



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия

С.Ю. Калинин^{1,2}, И.А. Тюзиков¹, Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова^{1,2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

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, инсулинорезистентность, мужское бесплодие, окислительный стресс, патогенетические связи, диагностика, фармакотерапия

Введение

Частота бесплодного брака в России составляет 15–17%, при этом что критическим для популяционной демографии является показатель, равный 15%. Только 4% из более чем 3 млн 340 тыс. бесплодных семейных пар репродуктивного возраста обращаются к врачу. В этой связи проблема бесплодия приобретает сегодня государственное значение.

Сейчас в России женщин детородного возраста проживает на 3,1 млн (или на 9,3%) меньше, чем на рубеже XX–XXI веков. Мужчин, согласно официальным данным Роскомстата (2010), во всех субъектах РФ на 16–18% меньше, чем женщин, и не менее 12% из них бесплодны [1]. Кроме того, примерно 40% российских подростков в возрасте 18–20 лет, согласно данным А.В. Баранова (2013), уже имеют репродуктивную отягощенность, которая достоверно может привести к семейному бесплодию в перспективе. Опережающими темпами в популяции растет количество пожилых мужчин старше 65 лет, имеющих сниженные показатели репродукции. Численность россиян ежегодно сокращается



на 750–800 тыс. человек, и по прогнозам, к 2025 г. не превысит 110 млн человек [2]. Таким образом, ситуация с семейным бесплодием уже сейчас угрожает демографической безопасности и стабильности страны. Вот почему патогенетическая диагностика и лечение бесплодия являются важнейшими вопросами современной медицинской науки и практики.

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.

Взаимосвязь между механизмами ожирения и инсулинорезистентностью

Раньше считалось, что избыток жировой ткани в организме – это всего лишь пассивное депо энергии, некий косметический дефект, в редких случаях следствие каких-либо тяжелых (как правило, гормональных) заболеваний. Однако жировая ткань не только располагается под кожей, но и обволакивает внутренние органы, затрудняя их работу.

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]. Лептин – один из наиболее активных гормонов жировой ткани, который обладает целым спектром метаболических эффектов:

- регулирует пищевое поведение путем воздействия на гипоталамический центр насыщения;
- повышает тонус симпатической нервной системы;
- усиливает термогенез в адипоцитах;
- подавляет синтез инсулина;
- воздействует на инсулиновый рецептор клетки и препятствует транспорту в клетку глюкозы [15].

Таблица. Вещества, секретируемые жировой тканью [12, 13]

Групповая принадлежность и функции	Вещества
Провоспалительные цитокины и цитокиноподобные протеины	Интерлейкины 1, 6, 8, 10, фактор некроза опухоли альфа и бета, С-реактивный белок, протеин Агоути, фактор роста фибробластов, лептин, резистин, адипонектин, адипсин
Ферменты	Ароматаза (конвертирует переход тестостерона в эстрадиол), 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа I, ангиотензинконвертирующий фермент, липопротеинлипаза
Белки острой фазы воспаления	С-реактивный белок, амилоид сыворотки А
Факторы, участвующие в процессе фибринолиза и сосудистого гомеостаза	Ингибитор активатора плазминогена I, тканевые факторы фибринолиза, сосудистый эндотелиальный фактор роста
Белки системы комплемента	Адипонектин, адипсин, резистин
Системы регуляции артериального давления	Ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин I, ангиотензин II, ренин
Другие вещества	Жирные кислоты, лактат, лизофосфолипиды, ретинол, глицерол, простагландины, глутамин



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 [16, 17].

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 [18]. 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 возрастать и суммарная концентрация стероидов, а также повышаться количество ароматазы [19, 20].

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 активнос-

тью и избыточным питанием [21]. 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.

В классическом понимании инсулинорезистентность – это состояние, которое сопровождается снижением потребления глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, то есть нарушение чувствительности клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Но биологические эффекты инсулина гораздо шире, поэтому современное понятие «инсулинорезистентность» не сводится к параметрам, характеризующим только обмен углеводов, а включает также негативное воздействие на метабо-

