

Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии

С.Ю.Калинченко^{1,2}, И.А.Тюзиков², Л.О.Ворслов^{1,2}, Ю.А.Тишова^{1,2}, Е.А.Греков², А.М.Фомин^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ООО «Клиника профессора Калинченко». 123242, Россия, Москва, ул. Зоологическая, д. 2

В обзорной статье на основе новейших научных данных и результатов собственных клинических исследований рассматриваются вопросы патогенетических связей ожирения, инсулинорезистентности и нарушений репродуктивной функции мужчин. Все анализируемые проблемы являются сегодня крайне актуальными андрологическими трендами ввиду неуклонного роста как частоты ожирения и инсулинорезистентности, так и бесплодия в мужской популяции, что, безусловно, свидетельствует о наличии тесных патогенетических связей между ними. Ожирение и инсулинорезистентность – системные факторы окислительного стресса сперматозоидов независимо от других (в том числе урологических) возможных причин мужской инфертильности, и клинический опыт показывает, что без их своевременной диагностики и активной патогенетической фармакотерапии улучшения репродуктивной функции бесплодного мужчины ожидать не следует. С другой стороны, в арсенале эндокринологов уже сегодня 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, для чего 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 всех мужчин с бесплодием.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, мужское бесплодие, окислительный стресс, патогенетические связи, диагностика, фармакотерапия.

✉info@proandro.ru

Для цитирования: Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 51–58.

Obesity (insulin resistance) and infertility are two sides of the same coin: pathogenetic interaction and opportunities of modern drug therapy

S.Yu.Kalinchenko^{1,2}, I.A.Tuzikov², L.O.Vorslov^{1,2}, Yu.A.Tishova^{1,2}, E.A.Grekov², A.M.Fomin^{1,2}

¹The Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

²Clinic of Professor Kalinchenko. 123242, Russian Federation, Moscow, ul. Zoologicheskaya, d. 2

The review article deals with the latest scientific data and with results of our own clinical studies and have shown the issues on pathogenetic links of obesity, insulin resistance and disorders of male reproductive function. All analyzed problems are extremely important andrological trend today associated with the continuing growth of obesity and insulin resistance frequency as well the growth of infertility among male population, which, of course, show the close pathogenetic links between them. Obesity and insulin resistance are system factors of sperm oxidative stress regardless of other (including urological) possible causes of male infertility; and clinical experience has shown that without timely diagnosis and pathogenetic drug therapy the reproductive function improvement in infertile males should not be expected. On the other hand, there are effective and safe drugs for reproductively obesity and insulin resistance correction in the arsenal of endocrinologists today and this treatment can be recommended for wider application in andrological routine practice. Solution of the problem concerning the drug therapy of male infertility in patients with metabolic disorders is possible only on the basis of an interdisciplinary approach, which requires inform practicing andrologists in detail about the obesity and insulin resistance mechanisms of affecting the spermatogenesis and modern pathogenetic approaches to eliminate them in men with infertility.

Key words: obesity, insulin resistance, male infertility, oxidative stress, pathogenetic links, diagnosis, drug therapy.

✉info@proandro.ru

For citation: Kalinchenko S.Yu., Tuzikov I.A., Vorslov L.O. et al. Obesity (insulin resistance) and infertility are two sides of the same coin: pathogenetic interaction and opportunities of modern drug therapy. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 51–58.

Введение

Частота бесплодных браков в России составляет 15–17%, при этом показатель, равный 15%, является критическим для популяционной демографии, поэтому проблема семейного бесплодия должна приобрести государственное значение. Простейший статистический анализ показывает: в современной России женщин детородного возраста проживает на 3,1 (9,3%) млн меньше, чем на рубеже XX–XXI вв. Мужчин же в нашей стране, согласно официальным данным Роскомстата (2010 г.), во всех субъектах Российской Федерации на 16–18% меньше, чем женщин, и не менее 12% из них бесплодны [1]. На сегодняшний день в России проживают ориентировочно около 3 млн 340 тыс. бесплодных семейных пар репродуктивного возраста, и только 4% из них обращаются со своей проблемой к врачу. При этом опережающими темпами в популяции растет число пожилых мужчин старше 65 лет, имеющих сниженные показатели репродукции, а примерно 40% российских подростков в возрасте 18–20 лет, согласно данным главного педиатра РФ профессора А.В.Баранова (2013 г.), уже имеют репродуктивную отягощенность, которая достоверно может привести к семейному бесплодию в перспективе. В итоге численность россиян ежегодно сокращается на 750–800 тыс. человек и к

