necesaria la realización de estudios prospectivos, aleatorizados y con un diseño enfocado en este ámbito reproductivo, favoreciendo el reconocimiento de los subgrupos con mayor beneficio terapéutico sobre los que el uso de GLP-1RA no solo suponga un tratamiento, si no una mejora en su calidad de vida y su reproducción.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis: El tratamiento con semaglutida en varones con obesidad y/o DM II se asocia con una mejoría en la función reproductiva y a un incremento en la tasa de embarazo clínico en sus parejas.

Objetivos:

- Principal: Analizar el impacto del tratamiento con semaglutida sobre la tasa de embarazo clínico y la función reproductiva en hombres con obesidad y/o DM II de forma prospectiva y en seguimiento 24 meses.

- Secundarios: Evaluar la mejoría en los parámetros seminales (según criterios OMS 2021), la recuperación o mejoría de la función eréctil (mediante cuestionario IIEF-15), y la restauración del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, con correlación entre los niveles hormonales y el éxito reproductivo obtenido.

Materiales y métodos: Se plantea un ensayo clínico multicéntrico. La población de estudio está formada por hombres de 18 a 50 años con obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) con deseo de paternidad activo. Para evitar el factor femenino como factor de confusión, se añade, como criterio de inclusión, que las parejas de los sujetos incluidos sean mujeres normofértiles, menos de 35 años y sin antecedentes de patología ginecológica conocida. El estudio evaluará de forma comparativa el grupo de intervención, tratados con semaglutida en dosis progresivas hasta 2,4 mg/semana junto con cambios en el estilo de vida, frente a grupo control, con cambios en estilo de vida asociado a placebo.

Los participantes del estudio se evaluarán al inicio del estudio y de forma secuencial cada tres meses, incluyendo: analíticas hormonales (testosterona total y libre, FSH y LH), seminogramas y el cuestionario IIEF-15. Además, se registrará la frecuencia coital en diarios de actividad y se realizará un control exhaustivo de hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol, considerados criterios de exclusión. Una vez obtenidos los datos, serán analizados con estadística descriptiva, análisis multivariable y modelos de regresión para determinar si la tasa de embarazo clínico (confirmada por ecografía con latido fetal), es superior en el grupo de intervención que en grupo control, fomentando la hipótesis de que los GLP-1RA tienen efecto directo sobre la función reproductiva masculina, más allá de la pérdida ponderal y la mejora del síndrome metabólico.

Asimismo, el proyecto se someterá a la evaluación por parte del Comité de Ética de Investigación de los centros implicados, llevándose a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki. Para la inclusión de sujetos en el estudio, será obligatoria la firma del consentimiento informado por parte de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barratt CLR, Anderson RA, De Jonge C. Male fertility: a window on the health of this generation and the next. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(5):721-723. doi:10.1016/j.rbmo.2019.09.009.
2. Sizar O, Leslie SW, Schwartz J. *Male Hypogonadism*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30422528.
3. Ameratunga D, Gebeh A, Amoako A. Obesity and male infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;90:102393. doi:10.1016/j.bpobgyn.2023.102393.
4. Taha EA, Sayed SK, Gaber HD, Abdel Hafez HK, Ghandour N, Zahran A, Mostafa T. Does being overweight affect seminal variables in fertile men? *Reprod BioMed Online*. 2016;33(6):703-708. doi:10.1016/j.rbmo.2016.08.023.
5. He Z, Yin G, Li QQ, Zeng Q, Duan J. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In Vivo*. 2021;35(5):2503-2511. doi:10.21873/invivo.12531.
6. Lotti F, Maggi M. Effects of diabetes mellitus on sperm quality and fertility outcomes: Clinical evidence. *Andrology*. 2023;11(2):399-416. doi:10.1111/andr.13342.
7. Instituto Nacional de Estadística (INE). *Encuesta de Salud de España (ESdE). Año 2023* [Internet]. Madrid: INE; 2025 [citado 2026 Ene 11]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/ESdE2023.htm>
8. Mariam Z, Niazi SK. Glucagon-like peptide agonists: a prospective review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(1):e462. doi:10.1002/edm2.462.
9. Wang et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: role as a promising approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1085799. doi:10.3389/fendo.2023.1085799.
10. Panza S, Boitani C, Colarossi L, Mularoni V, D'Agata R. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology*. 2020;8(6):1935-1945. doi:10.1111/andr.12825
11. Rago V, De Rose D, Santoro M, Panza S, Malivindi R, Andò S, et al. Human sperm express the receptor for glucagon-like peptide-1 (GLP-1), which affects sperm function and metabolism. *Endocrinology*. 2020;161(4):bqaa031. doi:10.1210/endocr/bqaa031
12. Scrocchi LA, Drucker DJ. The glucagon-like peptide 1 receptor is expressed in testicular Leydig cells and mediates insulinotropic actions. *Endocrinology*. 2001;142(5):1961-1969. doi:10.1210/endo.142.5.8103.