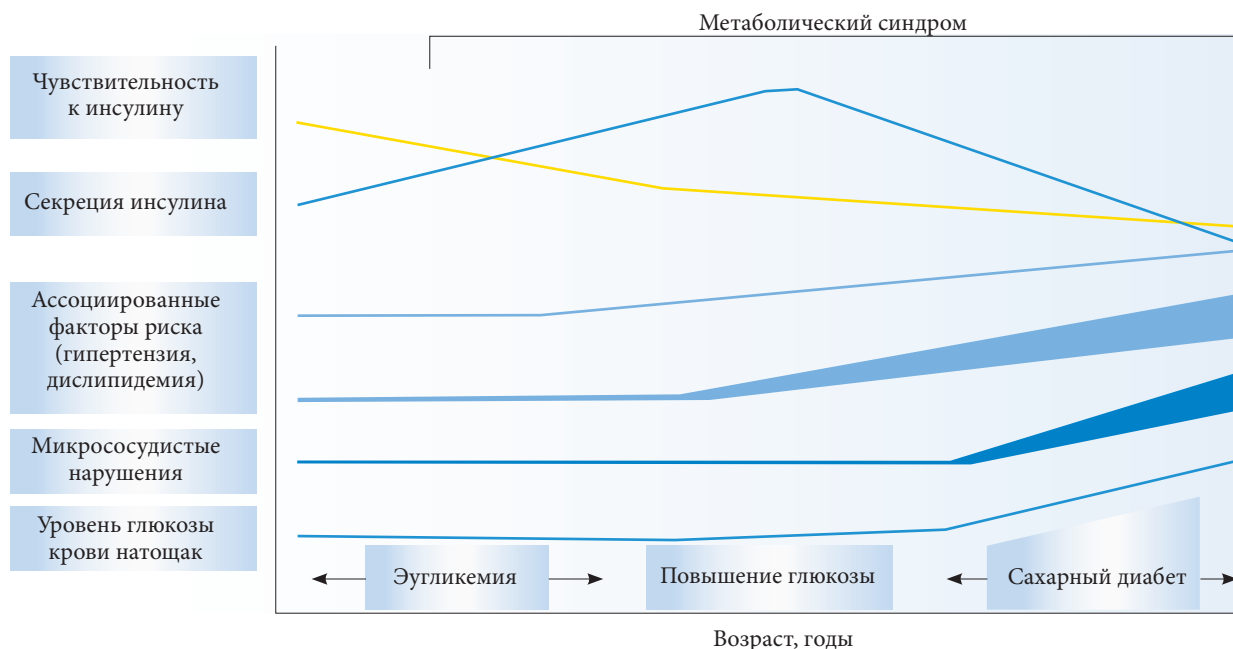


Рис. 1. Взаимосвязь между ожирением, инсулинорезистентностью и другими метаболическими нарушениями в рамках метаболического синдрома [22–25]



лизм жиров и белков, нарушение функции клеток эндотелия, изменение экспрессии генов, процессов роста и дифференцировки тканей. Исчерпывающее и общепризнанное определение инсулинорезистентности, отражающее глобальность и сложность происходящих в организме изменений, было дано Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association). Под инсулинорезистентностью понимают нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный), нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков, а также изменения в синтезе ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [22].

Сегодня известно, что инсулинорезистентность имеет место во всех случаях избыточной массы тела, часто развивается при хронической соматической патологии (приобретенная инсулинорезистентность), а также при острых патологических состояниях (транзиторная инсулинорезистентность) [23, 24]. Кроме того, инсулинорезистентность всегда сопутствует процессам старения. Ключевыми механизмами развития и запуска инсулинорезистентности при этом называют снижение продукции гормона роста, снижение продукции дегидроэпандростерона сульфата, половых гормонов, мелатонина, тиреоидных гормонов, гормона D, а также прогрессирование гиперкортизолеми и лептинорезистентности, способствующих накоплению жировой ткани [25].

Что касается механизмов развития инсулинорезистентности на клеточном и молекулярном уровнях, то они достаточно сложны и не до конца изучены. Однако уже сейчас понятно, что рассматривать развитие инсулинорезистентности как некий самостоятельный процесс невозможно, потому что этот процесс так или иначе сопровождается вовлечением всех звеньев патогенеза нарушений, характерных для метаболического

синдрома. Ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз патогенетически тесно связаны между собой (рис. 1) [25]. Понимание ключевой роли ожирения и инсулинорезистентности в современном многофакторном патогенезе всех метаболических нарушений, составляющих сущность метаболического синдрома, привело к появлению нового научного термина «diabesity», который можно перевести как «диабетоожирение» или «жиродиабет» [26–29]. Таким образом, сегодня уже практически сформирована внушительная доказательная база в пользу того факта, что ожирение – это ключевой пусковой механизм развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, которые при дальнейшем прогрессировании только взаимно отягощают друг друга. По этой причине патогенетическая терапия инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа невозможна без ликвидации ожирения, а ликвидация ожирения и поддержание нормальной массы тела признаны самым эффективным патогенетическим методом профилактики инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, в том числе при мужском бесплодии.

