BY-NC-SA

УДК 616.64: 577.175.624: 613.25–055.1
https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-65-75

Мужской гипогонадизм, ассоциированный с ожирением

Мерзлова П. Я., Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Шаронова Л. А., Долгих Ю.А, Тренева Е. В., Косарева О. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

Для цитирования: Мерзлова П. Я., Булгакова С. В., Курмаев Д. П., Шаронова Л. А., Долгих Ю.А, Тренева Е. В., Косарева О. В. Мужской гипогонадизм, ассоциированный с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 65–75. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-65-75

✉ *Для переписки:*
Мерзлова Полина Ярославовна

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

На сегодняшний день во всем мире наблюдается тенденция к неуклонному росту заболеваемости ожирением. Ожирение представляет собой компонент метаболического синдрома и является фактором риска развития ряда заболеваний, таких, как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. Также ожирение приводит к возникновению гипогонадизма у мужчин. В свою очередь, снижение уровня андрогенов приводит к изменению композитного состава тела, уменьшая количество мышечной ткани и увеличивая содержание жировой ткани, замыкая, таким образом, порочный круг ожирения и гипогонадизма. У молодых мужчин гипогонадизм приводит к эректильной дисфункции, итогом которой может являться бесплодие. Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие гипогонадизма у мужчин, страдающих ожирением, включают усиление ароматизации тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, снижение продукции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамусом и гонадотропинов аденогипофизом вследствие лептинорезистентности, уменьшение выработки глобулина, связывающего половые стероиды и активацию секреции провоспалительных цитокинов. Функциональный характер мужского гипопонадизма, ассоциированного с ожирением, предполагает потенциальную обратимость данного состояния при лечении ожирения как причины его развития. Согласно результатам ряда исследований, снижение калорийности рациона питания, медикаментозная терапия ожирения и бариатрические операции способствуют улучшению показателей андрогенов у мужчин. А применение заместительной терапии препаратами тестостерона оказывает положительный эффект не только на половую функцию у мужчин, но и также приводит к уменьшению количества жировой ткани.

Ключевые слова: ожирение, мужской гипогонадизм, метаболический синдром, тестостерон, андрогены, лечение ожирения, бариатрическая хирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-65-75

Male hypogonadism is associated with obesity

P. Ya. Merzlova, S. V. Bulgakova, D. P. Kurmaev, L. A. Sharonova, Yu. A. Dolgikh, E. V. Treneva, O. V. Kosareva
Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Merzlova P. Ya., Bulgakova S. V., Kurmaev D. P., Sharonova L. A., Dolgikh Yu. A., Treneva E. V., Kosareva O. V. Male hypogonadism is associated with obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(8): 65–75. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-65-75

✉ *Corresponding author:*
Polina Y. Merzlova

Polina Y. Merzlova, Assistant of Department of Endocrinology and geriatrics; *ORCiD: 0009–0004–6243–6528*
Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics; *ORCiD: 0000–0003–0027–1786*
Dmitry P. Kurmaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; *ORCiD: 0000–0003–4114–5233*
Lyudmila A. Sharonova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; *ORCiD: 0000–0001–8827–4919*
Yuliya A. Dolgikh, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; *ORCiD: 0000–0001–6678–6411*
Ekaterina V. Treneva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; *ORCiD: 0000–0003–0097–7252*
Olga V. Kosareva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; *ORCiD: 0000–0002–5754–1057*

Summary

Currently, there is a global trend of steadily increasing obesity rates. Obesity is a component of metabolic syndrome and is a risk factor for the development of a number of diseases, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathologies. Obesity also leads to hypogonadism in men. In turn, the decrease in androgen levels leads to changes in body composition, reducing the amount of muscle tissue and increasing the content of adipose tissue, thus closing the vicious circle of obesity and hypogonadism. In young men, hypogonadism leads to erectile dysfunction, which can result in infertility. Pathogenetic mechanisms causing the development of hypogonadism in obese men include increased aromatization of testosterone to estradiol in adipose tissue, decreased production of gonadotropin-releasing hormone by the hypothalamus and gonadotropins by the adenohypophysis due to leptin resistance, decreased production of sex steroid-binding globulin and activation of the secretion of proinflammatory cytokines. The functional nature of male hypogonadism associated with obesity suggests the potential reversibility of this condition when treating obesity as the cause of its development. Several studies have shown that calorie reduction, drug therapy for obesity, and bariatric surgery help improve androgen levels in men. And the use of testosterone replacement therapy has a positive effect not only on sexual function in men, but also leads to a decrease in adipose tissue.

Keywords: obesity, male hypogonadism, metabolic syndrome, testosterone, androgens, obesity treatment, bariatric surgery

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ожирение – это хроническое заболевание, которое возникает вследствие избыточного накопления жировой ткани в организме, и является актуальной проблемой для здоровья во всем мире, связанной с многочисленными осложнениями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, СД2, заболевания опорно-двигательной системы, онкопатология [1]. Значительная роль в развитии ожирения отводится дисбалансу между потреблением пищи и физической активностью и профициту нутриентов [2]. Однако результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что ожирение – результат сочетанного влияния на организм ряда генетических факторов, нейрогуморальных механизмов, эпигенетических изменений, поведенческих особенностей, а также социально-экономического статуса и состояния сферы здравоохранения [3]. На протяжении последних десятилетий во всем мире неуклонно увеличивается количество людей, страдающих ожирением. В период с 1975 по 2016 гг. отмечен рост распространенности ожирения в 3 раза. По состоянию на 2016 г., избыточный вес имелся у 1,9 млрд взрослых старше 18 лет, а 650 млн из них страдали ожирением, что на тот момент составляло около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин

и 15% женщин). Если темпы прироста ожирения сохранятся, то, согласно прогнозу Всемирной федерации ожирения, к 2025 г. распространенность ожирения во всем мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин, причем в ряде государств этот показатель будет гораздо выше. Стоит отметить, что треть всех случаев ожирения приходится всего на 5 стран – Китай, Индию, США, Бразилию и Россию [4, 5]. По данным крупного метаанализа, в 1975 г. на территории России ожирением страдали около 2,5 млн мужчин и 12 млн женщин, а в 2014 г. – 10,7 млн мужчин и 18,7 млн женщин. То есть, в течение 40 лет наблюдения распространенность ожирения в России увеличилась в 4 раза среди мужчин и в 1,5 раза среди женщин [5]. С целью диагностики ожирения и степени его выраженности применяется вычисление индекса массы тела (ИМТ). На показателе ИМТ основана классификация ожирения, принятая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Для определения ИМТ необходимы только 2 параметра пациента: масса тела и рост. ИМТ вычисляется как отношение массы тела (кг) к квадрату роста ($м^2$). Показатель ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 $кг/м^2$ соответствует избыточной массе тела, а критерием диагностики ожирения является значение ИМТ 30 $кг/м^2$ и выше [6]. Однако ИМТ не учитывает окружность талии и бедер, изменение соотношения жировой и мышечной ткани с течением возраста. Предиктором множества хронических заболеваний является абдоминальная форма ожирения (АО), для диагностики которого необходимо измерение окружности талии (ОТ): ОТ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин позволяет диагностировать АО [1]. Согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, включавшего более 20 тыс. участников в возрасте 25–64 лет из 13 регионов Российской Федерации (РФ), распространенность ожирения при оценке по ИМТ составила 30,8% среди женщин и 26,9% среди мужчин, а абдоминальной формы ожирения – 38,4% и 24,3% соответственно [7]. Известно патологическое влияние ожирения на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), неалкогольной жировой болезни печени и онкологических заболеваний, которые уменьшают продолжительность и качество жизни пациентов [8].

Рядом авторов отмечена взаимосвязь процессов, ассоциированных с изменением композиционного состава тела: ожирения, саркопении и остеопороза [9–12].

Стоит отметить, что ожирение также играет значительную роль в развитии мужского гипогонадизма – клинического синдрома, связанного со снижением уровня тестостерона и/или нарушением чувствительности рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, что приводит к негативному влиянию на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз. Распространённость гипогонадизма в мужской популяции при наличии сопутствующих патологий, в особенности ожирения и СД 2 типа, может достигать 30% [13]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, достаточно высокая распространенность ожирения отмечена у молодых мужчин. Так, среди мужчин 25–34 лет у 14,3% диагностировано ожирение, согласно показателю ИМТ, а у 11,5% присутствует АО. В когорте мужчин 35–44 лет ожирение выявлено более чем у 20% исследуемых [7]. Таким образом, проблему гипогонадизма, ассоциированного с ожирением среди мужчин молодого возраста, можно считать актуальной. Представляют интерес патогенетические аспекты взаимосвязи ожирения и гипогонадизма, а также влияние различных стратегий лечения ожирения на восстановление половой функции у лиц мужского пола.

Мужской гипогонадизм как следствие ожирения

Регуляция синтеза и секреции тестостерона, а также поддержание его нормальной концентрации у мужчин осуществляется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) гипоталамуса стимулирует секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) передней долей гипофиза. В свою очередь, ЛГ способствует продукции тестостерона интерстициальными клетками Лейдига яичек, а ФСГ совместно с интратестикулярным тестостероном, воздействуя на клетки Сертоли, стимулируют сперматогенез. Гормон ингибин, вырабатывающийся в клетках Сертоли, снижает секрецию ФСГ в аденогипофизе, реализуя таким образом принцип отрицательной обратной связи. Тестостерон фактически является прогормоном: в клетках-мишенях он превращается в более активный метаболит дигидротестостерон под действием фермента 5-альфа-редуктазы и в эстрадиол при участии фермента ароматазы. Тестостерон и эстрадиол по принципу отрицательной обратной связи подавляют высвобождение гонадотропных гормонов аденогипофизом, данный процесс необходим для поддержания адекватного уровня циркулирующих половых гормонов [14, 15]. Большая часть тестостерона и эстрогенов в системном кровотоке связана с белками-переносчиками: альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Примерно 2% от общего количества половых гормонов находится в свободном (несвязанном) состоянии, и именно свободной фракцией обусловлен биологический эффект тестостерона [16]. Основным методом лабораторной диагностики гипогонадизма является оценка концентрации общего тестостерона сыворотки крови. Пороговым значением считается концентрация общего тестостерона 12,1 нмоль/л, а значения данного показателя от 8 до 12 нмоль/л относятся к, так называемой, «серой зоне» и требуют дополнительных исследований (определение уровня ГСПГ с последующим расчетом концентрации свободного тестостерона), с целью исключения или подтверждения гипогонадизма у пациентов мужского пола [13].

Процесс конверсии (ароматизации) тестостерона в эстрогены осуществляется в жировой ткани, по мере повышения содержания которой

увеличивается активность ароматазы, что способствует усиленному образованию эстрадиола из тестостерона. Эстрадиол угнетает образование ГнРГ в гипоталамусе, в результате уровень тестостерона падает еще ниже. В свою очередь, низкая концентрация тестостерона снижает мышечную массу и способствует накоплению висцерального жира, отягощая течение ожирения [15, 16]. В крупном метаанализе (MacDonald et al, 2009 г.), целью которого являлось изучение взаимосвязи между уровнем половых гормонов и значением ИМТ, 18 из 20 исследований установили отрицательную корреляцию между концентрацией общего тестостерона и значением ИМТ, а в 15 исследованиях у пациентов с более высоким ИМТ отмечено снижение ГСПГ. Однако только 4 из 10 исследований выявили прямую положительную взаимосвязь уровня эстрадиола и ИМТ. Вероятно, такие результаты можно объяснить малыми размерами выборки в ряде исследований [17].

Тестостерон относится к стероидным гормонам и является жирорастворимой молекулой. В связи с этим предполагалось, что при ожирении возможно депонирование большого количества тестостерона в избыточно развитой жировой ткани и снижение его концентрации в системном кровотоке. Действительно, в адипоцитах мужчин, страдающих ожирением, обнаружена более высокая внутриклеточная концентрация тестостерона по сравнению с образцами жировой ткани, полученными от мужчин с нормальной массой тела. При этом, у мужчин с ожирением наблюдалась сниженная экспрессия андроген-чувствительных генов подкожной жировой клетчатки, что препятствует оказанию тестостероном липолитического и антиадипогенного эффектов и способствует последующему снижению концентрации тестостерона в крови [18].