13. Song Y et al., 2016. GLP-1 receptor in Sertoli cells mediates metabolic effects on spermatogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 425:40-50. doi:10.1016/j.mce.2016.02.020
14. An H, Xie K, Gan H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of erectile dysfunction: a drug target Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1448394. doi:10.3389/fendo.2024.1448394.
15. Lengsfeld S, Probst L, Emara Y, Werlen L, Vogt DR, Bathelt C, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on sexuality in healthy men: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *EBioMedicine.* 2024;107:105284. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105284.
16. Gregorič N, Šikonja J, Janež A, Jensterle M. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(2):519-528. doi:10.1111/dom.16042.
17. Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, Gregorič N, Janež A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect.* 2019;8(3):195-202. doi:10.1530/EC-18-0514.
18. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, Licchelli B, De Pergola G, Samba C, Guastamacchia E, Triggiani V. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology.* 2015;3(6):1094-1103. doi:10.1111/andr.12199.
19. La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A. Sexual and reproductive outcomes in obese fertile men with functional hypogonadism after treatment with liraglutide: preliminary results. *Andrology.* 2024;12(3):518-526. doi:10.1111/andr.13300.
20. Lisco G, Bartolomeo N, De Tullio A, De Pergola G, Guastamacchia E, Jirillo E, Piazzolla G, Triggiani V, Giagulli VA. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists boost erectile function in men with type 2 diabetes mellitus complaining of erectile dysfunction: a retrospective cohort study. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(9):1443-1452.
21. Bajaj HS, Gerstein HC, Rao-Melacini P, Basile J, Colhoun H, Conget I, et al. Erectile function in men with type 2 diabetes treated with dulaglutide: an exploratory analysis of the REWIND placebo-controlled randomised trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(12):2987-2995. doi:10.1111/dom.15059.
22. Shao N, Yu XY, Yu YM, et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined with metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;99(4):569-576. doi:10.1111/cen.14852.
23. Andersen E, Juhl CR, Kjøller ET, et al. Sperm count is increased by diet-induced weight loss and maintained by exercise or GLP-1 analogue