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 муж-

чин 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 [30–34].

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% [35–37]. 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) [38–40].

андрология



Таким образом, влияние многих негативных патофизиологических механизмов ожирения (системного хронического воспаления, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, андрогенного дефицита, жировой липотоксичности) на сперматогенез прямо или косвенно ассоциируется с теорией окислительного стресса сперматозоидов. Эти факторы индуцируют окислительный стресс в течение всего времени, пока у мужчины имеется избыточная масса тела, способствуют персистенции и нарастанию окислительного стресса сперматозоидов при прогрессировании ожирения у бесплодного мужчины (рис. 2) [41–46]. Ожирение у мужчин с бесплодием вносит существенный и независимый от урологических причин вклад в индукцию окислительного стресса сперматозоидов, что сопровождается дальнейшим ухудшением качества эякулята. Было доказано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) достоверно связано

с уменьшением объема эякулята и низкой оплодотворяющей способностью спермы [3, 4, 47]. 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) [48]. 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 [48]. 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 [49]. 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 [50, 51]. По мнению D.G. Goulis и B.C. Tarlatzis (2008), негативное влияние жировой ткани на тестикулярную функцию проявляется уменьшением уровней общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды [52]. Хотя точные патофизиологические механизмы такого феномена остаются неяс-



Рис. 2. Сочетанное влияние ожирения и других компонентов метаболического синдрома на мужскую фертильность [41–46]



ными, предполагается, что лептин, резистин и грелин (гормоны жировой ткани) играют важную роль во взаимодействии между ожирением и тестикулярной дисфункцией [52]. Возникающий при ожирении андрогенный дефицит усугубляет инсулинорезистентность – главного наряду с ожирением патофизиологического механизма, запускающего системный окислительный стресс, ведущий к патозооспермии [43, 46]. Аналогичные данные были получены P.M. Mah и G.A. Wittert (2010), которые показали, что ожирение у мужчин достоверно ассоциируется с низким уровнем общего и свободного тестостерона крови. Последнее в свою очередь повышает риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [45].

Гипогонадизм у мужчин с ожирением может быть также следствием системного хронического воспаления, которое закономерно развивается на фоне ожирения и часто сопутствующего ожирению дефицита гормона D. Гормон D крайне необходим для синтеза тестостерона и поддержания репродуктивной функции у мужчин [53–56]. При ожирении в клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1 ингибировать стероидогенез, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона [57].

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 жи-

ровой ткани» и принимают самое активное участие в индукции и прогрессировании системного окислительного стресса с негативным влиянием на сперматогенную и стероидогенную функции яичек [58, 59].

Избыток свободных жирных кислот и триглицеридов в крови при ожирении обуславливает запуск системного окислительного стресса, следствием которого становится избыточное накопление свободных радикалов в клетках и тканях различных органов, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты, бета-клетки поджелудочной железы, ренальный и тестикулярный эпителий. Это приводит к повреждению клеток и их хронической дисфункции [58, 59]. Триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами (керамиды и диацилглицеролы). Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция тестикулярного эпителия является основным механизмом нарушений структуры и функции яичек у мужчин при ожирении. Одновременное уменьшение содержания антиоксидантов в системном кровотоке усугубляет окислительный стресс и способствует его дальнейшему прогрессированию [38, 60, 61].

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 [62].

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 [63].

По данным перекрестного исследования QATAR, мужское бесплодие было достоверно связано с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 1,958) и артериальной гипертензией (ОШ 2,558). Мультивариантный анализ в ходе данного исследования достоверно показал, что у мужчин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) и сахарным диабетом 2 типа частота бесплодия была более чем втрое выше, чем у мужчин с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²) [64].