Жировая ткань секретирует ряд собственных биологически активных веществ, которые называются адипокины. Одним из адипокинов является лептин – пептидный гормон, подавляющий чувство голода. Количество вырабатываемого лептина прямо пропорционально степени выраженности подкожной жировой клетчатки. Таким образом, лептин отражает информацию об энергетических резервах организма и регулирует энергетический гомеостаз. Лептин также принимает участие в формировании иммунного ответа, регуляции сердечно-сосудистого тонуса и репродуктивной системы [19]. В физиологической концентрации лептин стимулирует нейроны гипоталамуса, продуцирующие ГнРГ, способствуя секреции ЛГ в аденогипофизе. Влияние лептина на образование ГнРГ опосредовано кисспептином, так как рецепторы, чувствительные к лептину, отсутствуют в гипоталамусе. Прямой мишенью для лептина выступают KISS1-нейроны, в которых в результате действия лептина образуется кисспептин – стимулятор продукции ГнРГ в гипоталамусе [20, 21]. У пациентов, страдающих ожирением, отмечается повышение уровня лептина в связи с увеличением количества адипоцитов [15]. Но ожирение также приводит к развитию снижения чувствительности к лептину по аналогии с инсулинорезистентностью. Резистентность к лептину при наличии ожирения обусловлена стрессом эндоплазматического ретикулума, повышением экспрессии рецепторов цитокина 3 (SOCS3) – основного ингибитора сигнальных путей лептина в ответ на гиперлептинемию, нарушением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, которое взаимосвязано с гипертриглицеридемией [22]. В клетках Лейдига яичек высокий уровень лептина подавляет цАМФ-зависимую активацию белка, транспортирующего холестерин (StAR) и снижает экспрессию гена CYP11A1, кодирующего один из ключевых ферментов образования тестостерона 20,22-десмолазу [23]. У мужчин, страдающих ожирением, концентрация лептина и количество жировой ткани в организме были обратно пропорциональны значениям общего и свободного тестостерона ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Установленная корреляция сохранилась после учета показателей ГСПГ, ЛГ и эстрадиола, а значит, повышенная концентрация лептина является предиктором снижения продукции андрогенов у мужчин с ожирением [24]. Стоит отметить, что снижение уровня лептина также приводит к нарушению половой функции как у женщин, так и у мужчин [20]. Следовательно, для поддержания половой и репродуктивной функций необходима физиологическая концентрация лептина, которая достигается нормальным количеством жировой ткани в организме.

Показатель общего тестостерона в крови зависит от ГСПГ, снижению уровня которого способствует ожирение. В исследовании, включавшем более 3500 пациентов мужского пола, у мужчин с ИМТ 30 кг/м^2 и выше выявлено статистически значимое снижение общего тестостерона и ГСПГ по сравнению с участниками с нормальной массой тела [25]. ГСПГ образуется преимущественно в печени и ранее предполагалось, что основными факторами, определяющими снижение концентрации ГСПГ в крови, являлись повышение значения ИМТ и гиперинсулинемия как ответ на инсулинорезистентность, вызванную ожирением. В настоящее время доказано, что ведущей причиной снижения ГСПГ у пациентов, страдающих ожирением, выступает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ассоциированная с ожирением в рамках метаболического синдрома [26]. Известно, что только свободная фракция половых гормонов взаимодействует с клетками-мишенями и оказывает биологическое действие, а ГСПГ выполняет лишь транспортную функцию. Однако ГСПГ способен покидать кровеносное русло и проникать в некоторые тестостерон-зависимые ткани, например, в строму придатка яичка, взаимодействуя с белками и рецепторами клеток-мишеней, что, предположительно, способствует передаче сигнала свободного тестостерона [27]. Значение ГСПГ как регулятора эффекта половых стероидов является предметом дальнейшего изучения.

Ожирение сопряжено с развитием хронического асептического воспаления. Избыточное накопление подкожной жировой клетчатки вызывает дисфункцию белой жировой ткани с появлением адипоцитов, секретирующих ряд провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли-альфа

(TNFα), интерлейкины 1-бета, 6 и 8 (IL-1β, 6 и 8) [28]. Исследования in vitro выявили ингибирующее влияние TNFα и IL-6 на секрецию ГнРГ и ЛГ [29]. В тестикулах TNFα, IL-1β и IL-6 приводили к снижению жизнеспособности клеток Лейдига и подавлению стероидогенеза. Стоит отметить, что IL-8 оказывал стимулирующий эффект на рост клеток Лейдига, но не вызывал статистически значимого изменения концентрации тестостерона [30]. В исследовании, проводимом на модели мышей мужского пола, страдающих ожирением, обнаружена взаимосвязь между TNFα и IL-6 и нарушением строения яичек и сперматогенеза, а также снижением подвижности сперматозоидов [31]. Значимость провоспалительных цитокинов в развитии мужского гипогонадизма подтверждается результатами рандомизированного контролируемого исследования, в котором лечение противовоспалительным рекомбинантным антагонистом рецептора IL-1 способствовало увеличению уровней общего тестостерона и ГСПГ у пациентов мужского пола с ожирением и функциональным гипогонадизмом по сравнению с группой плацебо [32].

Механизм развития мужского гипогонадизма, ассоциированного с ожирением, сложен и обусловлен широким спектром факторов. Но, исходя из представленного патогенеза, данная форма мужского гипогонадизма носит скорее функциональный характер, поскольку у мужчин отсутствует органическое поражение половых желез и гипоталамо-гипофизарной системы, что позволяет рассматривать это состояние как потенциально обратимое при лечении непосредственной причины – ожирения.