- treatment: a randomised controlled trial. *Clin Reprod Sci.* 2024;8(2):102-110. doi:10.1111/crs.13012.
24. Lin S, Deng Y, Huang J, Li M, Sooranna SR, Qin M, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on weight management and metabolic parameters in PCOS women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.*2025;15(1):16512. doi:10.1038/s41598-025-99622-4.
 25. Ma R, Ding X, Wang Y, Deng Y, Sun A. The therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*2022;101(51):e32492. doi:10.1097/MD.00000000000032492.
 26. Moiz A, Fillion KB, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM, Eisenberg MJ. The expanding role of GLP-1 receptor agonists: a narrative review of current evidence and future directions. *EClinicalMedicine.* 2025;86:103363. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103363.
 27. Yang L, Guo N, Wang X, Zhang X, He J, Li H, et al. Hypothalamic RASA1/Ras/AKT/GnRH axis reprogramming mediates GLP-1RA's central rescue of PCOS HPG dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(1):711-727. doi:10.1111/dom.70256.
 28. Pereira TA, Thaker N, Rubez AC, Lima VFN, Bernie HL, Esteves SC. Managing obesity-related male infertility: insights from weight loss intervention. *Hum Reprod.* 2025 Nov 1;40(11):2027–2037. doi:10.1093/humrep/deaf180.
 29. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, de Oliveira LC, Chaim EA, Fregonesi A, Ferreira U. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl.* 2010;33:736–744. doi:10.1111/j.1365-2605.2010.01074.x
 30. Razzaq A, Soomro FH, Siddiq G, Khizar S, Khan MA. Decrease in sperm count after bariatric surgery. *Cureus.* 2021;13:e20388. doi:10.7759/cureus.20388
 31. Carette C, Levy R, Eustache F, Baron G, Coupaye M, Msika S, Barrat C, Cohen R, Catheline JM, Brugnion F, Slim K, Barsamian C, Chevallier JM, Bretault M, Bouillot JL, Antignac JP, Rives-Lange C, Ravaud P, Czernichow S. Changes in total sperm count after gastric bypass and sleeve gastrectomy: the BARIASPERM prospective study. *Hum Reprod.* 2021;36:3129–3140. doi:10.1093/humrep/deab234.
 32. El Bardisi H, Majzoub A, Arafa M, AlMalki A, Al Said S, Khalafalla K, Jabbour G, Basha M, Al Ansari A, Sabanegh E, et al. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reprod Biomed Online.* 2016;33:606–611. doi:10.1016/j.rbmo.2016.06.001

33. Barrett TS, Hafermann JO, Richards S, LeJeune K, Eid GM. *Obesity Treatment With Bariatric Surgery vs GLP-1 Receptor Agonists*. *JAMA Surg*. 2025;160(11):1232-1239. doi:10.1001/jamasurg.2025.3590.
34. Ammar OF, Hasan H, et al. Balancing the scales: the interplay of diet, exercise, GLP-1 receptor agonists, and obesity in shaping male reproductive health. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1405. doi:10.3390/ijms25031405.
35. Rago V, Aquila S, Guido C, Carpino A. Human sperm express the receptor for glucagon-like peptide-1 (GLP-1), which affects sperm function and metabolism. *Endocrinology*. 2014;155(11):4518-4525. doi:10.1210/en.2014-1376.
36. Zhang J, Zhou Y, Wang Y, et al. GLP-1 receptor agonist exenatide attenuates the detrimental effects of obesity on inflammatory profile in testis and sperm quality in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(3):E266-E275. doi:10.1152/ajpendo.00093.2015.
37. Caltabiano R, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology*. 2014;2(3):398-406. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00195.x.
38. MacLusky NJ, Cook S, Scrocchi L, Shin J, Kim J, Drucker DJ. Neuroendocrine function and response to stress in mice with complete disruption of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Endocrinology*. 2000;141(2):752-762. doi:10.1210/endo.141.2.7310.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