Степень выраженности ожирения положительно коррелирует с высокой частотой повреждения ДНК хромосом сперматозоидов при оценке целостности хроматина (ДНК-индекс) [65]. Вместе с тем ожирение обратно пропорционально коррелирует с объемом эякулята, индексом подвижности спермы и общим количеством подвижных сперматозоидов [66, 67]. Кроме того, ожирение закономерно приводит к жировому перерождению мышечной ткани, в том числе мышц семявыносящих путей, что может негативно влиять на выведение эякулята (эякулятодинамику) и быть одной из причин мужского бесплодия [68–71].

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 [72, 73]. 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 [74]. Тем не менее ожирение мошонки (липоматоз) может быть, по мнению некоторых исследователей, важной причиной нарушения сперматогенеза у мужчин с ожирением. Так, A. Shafik и S. Olfat (1981) установили, что у тучных мужчин с идиопатичес-



ким бесплодием имело место экстра- и интравагинальное отложение жира в мошонке (липоматоз мошонки). Они предположили, что скротальный липоматоз ведет к повышению температуры мошонки посредством избыточной жировой изоляции, венозного застоя и высокого расположения яичка в мошонке на фоне ожирения [75]. У большинства бесплодных мужчин, которым выполняли скротальную липэктомия, были получены положительные результаты в виде улучшения морфологии и оплодотворяющей способности эякулята [76].

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 – обеспече-

нию нормального уровня глюкозы в крови и адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [77, 78].

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 прогрессирующим ожирением и инсулинорезистентности [77, 78].

Развивающаяся инсулинорезистентность сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае поддерживает эффективность углеводного обмена и обеспечивает адекватную митохондриальную активность жизнеспособности и деления клеток [77, 78]. При этом отмечается нарушение дифференцировки андрогензависимых клеток репродуктивной системы мужчины, морфологически проявляющееся атрофией данных клеток [79]. По данным N.O. Palmer и соавт. (2012), параметры эякулята у мужчин достоверно коррелируют с уровнями гликемии, инсулина и холестерина в крови ($p < 0,05$) [80].

Очевидно, что ранняя диагностика инсулинорезистентности показана в обязательном порядке всем



Рис. 3. Взаимосвязь между инсулинорезистентностью и другими компонентами метаболического синдрома в патогенезе мужского бесплодия [36, 38, 46, 81, 82]



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 (рис. 3) [36, 38, 46, 81, 82].

Гиперинсулинемия также ведет к повышению системной симпатической активности путем нарушения метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах. Это сопровождается повышенной активностью альфа-адренорецепторов урогенитального тракта (автономной симпатической гиперактивностью, или нейропатией) и запускает системный окислительный стресс [83].

M. Sankhla и соавт. (2012), обследовав 120 мужчин в возрасте 17–26 лет с ожирением и бесплодием, выявили достоверное повышение уровня малонового диальдегида (маркера системного окислительного стресса) с увеличением ИМТ ($p < 0,05$), а также достоверные корреляции между уровнями малонового диальдегида и адипонектина у бесплодных мужчин с ожирением [84].

Среди механизмов бесплодия у больных с нарушениями углеводного обмена некоторые авторы называют:

- характерное для этой группы пациентов поражение придатков яичек, способное привести к нарушениям транспорта сперматозоидов;
- урогенитальную нейропатию (гликолизный стресс нейронов);
- окислительный стресс, вызывающий повреждение ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов и их повышенную иммобилизацию;
- дефицит оксида азота вследствие андрогенной недостаточности и нейропатии, поскольку 90% оксида азота, синтезируемого в сосудистой стенке, имеет нейрональное происхождение.

Все указанные факторы ассоциируются с анатомо-функциональными дефектами клеток Лейдига и Сертоли, ведущими к нарушениям сперматогенеза и/или стероидогенеза у мужчин [85–87]. Еще одним механизмом выступает локальное аутоиммунное воспаление в ткани яичек (аутоиммунный асептический орхит), который индуцируется цитокинами и другими провоспалительными метаболитами агрессивными на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [87].

Современные возможности патогенетической терапии ожирения и инсулинорезистентности при мужском бесплодии

Очевидно, что с учетом многообразия обменных нарушений, сопутствующих процессу ожирения, их лечение и профилактика должны проводиться комплексно. Такому подходу отвечает так называемый квартет здоровья, компонентами которого являются:

- 1) коррекция гипогонадизма (возрастного дефицита половых гормонов) препаратами половых гормонов;
- 2) применение тиоктовой (альфа-липовой) кислоты (универсального антиоксиданта, необходимого кофермента энергетического обмена);
- 3) прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, обеспечивающих электрическую стабильность миокарда, регуляцию липидного обмена (антиатеросклеротическое действие) и перекисного окисления липидов, эластичность мембран, процессов деления, апоптоза и репарации эпителиальных тканей, активность стволовых клеток, синтез интерлейкинов, лейкотриенов и простагландинов;
- 4) устранение дефицита витамина D – недооцененной причины развития и поддержания ожирения и инсулинорезистентности [88–90].