Влияние консервативной терапии ожирения на мужской гипогонадизм

Диета

Модификация образа жизни, включающая изменение рациона питания и адекватные физические нагрузки, является первостепенным и обязательным компонентом в терапии ожирения. На фоне снижения массы тела, достигнутого уменьшением калорийности рациона, у мужчин повышается концентрация ГСПГ и общего тестостерона, нормализуются показатели инсулина и лептина [33]. Метаанализ, включавший 24 статьи, подтверждает увеличение общего тестостерона в среднем на 2,87 нмоль/л от исходного уровня ($p < 0{,}0001$) у пациентов, придерживающихся низкокалорийного питания, однако эффективность диеты уступала бариатрической хирургии. Повышение уровня общего тестостерона имело прямую корреляцию с выраженностью снижения массы тела, и было связано с увеличением продукции гонадотропинов и снижением уровня эстрадиола [34]. Результаты другого метаанализа, в котором рассмотрены 15 статей о взаимосвязи диеты и уровня тестостерона и 13 статей на тему влияния диеты на эректильную функцию, демонстрируют, что у мужчин, соблюдающих низкокалорийную диету с уменьшенным содержанием жиров в течение 12 недель, и поддерживающих достигнутую массу тела последующие 40 недель, повышаются общая и свободная фракции тестостерона, а также ГСПГ ($p < 0{,}001$) [35, 36]. В целом, результаты исследований не описывают влияние определенных моделей питания на уровень тестостерона. В двух перекрестных исследованиях установлено, что у мужчин, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты, отмечено увеличение уровня ГСПГ, но не общего и свободного тестостерона. Напротив, небольшое исследование среди вегетарианцев выявило значительное снижение концентрации тестостерона. Средиземноморская диета, включающая рыбу, мононенасыщенные жирные кислоты, овощи и цельнозерновые продукты, связана с меньшей распространенностью эректильной дисфункции и восстановлением половой функции у мужчин с избыточным весом или ожирением по сравнению с контрольной группой (37% против 7%; $p = 0{,}015$). Потребление большого количества насыщенных жиров приводило к уменьшению количества сперматозоидов, а западный вариант диеты (красное мясо, рафинированные продукты и низкое потребление клетчатки) связан с ухудшением качества семенной жидкости [35].

Свою эффективность как метод лечения ожирения и функционального гипогонадизма у мужчин продемонстрировала очень низкокалорийная кетогенная диета (very low-calorie ketogenic diet, VLCKD). Данный вариант диеты характеризуется минимальным количеством углеводов (< 30 граммов в сутки), потреблением белка из расчета 1,4–1,5 г/кг массы тела в сутки, а чуть более 40% рациона приходится на жиры. Суточная калорийность VLCKD составляет 600–800 ккал на первом этапе диеты с последующим постепенным увеличением до 1500–2000 ккал. Участники исследования придерживались данной диеты в течение 13,5 ± 0,83 недель. Результаты демонстрируют значительное снижение массы тела (в среднем 21,05 ± 1,44 кг), ИМТ и ОТ. Выявлено статистически достоверное повышение показателей общего тестостерона и ЛГ, при этом снизился уровень простатического специфического антигена ($p < 0{,}01$) [37]. Несмотря на впечатляющий результат, представленная диета не допустима к назначению пациентам с нарушением углеводного обмена и/или ССЗ, кроме того, столь строгие коррективы питания не исключают рецидив ожирения и, следовательно, гипогонадизма.

Медикаментозная терапия

В случае неэффективности диетотерапии и увеличения физической активности как методов лечения ожирения, пациентам рекомендуется назначение лекарственных препаратов для лечения ожирения. Медикаментозная терапия ожирения также назначается пациентам с ИМТ ≥27 кг/м^2 при наличии

коморбидных состояний. Одним из препаратов, применяемых для лечения ожирения, является орлистат – ингибитор желудочной и панкреатической липазы, уменьшающий всасывание липидов, поступающих с пищей, примерно на 30%, создавая, таким образом, дефицит калорий, что вызывает снижение массы тела [38]. В исследовании на самцах крыс с ожирением терапия орлистатом приводила к снижению уровня лептина, улучшению показателей спермограммы, повышению активности ферментов, участвующих в стероидогенезе в яичках и уровня белка StAR, а также к увеличению концентрации ЛГ, ФСГ и свободного тестостерона [39]. Результаты другого исследования, в котором также изучалась фертильность самцов крыс, страдающих ожирением, в группе, получающей орлистат в течение 12 недель, отмечалось снижение уровня лактата и глюкозы в яичках и повышение антиоксидантной активности [40]. Однако ввиду отсутствия крупных клинических исследований, подтверждающих эффективность орлистата как препарата, улучшающего половую функцию у мужчин с ожирением, мы можем лишь предполагать, что снижение массы тела на фоне терапии орлистатом потенциально способствует разрешению мужского гипогонадизма, ассоциированного с ожирением.

Сибутрамин представляет собой препарат для лечения ожирения центрального механизма действия. Являясь ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, допамина в нейронах центральной нервной системы, сибутрамин снижет количество потребляемой пищи за счет усиления чувства насыщения, а также увеличивает энергозатраты организма, что приводит к отрицательному балансу энергии [16]. Стоит отметить, что сибутрамин не допустим к назначению пациентам с ССЗ, нарушением функции печени и почек, и серьезным расстройством пищевого поведения. Так, целью крупного исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), включавшего более 10 тыс. участников с сердечно-сосудистыми рисками, являлось изучение влияния лечения ожирения сибутрамином на сердечно-сосудистые исходы. Применение сибутрамина привело к повышению частоты возникновения нефатальных инфарктов и инсультов, но не повлияло на сердечно-сосудистую и общую смертность. Итогом полученных результатов исследования SCOUT стал отзыв препарата сибутрамин в странах Европейского союза и США [12]. Ассоциация сибутрамина с сердечно-сосудистыми рисками – фактор, ограничивающий возможности изучения его влияния на мужской гипогонадизм, связанный с ожирением. В исследовании на самцах крыс, получавших сибутрамин в течение 28 дней, выявлено, что терапия сибутрамином приводила к уменьшению массы придатков яичка и вентральной части простаты ($p < 0,05$), а также количества сперматозоидов ($p < 0,001$), но не влияла на морфологию и подвижность сперматозоидов и уровни половых гормонов в сыворотке крови. Отмечено увеличение скорости прохождения семенной жидкости по протокам придатка яичка, что связано с симпатомиметической активностью препарата [41]. В другом исследовании лечение сибутрамином в течение 30 дней способствовало снижению концентрации общего тестостерона и ЛГ [42]. То есть, с одной стороны, применение сибутрамина с целью лечения ожирения, предположительно, может приводить к улучшению половой функции у мужчин вследствие снижения массы тела, с другой стороны, результаты исследований на животных демонстрируют негативное влияние препарата на уровни половых гормонов и качество семенной жидкости.