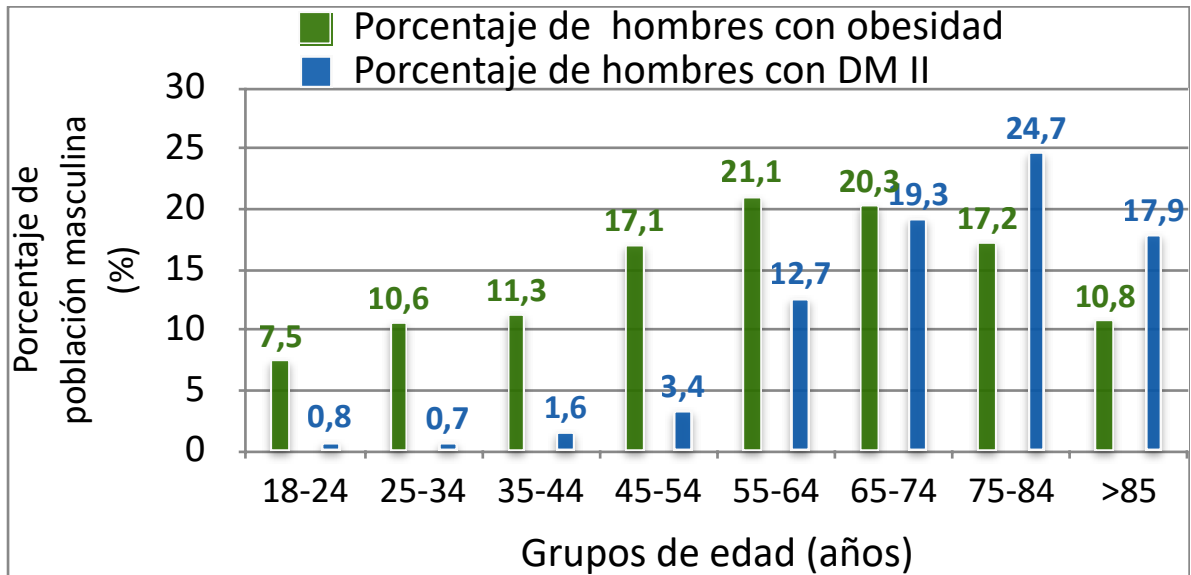


Figura 1. Prevalencia de obesidad y diabetes diagnosticada en la población masculina por grupos de edad.
Fuente: Encuesta de Salud de España 2023 (INE). [7]

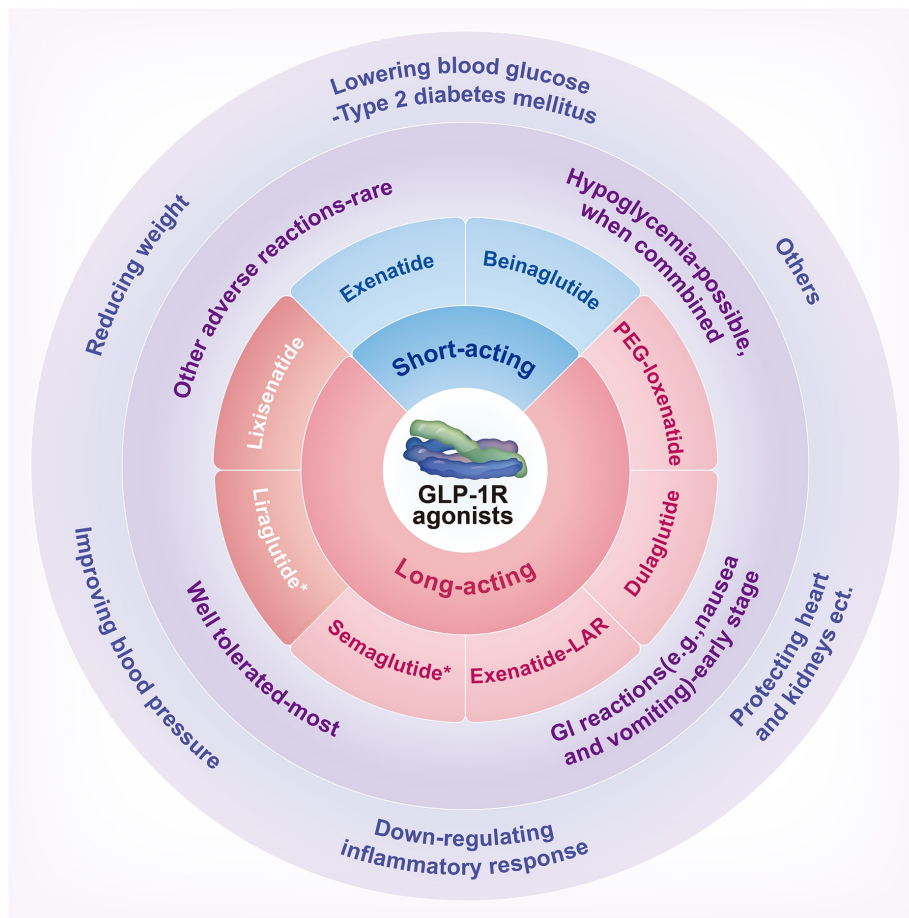


Figura 2- Esquema de GLP-1RA.