Для пациентов с ожирением в условиях инсулинорезистентности/гиперинсулинемии характерно повышенное чувство голода, им

сложно самостоятельно справиться с привычкой неумеренного приема пищи. Таким больным целесообразно назначать препараты, позволяющие воздействовать на пищевое поведение [91]. В случае наличия инсулинорезистентности для достижения наилучшего эффекта терапии ожирения квартет здоровья необходимо дополнять препаратами, повышающими чувствительность клеток и тканей к инсулину [78, 92].

Только бигуаниды обладают способностью снижать глюконеогенез в печени, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, уменьшая таким образом инсулинорезистентность, а также демонстрируют позитивные эффекты в отношении других компонентов метаболического синдрома (ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии) [78, 92]. В настоящее время применяется единственный представитель этого класса – метформин, который является препаратом выбора для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью. В силу своего механизма действия метформин не приводит к функциональному истощению поджелудочной железы, так как действует на инсулиновые рецепторы мышц, способствуя лучшей утилизации глюкозы и нормализации гиперинсулинемии [93].

В исследовании DPP с участием 3234 пациентов с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа было установлено, что прием метформина снижал частоту развития сахарного диабета 2 типа на 31% по сравнению с плацебо [78]. Недавнее крупномасштабное исследование показало, что назначение метформина при установленном диагнозе «сахарный диабет 2 типа» ($n = 78\,241$) не только позволяет добиться лучшей коррекции гликемии, но и достоверно на 38% повышает выживаемость больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами, принимающими препараты сульфонилмочевины ($n = 12\,222$) [94].



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 [78, 92–94].

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 [95–97]. 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 [98].

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 выра-

женности окислительного стресса, который запускает инсулинорезистентность [98]. Указанный андроген-индуцирующий эффект метформина очень важен, поскольку тестостерон – это основной гормон, поддерживающий сперматогенез. При ожирении у бесплодных мужчин практически всегда имеет место андрогенный дефицит, без безопасной коррекции которого лечение мужского бесплодия невозможно.

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. Сегодня существуют методы, позволяющие эффективно и комфортно для пациента снизить вес и нормализовать репродуктивную функцию. ☺

Литература

1. Демография. Федеральная служба государственной статистики, 2010 // www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/.
2. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2025 года. Ежегодный справочник. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2005.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Sánchez-Lara K., Morales-Graf L., Green D. et al. Cancer and obesity // *Gac. Med. Mex.* 2010. Vol. 146. № 5. P. 326–331.
10. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007.



11. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014.
12. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // Биохимия. 1999. Т. 64. № 5. С. 725–734.
13. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis // Endocrinology. 2003. Vol. 144. № 6. P. 2195–2200.
14. Könnér A.C., Brüning J.C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders // Cell Metab. 2012. Vol. 16. № 2. P. 144–152.
15. 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.
16. Jung C.H., Kim M.S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity // Arch. Pharm. Res. 2013. Vol. 36. № 2. P. 201–207.
17. Paz-Filho G., Mastrorandi 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.
18. Roncari D.A., Van R.L. Promotion of human adipocyte precursor replication by 17beta-estradiol in culture // J. Clin. Invest. 1977. Vol. 62. № 3. P. 503–508.
19. Dobs A.S., Bachorik P.S., Arver S. et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 3. P. 1026–1033.
20. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 6. P. 2548–2556.
21. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
22. Standards of medical care in diabetes / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. Suppl. 1. P. S12–S54.
23. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 6. P. 2169–2180.
24. Schmidt M.I., Saad M.J.A., Duncan B.B. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders // Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2005. Vol. 2. № 3. P. 307–312.
25. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Role of adipokines in obesity-linked insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis // Atherosclerosis. 2006. Vol. 7. № 3. Suppl. P. 164–170.
26. Astrup A., Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? // Obes. Rev. 2000. Vol. 1. № 2. P. 57–59.
27. Kalra S. Diabesity // J. Pak. Med. Assoc. 2013. Vol. 63. № 4. P. 532–534.
28. Colagiuri S. Diabesity: therapeutic options // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 6. P. 463–473.
29. Schmidt M.I., Duncan B.B. Diabesity: an inflammatory metabolic condition // Clin. Chem. Lab. Med. 2003. Vol. 41. № 9. P. 1120–1130.
30. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов // Проблемы репродукции. 2008. № 6. С. 67–73.
31. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия // Урология. 2009. № 2. С. 51–56.
32. Villegas J., Schulz M., Soto L. et al. Influence of reactive oxygen species produced by activated leukocytes at the level of apoptosis in mature human spermatozoa // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83. № 3. P. 808–810.
33. Zorn B., Vidmar G., Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection // Int. J. Androl. 2003. Vol. 26. № 5. P. 279–285.
34. Koppers A.J., Mitchell L.A., Wang P. et al. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa // Biochem. J. 2011. Vol. 436. № 3. P. 687–698.
35. Kemal Duru N., Morshedi M., Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa // Fertil. Steril. 2000. Vol. 74. № 6. P. 1200–1207.
36. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 3. P. 243–258.
37. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 1. CD007411.
38. Sarkar O., Bahrainwala J., Chandrasekaran S. et al. Impact of inflammation on male fertility // Front. Biosci. (Elite ed.). 2011. Vol. 3. P. 89–95.
39. Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology // Indian J. Urol. 2011. Vol. 27. № 1. P. 58–64.
40. Perez-Crespo M., Pintado B., Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice // Mol. Reprod. Dev. 2008. Vol. 75. № 1. P. 40–47.
41. Kasturi S.S., Tannir J., Brannigan R.E. The metabolic syndrome and male infertility // J. Androl. 2008. Vol. 29. № 3. P. 251–259.
42. Brannigan J.D. Obesity and fertility // S. D. Med. 2011. Vol. 64. № 7. P. 251–254.
43. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. № 6. P. 482–487.
44. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urologic diseases // Rev. Urol. 2010. Vol. 12. № 4. P. 157–180.
45. Mah P.M., Wittert G.A. Obesity and testicular function // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 316. № 2. P. 180–186.
46. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 2. С. 5–10.



47. Stewart T.M., Liu D.Y., Garrett C. et al. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. № 7. P. 1561–1568.
48. Lee M.J., Fried S.K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296. № 6. P. 1230–1238.
49. Luukkaa V., Pesonen U., Huhtaniemi I. et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 9. P. 3243–3246.
50. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. et al. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156. № 5. P. 595–602.
51. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Rozhivanov R.V., Mskhalaya G.J. Leptin and its negative influence on testosterone secretion in obese men with late onset hypogonadism // Abstract book of XVIII World Congress of the WAS, 1st World Congress for Sexual Health. Sydney, Australia, 2007. OP1-12.
52. Goulis D.G., Tarlatzis B.C. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function // *Gynecol. Endocrinol.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 33–39.
53. Павлова З.Ш., Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. и др. Актуальные проблемы XXI века: мужское бесплодие, ожирение, дефицит витамина D – есть ли взаимосвязь? // Московский уролог. 2014. № 6. С. 19–21.
54. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // Материалы Международного конгресса «Мужское здоровье». Минск, 2014. С. 90–92.
55. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 4. С. 36–44.
56. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа: обзор литературы // Андрология и генитальная хирургия. 2014. № 3. С. 26–32.
57. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2007. Vol. 14. № 3. P. 226–234.
58. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat // *Curr. Opin. Lipidol.* 2003. Vol. 14. № 3. P. 281–287.
59. Weinberg J.M. Lipotoxicity // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. № 9. P. 1560–1566.
60. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction.* 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.
61. Garrido N., Meseguer M., Alvarez J. et al. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82. Suppl. 3. P. 1059–1066.
62. Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skaerven R., Baird D.D. Men's body mass index and infertility // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 9. P. 2488–2493.
63. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study // *Andrologia.* 2009. Vol. 41. № 2. P. 100–104.
64. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. № 4. P. 777–784.
65. Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W. et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality // *J. Androl.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 450–452.
66. Fejes I., Kolozsár S., Szöllosi J. et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? // *Andrologia.* 2005. Vol. 37. № 5. P. 155–159.
67. Ali S.T., Shaikh R.N., Siddiqi A.N., Siddiqi P.Q. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy // *Arch. Androl.* 1993. Vol. 30. № 1. P. 47–54.
68. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al. Male infertility guideline. EAU, 2012 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/15_Male_Infertility_LR-II.pdf.
69. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 5. P. 1553–1579.
70. Gilja I., Parazajder J., Radej M. et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment // *Eur. Urol.* 1994. Vol. 25. № 3. P. 226–228.
71. El-Sakka A.I. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients // *Int. J. Androl.* 2003. Vol. 26. № 6. P. 329–334.
72. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis // *World J. Urol.* 2010. Vol. 28. № 3. P. 359–364.
73. Tsao C.W., Hsu C.Y., Chou Y.C. et al. The relationship between varicoceles and obesity in a young adult population // *Int. J. Androl.* 2009. Vol. 32. № 4. P. 385–390.
74. Handel L.N., Shetty R., Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity // *J. Urol.* 2006. Vol. 176. № 5. P. 2138–2140.
75. Shafik A., Olfat S. Scrotal lipomatosis // *Br. J. Urol.* 1981. Vol. 53. № 1. P. 50–54.
76. Shafik A., Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis // *Br. J. Urol.* 1981. Vol. 53. № 1. P. 55–61.
77. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion // *Biochem. Pharmacol.* 2002. Vol. 63. № 11. P. 1921–1935.
78. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
79. Baron A.D. Insulin resistance and vascular function // *J. Diabetes Complications.* 2002. Vol. 16. № 1. P. 92–102.
80. Palmer N.O., Bakos H.W., Owens J.A. et al. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 302. № 7. P. 768–780.
81. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить их? // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 68–75.



