

**OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND REPRODUCTIVE HEALTH
OF MEN: PATHOGENETIC INTERACTIONS AND MODERN
PATHOGENETIC PHARMACOTHERAPY**

**Masharipov F.S.¹, Musaeva A.F.², Sadullaev A.F.³, Abidov F.O.⁴ (Republic
of Uzbekistan) Email: Masharipov510@scientifictext.ru**

¹*Masharipov Fayzulla Sadullaevich - Urologist,
KHOREZM BRANCH*

REPUBLICAN UROLOGY CENTER;

²*Musaeva Amina Fayzullaevna – Student;*

³*Sadullaev Abdulla Fayzullaevich – Student;*

⁴*Abidov Farrukh Ozad o'g'li – Student,*

MEDICAL FACULTY,

URGENCH BRANCH

TASHKENT MEDICAL ACADEMY,

URGENCH, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: *issues of pathogenetic relations between obesity, insulin resistance and disorders of male reproductive function are discussed in the paper. High priority of this topic for andrology has no doubts due to progressively increasing rate of obesity, insulin resistance and infertility in men. Obesity and insulin resistance are systemic factors underlying oxidative stress in spermatozoa irrespective of other potential causes (including urological ones) of male infertility. Clinical experience demonstrates that without performing timely diagnostics and pro-active pathogenetic pharmacotherapy of obesity and insulin resistance, no improved reproductive functioning should be expected. Effective and safe drugs unaffacting reproductive function to be used for correcting obesity and insulin resistance are now in arsenal of andrologists, thus allowing to recommend them for a broader administration in routine andrological practice. A pharmacotherapeutic issue of male infertility in metabolically compromised patients may be solved only by applying interdisciplinary approach. In connection with this, practicing andrologists must be thoroughly informed both about mechanisms of action of obesity and insulin resistance on spermatogenesis and timely applied pathogenetic approaches to be used for their eradication in men with infertility.*

Keywords: *obesity, testosterone, male infertility, insulin resistance, body mass index, sperm.*

**ОЖИРЕНИЕ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И СОВРЕМЕННАЯ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

Машарипов Ф.С.¹, Мусаева А.Ф.², Садуллаев А.Ф.³, Абидов Ф.О.⁴
(Республика Узбекистан)

¹Машарипов Файзулла Садуллаевич – врач-уролог,
Хорезмский филиал

Республиканский урологический центр;

²Мусаева Амина Файзуллаевна – студент;

³Садуллаев Абдулла Файзуллаевич – студент;

⁴Абидов Фаррух Озад угли – студент,
лечебный факультет,

Ургенчский филиал

Ташкентская медицинская академия,

г. Ургенч, Республика Узбекистан

Аннотация: в статье рассматриваются вопросы патогенетической связи ожирения, инсулинорезистентности и нарушений репродуктивной функции мужчин. Актуальность обсуждаемой проблемы для андрологии не вызывает сомнений ввиду неуклонного роста частоты ожирения, инсулинорезистентности и бесплодия в мужской популяции. Ожирение и инсулинорезистентность являются системными факторами окислительного стресса сперматозоидов, независимо от других (в том числе урологических) возможных причин мужской инфертильности. Клинический опыт показывает, что без своевременной диагностики и активной патогенетической фармакотерапии ожирения и инсулинорезистентности улучшение репродуктивной функции невозможно. В арсенале эндокринологов уже есть эффективные и репродуктивно безопасные препараты для коррекции ожирения и инсулинорезистентности, что позволяет рекомендовать их для более широкого применения в рутинной андрологической практике. Решение проблемы фармакотерапии мужского бесплодия у метаболически дискредитированных пациентов возможно только на основе междисциплинарного подхода. В этой связи необходимо более детально информировать практикующих андрологов как о механизмах влияния ожирения и инсулинорезистентности на сперматогенез, так и о современных патогенетических подходах к их ликвидации у мужчин с бесплодием.

Ключевые слова: ожирение, тестостерон, мужское бесплодие, инсулинорезистентность, индекс массы тела, сперматозоид.

Одной из причин неуклонного ухудшения репродуктивного потенциала как мужчин, так и женщин считается ожирение – заболевание, актуальное для большинства развитых стран мира и представляющее собой новую

«неинфекционную» мировую эпидемию. Частота избыточной массы тела или ожирения составляет не менее 47% [1, 2].