Fuente: Wang et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: role as a promising approach. [9]

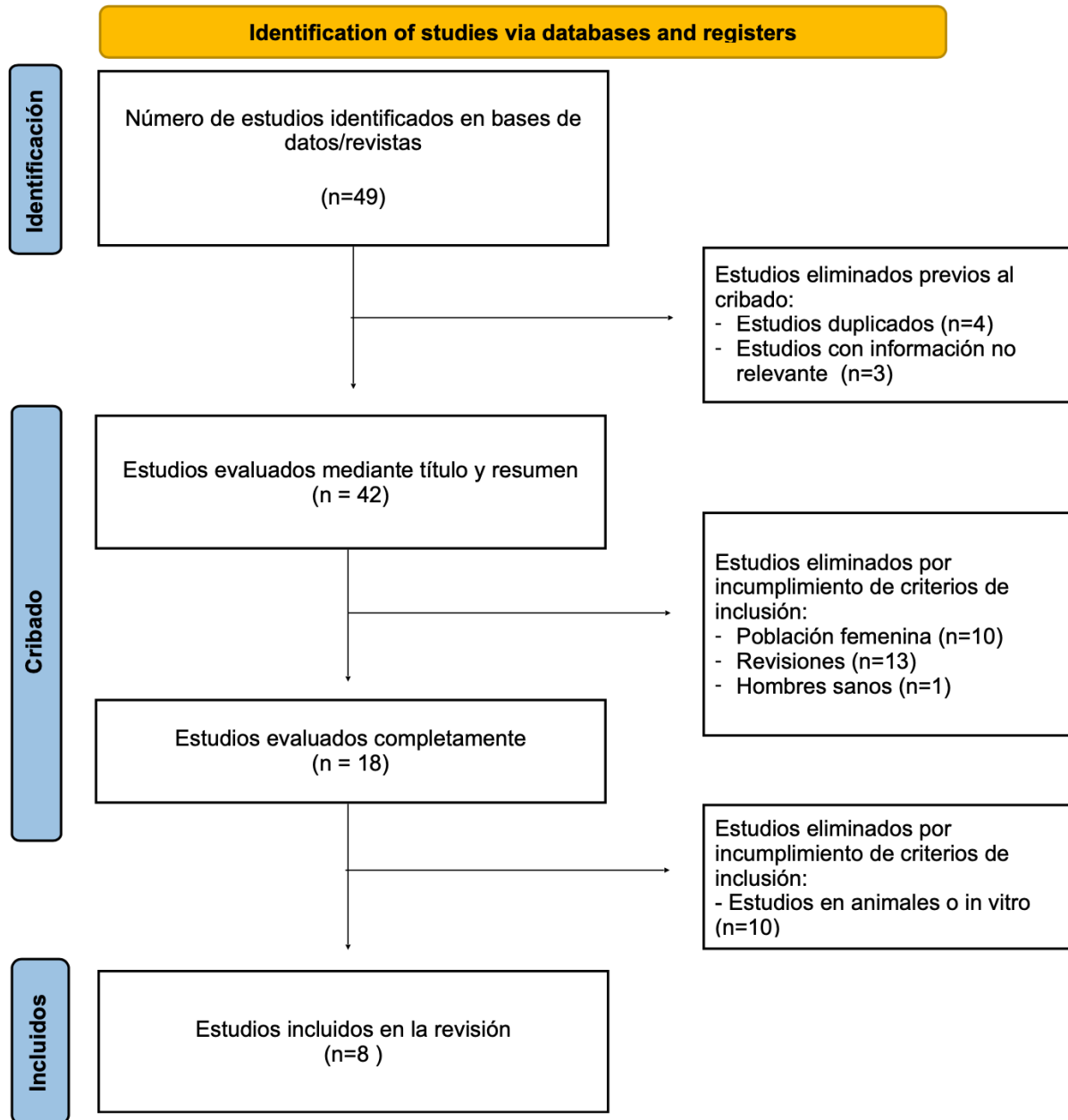


Figura 3- Diagrama de flujo PRISMA 2020

Estudio	Autor del estudio	Año	GLP-1RA usado	Factor a estudio	Población	Diseño de estudio	Resultados	Hallazgos claves	Limitaciones	Calidad/ Recomendación (SIGN)
1	An H, Xie K, Gan H	2024	Cualquiera	Disfunción eréctil	Adultos de ascendencia europea (base GWAS)	Estudio de cohortes retrospectivo	La mayor activación del receptor se relacionó con una disminución del riesgo de disfunción eréctil (OR: 0.493; IC 95%: 0.430-0.565; $p < 0.001$). El análisis de mediación mostró que el efecto protector podía explicarse de forma parcial por la reducción de factores de riesgo cardiovascular como DM II, obesidad, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Las proporciones de mediación fueron, respectivamente, 2.89%, 6.83%, 3.22%, 3.06%. Tras análisis de sensibilidad, los resultados mostraron robustez y ausencia de un efecto relevante de factores de confusión, pleiotropía ($P=0.899$) o heterogeneidad significativa ($P=1.000$). En el grupo tratado con semaglutida, se observó una mejora significativa de la morfología espermática, con un aumento del porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales del 2% al 4% tras 24 semanas ($p = 0.012$). Los pacientes tratados con testosterona presentaron una disminución de la concentración espermática y del número total de espermatozoides. A nivel endocrino, pese a que ambos grupos aumentaron la testosterona total, principalmente en el grupo de testosterona, en este último se evidenció una supresión significativa de LH y FSH. El hipogonadismo funcional, evaluado mediante los cuestionarios, mostró mejora sintomática en ambos grupos según la escala AMS; sin embargo, la función eréctil, evaluada mediante IIEF-15 (International Index of Erectile Function, versión completa de 15 ítems), solo mejoró en el grupo de testosterona, manteniéndose constante en el de semaglutida. En cuanto a los parámetros metabólicos, la semaglutida se asoció con una reducción significativa del peso corporal (mediana -6 kg frente a +0.5 kg con testosterona; $p = 0.007$), del índice de masa corporal y de la hemoglobina glicosilada (-2,1%, frente a +0,1%; $p = 0.019$).	