82. Blaak E. Gender differences in fat metabolism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2001. Vol. 4. № 6. P. 499–502.
83. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J. Urol*. 2005. Vol. 174. № 4. Pt. 1. P. 1327–1333.
84. Sankhla M., Sharma T.K., Mathur K. et al. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome // *Clin. Lab*. 2012. Vol. 58. № 5–6. P. 385–392.
85. Тюзиков И.А. Патология мужских половых органов как маркер сахарного диабета // *Материалы пленума Российского общества урологов*. Краснодар, 2010. С. 292.
86. La Vignera S., Condorelli R., Vicari E. et al. Diabetes mellitus and sperm parameters // *J. Androl*. 2012. Vol. 33. № 2. P. 145–153.
87. Mallidis C., Czerwiec A., Filippi S. et al. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism // *Reproduction*. 2011. Vol. 142. № 1. P. 63–71.
88. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Урология. № 1. С. 32–37.
89. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А., Гадзиева И.В. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // *Эффективная фармакотерапия*. 2012. Урология. № 1. С. 54–59.
90. Ворслов Л.О., Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть вторая: дефицит тестостерона – стратегия проведения заместительной гормональной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Урология. № 2. С. 18–22.
91. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
92. Бернштейн Л.М. Метформин и онкологическая заболеваемость // *Сахарный диабет*. 2010. № 3. С. 66–70.
93. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production // *Diabetes*. 1994. Vol. 43. № 7. P. 920–928.
94. Bannister C.A., Holden S.E., Jenkins-Jones S. et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls // *Diabetes Obes. Metab*. 2014. Vol. 16. № 11. P. 1165–1173.
95. Тюзиков И.А., Греков Е.А. Новая метаболическая концепция патогенеза идиопатического мужского бесплодия // *Здравоохранение Таджикистана*. 2011. № 3. С. 392–394.
96. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Роль коррекции метаболического статуса при репродуктивных нарушениях у мужчин // *Материалы X Всероссийского форума с международным участием «Мужское здоровье и долголетие»*. М., 2012. С. 95–96.
97. Тюзиков И.А. Инсулинорезистентность и мужское бесплодие: диагностика и возможности медикаментозной коррекции // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2011»*. М., 2011. С. 148–149.
98. Тюзиков И.А. Системная метаболическая терапия мужского бесплодия, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью // *Материалы пленума Российского общества урологов*. Кисловодск, 2011. С. 415–416.

andrologia

Insulin Resistance and Male Reproductive Health: Pathogenic Interactions and Pathogenetic Pharmacotherapy

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

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 unaffected 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 inter-disciplinary 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.

Key words: obesity, insulin resistance, mal infertility, oxidative stress, pathogenetic interactions, diagnostics, pharmacotherapy