До сих пор ожирение не воспринимают как медицинскую проблему или симптом какого-либо заболевания. Между тем ожирение не только достоверно снижает репродуктивный потенциал [3–6], но и является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа – ведущих причин общей смертности в популяции. Кроме того, ожирение закономерно приводит к развитию инсулинорезистентности – начальной, хорошо поддающейся коррекции и поэтому обратимой стадии сахарного диабета 2 типа. Раннее выявление инсулинорезистентности при нарушениях репродуктивной функции на фоне ожирения – это не только важная профилактическая мера в отношении снижения риска развития сахарного диабета 2 типа, но и эффективная фармакотерапевтическая стратегия, направленная на улучшение показателей репродуктивного здоровья.

Согласно общепринятой сегодня точке зрения, жировая ткань – это самостоятельный активный эндокринный орган, который секретирует целый ряд гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов (адипокинов). Они оказывают действие как локально, так и системно (эндокринно) и играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма: от влияния на аппетит до утилизации нутриентов на молекулярном уровне и активации канцерогенеза [7–12].

В прогрессирование ожирения вносят вклад вещества, вырабатываемые самой жировой тканью. Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста В, лептин и др. (таблица) [12, 13]. Так, фактор некроза опухоли альфа способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя инсулинорезистентность, и стимулировать секрецию лептина [14].

Важная особенность жировой ткани – присутствие в ней фермента ароматазы, осуществляющего превращение тестостерона в эстрадиол, а также наличие в ней рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону и тестостерону). Эти рецепторы являются ключевыми репродуктивными и жиромобилизующими гормонами. Посредством их дефицита, характерного для избыточной массы тела, реализуются механизмы негативного влияния ожирения на репродуктивную функцию [3, 7].

Жировая ткань имеет определенное сродство к стероидным гормонам. Глюкокортикостероиды и половые гормоны влияют на липолиз и/или липогенез и способны воздействовать на репликацию преадипоцитов и

последующее их превращение в истинные жировые клетки [11]. Следует подчеркнуть способность самой жировой ткани к накоплению, метаболизму и синтезу стероидов. По содержанию стероидов жировая ткань эквивалентна, по некоторым расчетам, 40–400 л крови. При увеличении объема жировой ткани в ней может возрасти и суммарная концентрация стероидов, а также повышаться количество ароматазы [12].

Клиническая картина ожирения у мужчин отличается от таковой у женщин, что связано с характером обмена в жировой ткани и ее распределением в организме мужчины и женщины. Если у женщин до менопаузы большая часть жира откладывается в периферических депо жира (молочные железы, бедра, ягодицы), то у мужчин распределение жира носит центральный характер (область живота, висцерально) [10].

Распределение жира при абдоминальном и подкожном ожирении совершенно различно, поскольку при абдоминальном ожирении жировая ткань распространяется тотально.

До настоящего времени нет единой точки зрения о том, какие именно факторы приводят к развитию ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. По некоторым данным, причиной является наследственная предрасположенность к ожирению и инсулинорезистентности в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием [6]. С одной стороны, гиперинсулинемия снижает чувствительность рецепторов к инсулину, а также частично их блокирует, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг. Очевидно, что ожирение, патогенетически связанное с инсулинорезистентностью, является одним из ключевых компонентов метаболического синдрома.

Ожирение, инсулинорезистентность и мужская репродуктивная функция: патофизиологические механизмы и корреляции

Клиническая значимость ожирения у мужчин значительно выше, чем у женщин: оно гораздо труднее поддается лечению традиционными методами, ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к уменьшению средней продолжительности жизни у мужчин по сравнению с женщинами на 8–12 лет. Механизмы негативного влияния избыточного веса и ожирения на мужскую репродуктивную функцию достаточно разнообразны. Современные данные связывают снижение репродуктивного потенциала у мужчин с ожирением и целым рядом патофизиологических феноменов. Среди них можно отметить эндотелиальную дисфункцию, дефицит половых гормонов (прежде всего тестостерона), гормона D, регионарного кровообращения, в том числе дефицит тестикулярного кровотока на фоне выраженной вазоконстрикции вследствие развивающегося при гипогонадизме дефицита оксида азота

(NO), избыточную активность прооксидантной системы крови, избыток триглицеридов и свободных жирных кислот. Указанные факторы, действуя синергически, приводят к тяжелому системному окислительному стрессу, вызывающему окислительный стресс сперматозоидов с повреждением и дестабилизацией мембран и митохондрий сперматозоидов, нарушением упаковки и целостности ДНК в хромосомах половых клеток, инициацией апоптоза сперматозоидов. Это закономерно заканчивается нарушениями морфологии и подвижности половых клеток, снижением их количества и оплодотворяющей способности [14].