Asociación causal significativa entre mayor actividad del GLP-1R y menor riesgo de disfunción eréctil.	El estudio se basa en la relación entre la mayor activación el receptor de GLP y la disfunción eréctil, no directamente el uso de los GLP-1RA	2+ / B
2	Gregoric N, Sikonia J, Janez A, Jensterle M	2024	Semaglutida (1 mg/ semanal durante 24 semanas)	Parámetros seminales (especialmente morfología espermática), niveles de testosterona y síntomas de hipogonadismo	Hombres adultos con obesidad, diabetes tipo 2 y hipogonadismo funcional	Ensayo clínico aleatorizado, abierto	El hipogonadismo funcional, evaluado mediante los cuestionarios, mostró mejora sintomática en ambos grupos según la escala AMS; sin embargo, la función eréctil, evaluada mediante IIEF-15 (International Index of Erectile Function, versión completa de 15 ítems), solo mejoró en el grupo de testosterona, manteniéndose constante en el de semaglutida. En cuanto a los parámetros metabólicos, la semaglutida se asoció con una reducción significativa del peso corporal (mediana -6 kg frente a +0.5 kg con testosterona; $p = 0.007$), del índice de masa corporal y de la hemoglobina glicosilada (-2,1%, frente a +0,1%; $p = 0.019$).	En hombres obesos y diabéticos con hipogonadismo funcional, semaglutida incrementó la morfología espermática normal y mejoró testosterona, mientras que la terapia con testosterona redujo la concentración y el número total de espermatozoides.	Estudio abierto (no ciego)	1+ / B