Лираглутид представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), производящийся в инъекционной форме. В организме человека ГПП-1 секретируется дистальным отделом подвздошной кишки, проксимальным отделом ободочной кишки, а также клетками ядер центральной нервной системы и, являясь инкретином, вызывает ряд эффектов. Прежде всего, ГПП-1 в ответ на постпрандиальное повышение гликемии способствует секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы и ингибирует секрецию глюкагона. То есть, гипогликемический эффект ГПП-1 является глюкозозависимым. Также ГПП-1, воздействуя на гипоталамус, лимбическую систему и кору головного мозга, вызывает постпрандиальное чувство насыщения и замедляет эвакуацию содержимого желудка, что приводит к снижению аппетита и уменьшения количества потребляемой пищи. В отличие от человеческого ГПП-1, лираглутид является более стабильной структурой, образующей прочные связи с белками плазмы крови, что обеспечивает гораздо более длительный период полураспада (13 часов) [43]. Интересно, что клетки Лейдига и Сертоли яичек экспрессируют рецепторы ГПП-1. Агонисты ГПП-1 оказывали положительное влияние на метаболизм клеток Сертоли и увеличивали подвижность сперматозоидов in vitro. Также ГПП-1 секретируется клетками Лейдига, что предполагает наличие паракринного механизма, с помощью которого ГПП-1 участвуют в метаболизме клеток Сертоли [44]. В ретроспективном обсервационном исследовании инициация лечения лираглутидом у пациентов, страдающих ожирением, СД 2 типа и гипогонадизмом, которые придерживались диетических рекомендаций, а также получали метформин и заместительную терапию препаратами тестостерона, приводила к снижению массы тела, повышению уровня андрогенов и улучшению половой функции [45]. В проспективном рандомизированном исследовании 30 мужчин, имеющих ожирение и гипогонадизм, были разделены на 2 группы: одна группа получала терапию лираглутидом, начиная с 0,6 мг с постепенным увеличением до 3 мг 1 раз в сутки, другая – терапию трансдермальными формами тестостерона. По истечении 16 недель, в обеих исследуемых группах отмечалось увеличение либидо и повышение уровня общего тестостерона без значимых различий. Однако у пациентов, получавших терапию лираглутидом, выявлено повышение ГСПГ, а также ЛГ и ФСГ ($p < 0,001$). Заместительная терапия тестостероном, напротив, приводила к подавлению продукции гонадотропинов. Лираглутид также способствовал более выраженному снижению массы тела (6,0±3,2% от исходного значения

по сравнению с 0,8±3,3% в группе заместительной терапии тестостероном), ИМТ и ОТ [46]. В исследовании с включением 176 пациентов комбинированная терапия агонистом ГПП-1 эксенатидом и метформином в течение 12 недель приводила к выраженному повышению уровня общего тестостерона и улучшению эректильной функции у мужчин с СД 2 типа и ожирением по сравнению с применением комбинации глимепирида и метформина [47]. У здоровых мужчин (средний ИМТ 22,1±0,4 кг/м^2) без заболеваний половой системы 8-часовое внутривенное введение биологически активной дозы ГПП-1 не приводило к изменению концентрации ЛГ, ФСГ и общего тестостерона [48]. С учетом негативного влияния ожирения на функцию гонад у мужчин, применение агонистов ГПП-1 может иметь большое значение в лечении функционального гипогонадизма, вызванного ожирением. В то же время, необходимы клинические исследования, направленные на определение роли данной группы препаратов непосредственно в метаболизме половых желез.

Заместительная терапия препаратами тестостерона мужского гипогонадизма, ассоциированного с ожирением

Тестостерон способен оказывать влияние на морфологию и метаболизм жировой ткани. Чувствительность адипоцитов к эффекту половых гормонов неодинакова и зависит от конкретной локализации жировой ткани. Показано, что рецепторы андрогенов присутствуют в незначительном количестве в адипоцитах человека, при этом высокая концентрация данных рецепторов выявлена в преадипоцитах, а в преадипоцитах, полученных из внутрибрюшной жировой ткани, рецепторов андрогенов сосредоточено больше, чем в адипоцитах подкожно-жирового депо. У мужчин, страдающих ожирением, применение препаратов тестостерона приводит к снижению поглощения липопротеидов низкой плотности и свободных жирных кислот в брюшной полости, но не в подкожной жировой ткани. В физиологических условиях конечным эффектом андрогенов является подавление активности липопротеинлипазы, мобилизация липидов, что препятствует увеличению висцерального жира [15, 49]. Гипогонадизм приводит к дисфункции внутренних органов и систем. Прежде всего происходит потеря мышечной массы и развиваются нейротрофические изменения, в свою очередь приводящие к возраст-ассоциированным заболеваниям (саркопения, остеопороз, ишемическая болезнь сердца) [50].