Согласно общепринятой точке зрения, окислительный стресс сперматозоидов вызван нарушением динамического равновесия между окислителями и антиоксидантами в семенной плазме, а его частота при мужском бесплодии, по данным разных авторов, достигает 30–80% . Гиперпродукция активных форм кислорода – свободных радикалов – может быть обнаружена при многих патологических состояниях, как связанных с репродуктивной системой (местные факторы – воспаление половых придаточных желез, варикоцеле, урогенитальные инфекции), так и не связанных с ней непосредственно. Эти состояния играют роль системных механизмов окислительного стресса сперматозоидов (любой психоэмоциональный стресс, сахарный диабет 2 типа, ожирение, системное хроническое воспаление, курение, плохая экология, особенности образа жизни и питания) [7,8].

Негативный эффект жировой ткани у мужчин связан с ее основным гормоном – лептином («голосом жировой ткани») – белком с молекулярной массой 16 kDa, синтезируемым и секретируемым главным образом клетками жировой ткани (адипоцитами). Лептин регулирует потребление и расход энергии, действуя преимущественно через гипоталамус. Влияя на гипоталамический центр насыщения, лептин повышает тонус симпатической нервной системы (симпатическая гиперактивность), усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку [8]. При ожирении наблюдается повышение уровня лептина в крови (маркер объема жировой ткани и активности адипоцитов). Этот феномен получил название «лептинорезистентность». При этом лептин индуцирует клинический андрогенный дефицит за счет снижения чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и блокады синтеза лютеинизирующего гормона в гипофизе, с одной стороны, и за счет усиления ароматизации тестостерона на периферии в эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани – с другой [9]. Синергизм эффектов обоих патологических процессов ведет к глубоким нарушениям репродуктивной системы мужчин с ожирением. Нарушения связаны не только с окислительным стрессом на фоне избытка свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, но и с

дефицитом тестостерона – ключевого полового стероида, необходимого для нормального сперматогенеза [10].

Нарушения синтеза тестостерона при ожирении у мужчин составляют «эндокринологическую аксиому» андрологии, так как, с одной стороны, тестостерон абсолютно необходим для поддержания сперматогенеза, хотя и не является его непосредственным индуктором, а с другой стороны, патогенетическая связь между андрогенным дефицитом и ожирением у мужчин сегодня достоверно доказана. Это чрезвычайно важно для понимания патофизиологических системных эффектов ожирения, которые в настоящее время описываются термином «липотоксичность жировой ткани» и принимают самое активное участие в индукции и прогрессировании системного окислительного стресса с негативным влиянием на сперматогенную и стероидогенную функции яичек [5,9].

Ретроспективные исследования показали, что избыток веса (ИМТ 25–29 кг/м²) и ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) у мужчин достоверно повышает частоту бесплодия (отношение шансов (ОШ) 1,19 и 1,36 соответственно) (сравнение проводилось с мужчинами, имеющими нормальную массу тела – ИМТ < 25 кг/м²). Эти ассоциации между более высоким ИМТ и увеличивающейся частотой бесплодия сохранялись даже после ранжирования по возрасту, ИМТ партнерши и частоте половых актов [6].

По данным японского ретроспективного исследования, мужчины с высоким ИМТ имели меньше возможностей для зачатия ребенка по сравнению с мужчинами с более низким ИМТ, даже после ранжирования по возрасту, липидному спектру и уровню гликированного гемоглобина HbA1c крови [9,13].

Локальное ожирение мошонки при системном ожирении способно дополнительно увеличивать скротальную температуру, стимулируя синтез активных форм кислорода и вызывая повреждение сперматозоидов с преобладанием явлений их апоптоза [7,3]. Вероятно, это не связано непосредственно с варикоцеле, которое менее распространено у мужчин с ожирением и при котором основным негативным фактором бесплодия является именно повышение скротальной температуры. Как было сказано выше, закономерным развитием метаболического сценария при нелеченом ожирении является формирование инсулинорезистентности. Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспечению нормального уровня глюкозы в крови и адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [11].

Инсулинорезистентность, или гиперинсулинемия, – это ключевой патогенетический фактор метаболического синдрома, комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения, часто ассоциированного с андрогенным дефицитом у мужчин. При развитии и прогрессировании ожирения резко снижается экспрессия

гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину. Одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани – лептина – разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, что представляет собой патогенетическую основу формирования и прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин наряду с прогрессированием ожирения и инсулинорезистентности [5, 15].

Очевидно, что ранняя диагностика инсулинорезистентности показана в обязательном порядке всем бесплодным мужчинам с ожирением. Мужское бесплодие (особенно так называемое идиопатическое) может быть патогенетически связано с инсулинорезистентностью, механизмы которой в данном случае достаточно разнообразны, но имеют один финал – не корректируемый традиционными антиоксидантами спермальный окислительный стресс [3, 6, 8].

Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином ведет к снижению не только гиперинсулинемии, но и массы тела (такой эффект из всех сенситайзеров есть только у метформина), уровня артериального давления, а также улучшает функции эндотелия сосудов у больных ожирением и артериальной гипертензией. Наряду с влиянием на углеводный обмен метформин также благоприятно воздействует на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину снижает продукцию в печени наиболее атерогенного класса липопротеинов очень низкой плотности, в результате чего уменьшается содержание триглицеридов в крови [7, 8, 9].

Влияние коррекции ожирения и инсулинорезистентности на исход лечения мужского бесплодия

Метаболическая агрессия в отношении сперматогенного эпителия при ожирении приводит либо к первичным нарушениям сперматогенеза у молодых мужчин при попытках зачатия первого ребенка, либо к вторичному бесплодию у мужчин более старшего возраста, уже имеющих детей. Без снижения массы тела преодолеть репродуктивные проблемы у бесплодных мужчин практически невозможно ни в естественном цикле, ни при подготовке к ЭКО.

При подтвержденной инсулинорезистентности мужчине обязательно должен быть назначен метформин на весь период терапии вплоть до зачатия. Наши собственные данные свидетельствуют не только об эффективности метформина в отношении углеводного обмена, но и о его безопасности при применении в качестве средства патогенетической коррекции инсулинорезистентности у мужчин с нарушениями сперматогенеза, независимо от наличия или отсутствия других причин патозооспермии. Коррекция инсулинорезистентности метформином приводит к достоверному улучшению показателей спермограммы (повышению концентрации и подвижности сперматозоидов), а также к

увеличению количества морфологически нормальных форм сперматозоидов, что, очевидно, связано с уменьшением выраженности окислительного стресса сперматозоидов [8].

Помимо позитивного сперматологического эффекта метформин способствует снижению массы тела у бесплодных мужчин с ожирением. Это в свою очередь приводит у ряда из них к повышению уровня общего тестостерона в среднем на 1,0–1,5 нг/мл от исходного значения без дополнительного назначения соответствующей фармакотерапии препаратами тестостерона. По нашему мнению, этот механизм обусловлен уменьшением выраженности окислительного стресса, который запускает инсулинорезистентность [9, 15].

Заключение

Ожирение и инсулинорезистентность – патогенетически взаимосвязанные и многофакторные заболевания, часто приводящие к репродуктивным нарушениям у мужчин, независимо от других (в том числе урологических) причин. Нормализация массы тела, уровня инсулина, тестостерона и других гормонов сопряжена с определенными трудностями, невозможна без индивидуального подхода, рациональной фармакотерапии и требует терпения как от врача, так и от пациента. Важно понимать, что цель снижения веса – это не столько улучшение внешнего вида, сколько улучшение репродуктивного здоровья и качества жизни, а также предотвращение развития осложнений в будущем.

Список литературы / References

1. *Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. et al.* Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic // *Fertil. Steril.*, 2010. Vol. 93. № 7. P. 2222–2231.
2. *Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. et al.* Male obesity and alteration in sperm parameters // *Fertil. Steril.*, 2008. Vol. 90. № 6. P. 2222–2225.
3. *Crujeiras A.B., Casanueva F.F.* Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. № 2. P. 249–261.
4. *Klenov V.E., Jungheim E.S.* Obesity and reproductive function: a review of the evidence // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2014. Vol. 26. № 6. P. 455–460.
5. *Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U.* Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007. Vol. 27. № 11. P. 2276–2283.
6. *Trayhurn P., Wood I.S.* Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br. J. Nutr.*, 2004. Vol. 92. № 3. P. 347–355.
7. *Sánchez-Lara K., Morales-Graf L., Green D. et al.* Cancer and obesity // *Gac. Med. Mex.*, 2010. Vol. 146. № 5. P. 326–331.

8. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007.
9. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
10. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // Биохимия, 1999. Т. 64. № 5. С. 725–734.
11. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis // Endocrinology, 2003. Vol. 144. № 6. P. 2195–2200.
12. Könnner A.C., Brüning J.C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders // Cell Metab., 2012. Vol. 16. № 2. P. 144–152.
13. Coppari R., Bjørbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes // Nat. Rev. Drug Discov., 2012. Vol. 11. № 9. P. 692–708.
14. Jung C.H., Kim M.S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity // Arch. Pharm. Res., 2013. Vol. 36. № 2. P. 201–207.
15. Paz-Filho G., Mastronardi C., Franco C.B. et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol., 2012. Vol. 56. № 9. P. 597–607.
- 16.