3	Jensterle M, Podrešgar A, Gorjanc K, Gregoric N, Janez A.	2019	Liraglutida (3mg/día durante 16 semanas)	Síntomas FH (erección matutina, eyaculación, libido), parámetros endocrinos (testosterona [total, libre, biodisponible], SHBG, LH, FSH), parámetros antropométricos y metabólicos	Hombres adultos obesos con hipogonadismo funcional asociada a obesidad (no respondedores a cambios en estilo de vida)	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y abierto	El tratamiento con liraglutida se asoció con una reducción significativa del peso corporal ($\approx -8 \pm 4$ kg $\approx 6\%$ del peso inicial), comparado con -1 ± 5 kg en el grupo con TRT (tratamiento de reemplazo con testosterona) ($P < 0.001$ para la diferencia entre grupos). Junto con una mejora del control metabólico, manifestando en un aumento moderado pero significativo de la testosterona total y libre, de LH (+0.7 \pm 1.2 IU/L) y FSH (+0.9 \pm 1.8 mIU/L), lo que sugiere una reversión del hipogonadismo funcional. En el grupo tratado con TRT, el incremento de testosterona fue mayor aunque la diferencia entre grupos no fue significativa ($P=0.239$), pero se acompañó de una supresión significativa de LH y FSH, con $P < 0.001$ entre tratamientos. Ambos grupos mostraron mejora de los síntomas de hipogonadismo, evaluados mediante la escala AMS.	La liraglutida proporcionó mejora de la función sexual, aumento de testosterona total, recuperación parcial del eje HPT con niveles más altos de LH y FSH, y mayor pérdida de peso y beneficios metabólicos comparado con terapia de testosterona.	Pequeño tamaño muestral y observación a corto plazo. Libido y función sexual evaluadas de forma subjetiva, no por métodos estandarizados.	1+ / B
4	Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MJ, Licchelli B, De Pergola G, Samba C, Guastamacchi A E, Triggiani V	2015	Liraglutida	Disfunción eréctil (ED), parámetros metabólicos y hormonales.	Hombres (45-59 años) obesos con diabetes tipo 2, hipogonadismo manifestado y disfunción eréctil.	Estudio de cohorte retrospectivo	La adición de liraglutida permitió alcanzar control glucémico objetivo, redujo peso corporal, aumentó testosterona total y SHBG, y se asoció con una mejora significativa del puntaje IIEF tras 24 meses.	No randomización ni grupo control puro, con posible confusión por la terapia combinada.	2+ / C	