У мужчин с гипогонадизмом низкий уровень тестостерона ухудшает липолиз в адипоцитах и способствует накоплению жировых отложений, особенно, висцеральных [49]. В свою очередь, ожирение выступает фактором риска развития гипогонадизма у мужчин. Учитывая двустороннюю взаимосвязь ожирения и мужского гипогонадизма, а также описанное влияние андрогенов на жировую ткань, можно предполагать, что назначение заместительной терапии препаратами тестостерона у данных пациентов решает сразу две задачи: восстановление половой функции и снижение массы тела, которое в дальнейшем поспособствует увеличению эндогенной продукции половых гормонов. Согласно результатам крупного метаанализа, включавшего 59 исследований, заместительная терапия тестостероном приводила к улучшению композитного состава тела, что выражалось в уменьшении содержания жировой ткани и увеличении мышечной массы. Однако данная терапия не способствовала выраженному снижению непосредственно массы тела. Закономерно, на фоне приема препаратов тестостерона отмечено повышение концентрации данного гормона в плазме крови исследуемых. Описанные эффекты были наиболее выражены у пациентов, получавших парентеральные формы тестостерона по сравнению с трансдермальными и пероральными препаратами [51]. У пациентов, придерживающихся низкокалорийной диеты, которым также выполнялись внутримышечные инъекции 1000 мг тестостерона ундеканоата 1 раз в 10 недель, отмечено уменьшение жировой массы при сохранении мышечной, тогда как при соблюдении только диетических рекомендаций снизилось содержание как жировой, так и мышечной ткани. Но между исследуемыми группами не обнаружены статистически значимые различия по показателям массы тела и ИМТ [52]. Снижение массы жировой ткани вследствие применения препаратов тестостерона, по большей части, обусловлено уменьшением именно висцерального депо. Терапия тестостероном уменьшает ОТ и препятствует увеличению содержания висцеральной жировой ткани с течением времени [53]. Касательно безопасности применения препаратов тестостерона, результаты ряда исследований свидетельствует о взаимосвязи терапии тестостероном с повышенными сердечно-сосудистыми рисками [15].

По принципу отрицательной обратной связи экзогенное введение тестостерона может подавлять продукцию гонадотропинов в гипофизе и, как следствие, сперматогенез, в связи с этим терапия препаратами тестостерона не рекомендуется молодым мужчинам, которые нуждаются в репродуктивной реабилитации [13]. В случае клинически значимого гипогонадизма, с учетом положительного эффекта на состав тела, можно предложить применение более безопасных коротких трансдермальных форм тестостерона как компонент комплексного подхода в терапии ожирения.

Бариатрическая хирургия и гипогонадизм у мужчин, страдающих ожирением

Хирургическое лечение ожирения показано в случае неэффективности консервативной терапии у пациентов с ИМТ ≥40 кг/м2 или ИМТ от 35 до 40 кг/м2 при наличии осложнений ожирения. Результаты крупного метаанализа, опубликованные в 2015 г., демонстрируют, что бариатрическая

хирургия приводит к более выраженному снижению массы тела (на 32%) и повышению концентрации общего тестостерона (на 9 нмоль/л), тогда как низкокалорийное питание с уменьшением массы тела на 9,8% способствовало увеличению уровня общего тестостерона примерно на 3 нмоль/л [54]. На фоне уменьшения массы тела в результате хирургического лечения также отмечается снижение уровня эстрогена. Высокая концентрация эстрогена ингибирует передачу сигнала кисспептина в ядрах гипоталамуса, а значит, снижение уровня эстрогена, вызванное бариатрической хирургией, может улучшить функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси за счет повышения продукции ГнРГ, обусловленной кисспептином [38].

Интересны результаты обсервационного исследования, включавшего 33 мужчин с ожирением (средний ИМТ 50,3±6,1 кг/м2), перенесших бариатрическую операцию. Исходно, у 78,8% участников исследования отмечен низкий уровень общего тестостерона, а у 51,5% – снижение свободной фракции. Через 1 год после хирургического вмешательства выявлено снижение массы тела на 18,8±5,2%. Показатели общего и свободного тестостерона, ГСПГ и гонадотропинов достоверно увеличились, а концентрация эстрадиола и пролактина, напротив, снизилась. Лишь у 6% исследуемых пациентов отмечено снижение общего тестостерона, уменьшение показателя свободного тестостерона наблюдалось у 15% участников [55]. В долгосрочной перспективе бариатрическая хирургия также демонстрирует лучшие результаты по сравнению с консервативными подходами к лечению ожирения. В апостериорном вспомогательном анализе исследования STAMPEDE (Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently) оценивались показатели общего и свободного тестостерона через 5 лет после бариатрических операций у мужчин, страдающих ожирением и СД 2 типа. У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, отмечено более выраженное повышение концентрации общего и свободного тестостерона по сравнению с группой медикаментозной терапии (84,1 против 9,6%, p= 0,008 и 47,4 против –2,2%, p= 0,013 соответственно) без статистически значимого изменения уровня эстрадиола [56].

Положительное влияние бариатрической хирургии на мужскую половую функцию не зависит от типа операции. Значимые послеоперационные показатели снижения массы тела, уменьшение гликемии и инсулинорезистентности, а также увеличение общей и свободной фракций тестостерона не зависели от конкретного оперативного вмешательства (лапароскопическое шунтирование желудка, рукавная резекция желудка и регулируемое бандажирование желудка). Ограничением исследования может послужить неравномерное распределение пациентов между исследуемыми группами [57]. Ряд исследований также демонстрирует, что повышение уровня общего тестостерона вследствие хирургического лечения ожирения обусловлено улучшением метаболических параметров и не связано с применяемой хирургической техникой [58]. Доказано, что уменьшение площади висцеральной жировой ткани после бариатрической операции, оцениваемое с помощью МРТ, положительно коррелирует с увеличением уровня общего тестостерона в плазме крови. Результатом уменьшения степени выраженности жировой ткани в организме является разрешение хронического воспаления и снижение продукции провоспалительных цитокинов, что также способствует повышению общего тестостерона [38]. Метаанализ 7 исследований также выявил положительное влияние хирургического лечения ожирения на разрешение эректильной дисфункции [59]. Согласно результатам небольшого количества исследований, бариатрические хирургические вмешательства могут приводить к уменьшению количества сперматозоидов и снижению качества семенной жидкости [60, 61]. Однако сообщения о данных случаях немногочисленны, а ухудшение ряда параметров семенной жидкости компенсировалось улучшением показателей андрогенов и гонадотропинов. Таким образом, бариатрическая хирургия способствует успешному и стойкому результату не только в лечении непосредственно ожирения, но и ассоциированного с ним гипогонадизма.

Заключение

Мужской гипогонадизм, ассоциированный с ожирением, является достаточно частой патологией, распространенность которой растет вследствие увеличения количества пациентов с ожирением. В свою очередь, гипогонадизм способствует накоплению жировой ткани и усугубляет течение ожирения. Патогенетические взаимосвязи ожирения и гипогонадизма сложны и многогранны, однако данное нарушение половой системы имеет функциональный характер и является потенциально обратимым. Решающим фактором в лечении гипогонадизма, ассоциированного с ожирением у мужчин, выступает снижение массы тела, которого можно достичь снижением калорийности рациона путем соблюдения диеты и медикаментозной терапией, а также бариатрической хирургией как крайней мерой в случае тяжелого течения ожирения. В случае нормализации массы тела возможно полное разрешение гипогонадизма.

Литература | References

1. Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. Sarcopenic obesity – a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):228–235. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.

   Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. Саркопеническое ожирение – актуальная проблема современной гериатрии. Российский журнал гериатрической медицины. 2022;(4):228–235. doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.

2. Arroyo-Johnson C., Mincey K. D. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4): 571–579. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.012.

3. Masood B., Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(4):284–291. doi: 10.7861/clinmed.2023–0168.

4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi: 10.1016/S0140–6736(17)32129–3.

5. Alferova V. I., Mustafina S. V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12809.

   Алфёрова В. И., Мустафина С. В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96–105. doi: 10.14341/omet12809.

6. Who.int. Obesity and overweight. Available at: https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en (Accessed: 05.05.2023)

7. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A. D. et al. On behalf of the participants in the ESSE-RF study. Obesity in the Russian population – prevalence and associations with risk factors for chronic noncommunicable diseases. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):123–130. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2018–6–123–130.

   Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560–4071–2018–6–123–130.

8. Sharonova L. A., Bulgakova S. V., Dolgikh Yu.A. et al. Obesity as a main component of metabolic syndrome and a risk factor for comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(2):101–110. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–101–110.

   Шаронова Л. А., Булгакова С. В., Долгих Ю. А., и др. Ожирение как основной компонент метаболического синдрома и фактор риска коморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(2):101–110. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–101–110.

9. Bulgakova S. V., Sharonova L. A., Kurmaev D. P. et al. Relationship between sarcopenic obesity and bone density in elderly patients. *Farmateka*. 2024;31(2):116–121. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2024.2.116–121.

   Булгакова С. В., Шаронова Л. А., Курмаев Д. П. и др. Взаимосвязь между саркопеническим ожирением и костной плотностью у пациентов пожилого возраста. Фарматека. 2024;31(2):116–121. doi: 10.18565/pharmateca.2024.2.116–121.

10. Berns S. A., Sheptulina A. F., Mamutova E. M. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.

    Бернс С. А., Шептулина А. Ф., Мамутова Э. М. и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3576. doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.

11. Tsygankov D. A., Krivoshapova K. E., Tsygankova D. P. Ultrasound potential in sarcopenic obesity diagnosis: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5345. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2023–5345.

    Цыганков Д. А., Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П. Ультразвуковые возможности диагностики саркопенического ожирения. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3S):5345. doi: 10.15829/1560–4071–2023–5345.

12. Samoilova Yu.G., Matveeva M. V., Khoroshunova E. A. et al. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3655. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2024–3655.

    Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Хорошунова Е. А. и др. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3655. doi: 10.15829/1728–8800–2024–3655.

13. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496–507. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12817.

    Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». Ожирение и метаболизм. 2021;18(4):496–507. doi: 10.14341/omet12817.

14. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):330–337. doi: 10.1111/cen.12092.

15. Molina-Vega M., Muñoz-Garach A., Damas-Fuentes M. et al. Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian J Androl*. 2018;20(6):531–538. doi: 10.4103/aja.aja_44_18.

16. Gamidov S. I., Shatylko T. V., Gasanov N. G. Male health and obesity – diagnostic and therapeutic approach. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):29–36. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10314.

    Гамидов С. И., Шатылко Т. В., Гасанов Н. Г. Мужское здоровье и ожирение – диагностика и терапевтические подходы. Ожирение и метаболизм. 2019;16(3):29–36. doi: 10.14341/omet10314.

17. MacDonald A.A., Herbison G. P., Showell M., Farquhar C. M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):293–311. doi: 10.1093/humupd/dmp047.

18. Di Nisio A., Sabovic I., De Toni L. et al. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(7):1617–1625. doi: 10.1038/s41366–020–0568–9.

19. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):338–351. doi: 10.1038/nrendo.2016.222.
20. Chou S. H., Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol*. 2014;223(1): T49-T62. doi: 10.1530/JOE-14–0245.
21. Teerds K. J., de Rooij D. G., Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):667–683. doi: 10.1093/humupd/dmr017.
22. Moon H. S., Dalamaga M., Kim S. Y. et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev*. 2013;34(3):377–412. doi: 10.1210/er.2012–1053.
23. Landry D. A., Sormany F., Haché J. et al. Steroidogenic genes expressions are repressed by high levels of leptin and the JAK/STAT signaling pathway in MA-10 Leydig cells. *Mol Cell Biochem*. 2017;433(1–2):79–95. doi: 10.1007/s11010–017–3017-x.
24. Isidori A. M., Caprio M., Strollo F. et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3673–3680. doi: 10.1210/jcem.84.10.6082.
25. Cooper L. A., Page S. T., Amory J. K. et al. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing – implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):828–833. doi: 10.1111/cen.12768.
26. Simó R., Sáez-López C., Barbosa-Desongles A. et al. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(7):376–383. doi: 10.1016/j.tem.2015.05.001.
27. Hammond G. L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 2016;230(1): R13-R25. doi: 10.1530/JOE-16–0070.
28. Kawai T., Autieri M. V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3): C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
29. Russell S. H., Small C. J., Stanley S. A. et al. The in vitro role of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the hypothalamic-pituitary gonadal axis. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(3):296–301. doi: 10.1046/j.1365–2826.2001.00632.x.
30. Leisegang K., Henkel R. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):26. doi: 10.1186/s12958–018–0341–2.
31. Fan W., Xu Y., Liu Y. et al. Obesity or Overweight, a Chronic Inflammatory Status in Male Reproductive System, Leads to Mice and Human Subfertility. *Front Physiol*. 2018;8:1117. doi: 10.3389/fphys.2017.01117.
32. Ebrahimi F., Urwyler S. A., Straumann S. et al. IL-1 Antagonism in Men With Metabolic Syndrome and Low Testosterone: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3466–3476. doi: 10.1210/jc.2018–00739.
33. Giagulli V. A., Castellana M., Murro I. et al. The Role of Diet and Weight Loss in Improving Secondary Hypogonadism in Men with Obesity with or without Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2019;11(12):2975. doi: 10.3390/nu11122975.
34. Corona G., Rastrelli G., Monami M. et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):829–843. doi: 10.1530/EJE-12–0955.
35. La J., Roberts N. H., Yafi F. A. Diet and Men's Sexual Health. *Sex Med Rev*. 2018;6(1):54–68. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.004.
36. Moran L. J., Brinkworth G. D., Martin S. et al. Long-Term Effects of a Randomised Controlled Trial Comparing High Protein or High Carbohydrate Weight Loss Diets on Testosterone, SHBG, Erectile and Urinary Function in Overweight and Obese Men. *PLoS One*. 2016;11(9): e0161297. doi: 10.1371/journal.pone.0161297.
37. Mongioì L. M., Cimino L., Condorelli R. A. et al. Effectiveness of a Very Low Calorie Ketogenic Diet on Testicular Function in Overweight/Obese Men. *Nutrients*. 2020;12(10):2967. doi: 10.3390/nu12102967.
38. Genchi V. A., Rossi E., Lauriola C. et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8194. doi: 10.3390/ijms23158194.
39. Suleiman J. B., Nna V. U., Othman Z. A. et al. Orlistat attenuates obesity-induced decline in steroidogenesis and spermatogenesis by up-regulating steroidogenic genes. *Andrology*. 2020;8(5):1471–1485. doi: 10.1111/andr.12824.
40. Suleiman J. B., Nna V. U., Zakaria Z. et al. Orlistat reverses intratesticular lactate transport decline and infertility in male obese rats. *Reproduction*. 2020;160(6):863–872. doi: 10.1530/REP-20–0381.
41. Bellentani F. F., Fernandes G. S., Perobelli J. E. et al. Acceleration of sperm transit time and reduction of sperm reserves in the epididymis of rats exposed to sibutramine. *J Androl*. 2011;32(6):718–724. doi: 10.2164/jandrol.111.013466.
42. Borges C. S., Silva P. V., Lozano A. F.Q. et al. Impact of timing of the anorexigen sibutramine administration on reproductive end-points of male rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(6):525–532. doi: 10.1111/bcpt.13467.
43. Tak Y. J., Lee S. Y. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2021;39(2):208–221. doi: 10.5534/wjmh.200010.
44. Cannarella R., Calogero A. E., Condorelli R. A. et al. Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility?. *Andrology*. 2021;9(5):1499–1503. doi: 10.1111/andr.13015.
45. Giagulli V. A., Carbone M. D., Ramunni M. I. et al. 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.12099.
46. Jensterle M., Podbregar A., Goricar K. et al. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect*. 2019;8(3):195–202. doi: 10.1530/EC-18–0514.
47. 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. *Andrologia*. 2018;50(7): e13039. doi: 10.1111/and.13039.
48. Izzi-Engbeaya C., Jones S., Crustna Y. et al. Effects of Glucagon-like Peptide-1 on the Reproductive Axis in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):1119–1125. doi: 10.1210/clinem/dgaa072.
49. Troshina E. A., Terekhov P. A. Hypogonadism and visceral obesity in men are full–fledged components of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):84–91. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12980.

Трошина Е. А., Терехов П. А. Гипогонадизм и висцеральное ожирение у мужчин – полноправные компоненты метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2023;20(1):84–91. doi: 10.14341/omet12980.

50. Klevanskaya A.A., Bulgakova S. V., Melikova A. V. A positive experience of using testosterone in combination with vitamin D3 and a complex of Omega-3 polyunsaturated fatty acids in a patient with late-onset hypogonadism and a history of radical prostatectomy for cancer. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2020;8(4):16–20. (In Russ.)

Клеванская А. А., Булгакова С. В., Меликова А. В. Положительный опыт применения тестостерона в комбинации с витамином D3 и комплексом Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациента с поздним гипогонадизмом, перенесшего радикальную простатэктомию по поводу рака. Вопросы урологии и андрологии. 2020;8(4):16–20.

51. Corona G., Giagulli V. A., Maseroli E. et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3): R99–116. doi: 10.1530/EJE-15–0262.

52. Ng Tang Fui M., Prendergast L. A., Dupuis P. et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2016;14(1):153. doi: 10.1186/s12916–016–0700–9.

53. Caliber M., Hackett G. Important lessons about testosterone therapy- weight loss vs. testosterone therapy for symptom resolution, classical vs. functional hypogonadism, and shortterm vs. lifelong testosterone therapy. *Aging Male*. 2020;23(5):585–591. doi: 10.1080/13685538.2018.1549211.

54. Corona G., Vignozzi L., Sforza A. et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418 Pt 2:120–133. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.031.

55. Pellitero S., Olaizola I., Alastrue A. et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(12):1835–1842. doi: 10.1007/s11695–012–0734–9.

56. Pham N. H., Bena J., Bhatt D. L. et al. Increased Free Testosterone Levels in Men with Uncontrolled Type 2 Diabetes Five Years After Randomization to Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018;28(1):277–280. doi: 10.1007/s11695–017–2881–5.

57. Calderón B., Galdón A., Calañas A. et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg*. 2014;24(10):1686–1692. doi: 10.1007/s11695–014–1233-y.

58. Di Vincenzo A., Busetto L., Vettor R., Rossato M. Obesity, Male Reproductive Function and Bariatric Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:769. doi: 10.3389/fendo.2018.00769.

59. Glina F. P.A., de Freitas Barboza J. W., Nunes V. M. et al. What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med Rev*. 2017;5(3):393–402. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.03.008.

60. Carette C., Levy R., Eustache F. et al. Changes in total sperm count after gastric bypass and sleeve gastrectomy: the BARIASPERM prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(8):1271–1279. doi: 10.1016/j.soard.2019.04.019.

61. Lazaros L., Hatzi E., Markoula S. et al. Dramatic reduction in sperm parameters following bariatric surgery: report of two cases. *Andrologia*. 2012;44(6):428–432. doi: 10.1111/j.1439–0272.2012.01300.x.