5	Sexual and reproductive outcomes in obese fertile men with functional hypogonadism after treatment with Liraglutide: preliminary results.	La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A.	2023	Liraglutida (3 mg/día durante 4 meses)	Parámetros espermáticos, función sexual (disfunción eréctil con IIEF-5) y perfil hormonal (testosterona, gonadotropinas, SHBG)	110 hombres adultos obesos (18–35 años) con hipogonadismo metabólico fértil.	Estudio de cohortes prospectivo	Tras 4 meses de tratamiento, el grupo tratado con liraglutida mostró una mejoría significativa de la función sexual, con un aumento de la puntuación del IIEF-5 (International Index of Erectile Function, versión abreviada de 5 ítems) de 4 ± 2 a 21 ± 4 puntos ($P < 0,05$), junto con una reducción de los síntomas de hipogonadismo funcional evaluados mediante la escala AMS (Aging Male Symptoms Scale) y la toma de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, del 48% al 31%. Igualmente, se apreció una mejoría de los parámetros seminales, concretamente la movilidad progresiva y la concentración, frente a los valores basales y en comparación con los otros grupos. También se observó una reducción del peso corporal de 10,3% y del IMC de 16,7%, ambas con $P < 0,05$. En cuanto a los niveles séricos de hormonas, aumentó la testosterona total de $1,4 \pm 0,6$ vs. $4,1 \pm 0,5$ ng/mL ($P < 0,05$) junto con la SHBG de 14 ± 3 vs. 36 ± 4 nmol/L ($P < 0,05$).	En el grupo de TRT se objetivó una supresión de LH y FSH junto con deterioro de los parámetros seminales, y en el grupo de gonadotropinas (urofollitropina + hCG), se vio leve mejoría.	No grupo placebo, no control de ejercicio, tamaño moderado de muestra.	2+/C
6	Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists boosts erectile function in men with type 2 diabetes mellitus complaining of erectile dysfunction: a retrospective cohort study.	Lisco G, Barolomeo N, De Iulio A, De Pergola G, Guastamacchi A E, Jirillo E, Piazzolla G, Triggiani V, Giagulli VA	2024	GLP-1RA de acción prolongada (add-on a metformina)	Disfunción eréctil	108 hombres adultos con diabetes tipo 2 (T2D) y disfunción eréctil	Estudio de cohorte retrospectivo	El tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 de acción prolongada durante 12 meses se asoció con una mejoría significativa de la función eréctil, con un incremento medio del IIEF-5 de $+2,3$ puntos ($P < 0,0001$), frente a la ausencia de mejoría en el grupo control, de forma independiente de la pérdida ponderal. A nivel hormonal, se observó un aumento significativo de la testosterona total ($+41 \pm 6$ ng/dL; $P < 0,0001$) y de la testosterona libre ($+0,44 \pm 0,99$ ng/dL; $P < 0,0001$), cambios no observados en el grupo tratado con metformina sola. Asimismo, el tratamiento con GLP-1RA se asoció con una reducción significativa del peso corporal ($-5,8 \pm 0,7$ kg; $P < 0,0001$), de la circunferencia de cintura ($-5,0 \pm 0,6$ cm; $P < 0,0001$) y de la HbA1c ($-1,3\%$; $P < 0,0001$).	Tras un año, el grupo con GLP-1RA más metformina logró mejor control glucémico, mayor pérdida de peso, incremento de testosterona total y libre, y aumento de la puntuación IIEF-5, comparado con metformina sola	No aleatorización ni control prospectivo. Riesgo moderado de sesgo (no randomizado ni cegado). La mejora de la función eréctil en hombres con T2D tratados con GLP-1RA fue más marcada en quienes tenían mejor función eréctil al inicio	2+/C
7	Erectile function in men with type 2 diabetes treated with dulaglutide: an exploratory analysis of the REWIND placebo-controlled randomised trial.	Bajaj HS, Geisstein HC, Rao-Melacini P, Basile J, Colhoun H, Conger I, et al.	2021	Dulaglutide (1,5 mg semanal) vs placebo	Disfunción eréctil	3725 hombres con DM II y realización cuestionario de disfunción eréctil.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y placebo-controlado	La incidencia de disfunción eréctil y la caída en la puntuación de función eréctil fue menor en el grupo tratado con dulaglutida que en el de placebo. La satisfacción sexual global también mejoró de forma significativa, pero no se observaron cambios en el deseo sexual.	El ensayo en el que se basa el análisis, se basa en eventos cardiovasculares, no en la función reproductiva masculina.	1+/B	
8	Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glibenclamide combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity.	Shao N, Yu XY, Yu YM, et al	2018	Exenatida combinada con metformina (vs glibenclamide+metformina)	Niveles de testosterona total	176 hombres adultos con obesidad y DM II	Estudio de cohortes prospectivo	El tratamiento combinado a corto plazo con exenatida y metformina se asoció con un aumento significativo de la testosterona total, de $12,4 \pm 2,1$ a $17,8 \pm 2,6$ nmol/L ($P < 0,01$), mientras que en el grupo comparativo, tratado con glibenclamide y metformina, el incremento fue menor y no significativo, de $12,5 \pm 2,2$ a $13,7 \pm 2,3$ nmol/L ($P = 0,08$). Asimismo, la testosterona libre también mostró una mejora importante, de $+2,1 \pm 0,4$ ng/dL ($P < 0,01$), al igual que el peso, con un reducción de $-5,1 \pm 1,0$ kg ($P < 0,01$), el IMC, de $-1,8 \pm 0,3$ kg/m ² ($P < 0,01$), y de HbA1c, de $-1,0 \pm 0,2\%$ ($P < 0,01$). La función eréctil evaluada mediante IIEF mejoró ligeramente, mientras que los parámetros de libido se mantuvieron estables en ambos grupos	La combinación de exenatida y metformina aumentó significativamente los niveles de testosterona total y libre después de 12 semanas, en comparación con glibenclamide más metformina, acompañándose además de mejoras ponderales y metabólicas.	No aleatorización, con potencial confusión por cambios de peso y sin cegamiento, limitando causalidad directa.	2+/C