2025 г., по прогнозам, не превысит 110 млн человек [2]. Таким образом, ситуация с семейным бесплодием в России уже сейчас грозит демографической безопасностью и стабильности страны. Вот почему патогенетическая диагностика и лечение бесплодия являются важнейшими вопросами современной медицинской науки и практики, имеющими стратегическое значение. Одной из причин неуклонного ухудшения репродуктивного потенциала современного человека в настоящее время рассматривается ожирение, захлестнувшее большинство развитых стран мира и представляющее на данный момент новую «неинфекционную» мировую эпидемию. Сегодня много говорят о неуклонном росте распространенности как семейного бесплодия, так и ожирения у обоих супругов, так как обе проблемы, во-первых, тесно взаимосвязаны, а во-вторых, уже достигли своего критического уровня распространенности: в нашей стране уровень бесплодия перешагнул через критический порог в 15%, угрожающий стабильности генофонда нации, а распространенность избыточной массы тела, или ожирения, составляет не менее 47% [1, 2]. Однако до сих пор ожирение нередко не воспринимают как медицинскую проблему или симптом какого-либо заболевания и оставляют без внимания, хотя уже доказано, что ожирение

очень опасно. У человека с избыточной массой тела (ожирением) чаще возникают заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) типа 2 – ведущие причины общей смертности в популяции. Кроме того, ожирение достоверно снижает репродуктивный потенциал как мужчин, так и женщин [3–6], закономерно приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) – начальной, хорошо корректируемой и потому обратимой стадии СД типа 2. Поэтому раннее ее выявление при нарушениях репродуктивной функции на фоне ожирения является не только важной профилактической мерой в отношении снижения риска развития СД типа 2, но и эффективной фармакотерапевтической опцией для улучшения показателей репродуктивного здоровья.

Ожирение и ИР – «криминальная метаболическая парочка». «Диабетозожирение» (diabesity) – новый термин для обозначения тесных патологических взаимодействий ожирения и ИР. Раньше считалось, что избыток жировой ткани в организме – это всего лишь пассивное депо энергии, некий косметический дефект, в редких случаях являющийся следствием каких-либо тяжелых (как правило, «гормональных») заболеваний. Однако жировая ткань, располагаясь не только под кожей, но и обволакивая многие внутренние органы, затрудняет их работу. Согласно современной общепринятой точке зрения, жировая ткань является самостоятельным активным эндокринным органом, который секретирует целый ряд гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов (адипокинов), оказывающих свое действие как локально, так и системно (эндокринно) и играющих разностороннюю роль в регуляции метаболизма: от регуляции аппетита до утилизации нутриентов на молекулярном уровне и активации канцерогенеза [7–12]. При возникновении ожирения в его прогрессирование 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 (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), трансформирующий фактор роста β , лептин и другие факторы [12, 13] (см. таблицу).

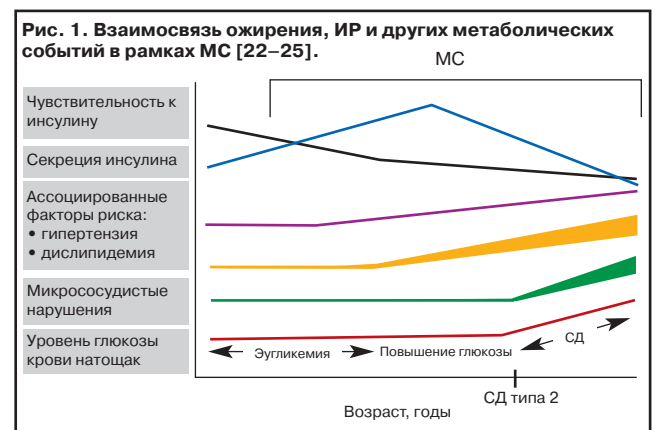
Показано, что ФНО- α способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя ИР, и стимулировать секрецию лептина [14] – одного из наиболее активных гормонов жировой ткани, который обладает целым спектром метаболических эффектов:

- регуляцией пищевого поведения путем воздействия на гипоталамический центр насыщения;
- повышением тонуса симпатической нервной системы;
- усилением термогенеза в адипоцитах;
- подавлением синтеза инсулина;
- воздействием на инсулиновый рецептор клетки и препятствием транспорту в клетку глюкозы [15].

При ожирении наблюдается лептинорезистентность. Одной из важных особенностей жировой ткани является присутствие в ней фермента ароматазы, осуществляющего превращение тестостерона в эстрадиол, а также наличие рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону и тестостерону), которые являются ключевыми репродуктивными и жиромобилизующими гормонами и посредством дефицита которых, характерного для ожирения, реализуются механизмы негативного влияния ожирения на репродуктивную функцию [16, 17]. Жировая ткань испытывает определенное «сродство» к стероидным гормонам. Это проявляется в том, что глюкокортикоиды и половые гормоны оказывают влияние на липолиз и/или липогенез и способны воздействовать на репликацию преадипоцитов и последующее их превращение в истинные жировые клетки [18]. Одной из важнейших

особенностей является способность самой жировой ткани к накоплению, метаболизму и синтезу стероидов. По содержанию стероидов жировая ткань эквивалентна, по некоторым расчетам, 40–400 л крови, и понятно, что при увеличении объема жировой массы в ней может возрасти суммарная концентрация стероидов. Увеличение количества жировой ткани ведет к повышению количества ароматазы – фермента, участвующего в превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (E_2 и E_1 соответственно) в жировой ткани [19, 20]. Клиническое течение ожирения у мужчин имеет определенные отличия от женщин, что связано с характером обмена в жировой ткани мужчин и ее распределением в организме мужчины и женщины. Если у женщин до менопаузы большая часть жира откладывается в периферических депо жира – молочных железах, бедрах, ягодицах, 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 речь идет о тотальном распространении жировой ткани. До настоящего времени нет единого мнения насчет того, какие именно факторы приводят к развитию ожирения. Есть мнение, что наследственная предрасположенность к нему и ИР в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяют развитие ожирения, ИР и гиперинсулинемии [21]. 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. Поэтому сегодня понятно, что одним из ключевых компонентов метаболического синдрома (МС) является ожирение, патогенетически тесно связанное с ИР.

В классическом понимании ИР – это состояние, которое сопровождается снижением потребления глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. нарушение чувствительности клеток разных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Но, поскольку биологическое действие инсулина является гораздо более обширным, современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только обмен углеводов, а включает также негативное воздействие на метаболизм жиров и белков, нарушение функции клеток эндотелия, изменение экспрессии генов, процессов роста и дифференцировки тканей. Исчерпывающее определение ИР было дано Американской диабетологической ассоциацией и с тех пор остается неизменным и общепризнанным, отражая глобальность и сложность происходящих в организме изменений. Согласно этому определению ИР – это нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на инсулин (экзогенный и эндогенный);



Вещества, секретируемые жировой тканью [12, 13]	
Групповая принадлежность и функции	Вещества
Провоспалительные цитокины и цитокиноподобные протеины	ИЛ-1, 6, 8, 10, ФНО- α и ФНО- β , С-реактивный белок, протеин Агути, фактор роста фибробластов, лептин, резистин, адипонектин, адипсин
Ферменты	Ароматаза (конвертирует переход тестостерона в эстрадиол), 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа, 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа, ангиотензинконвертирующий фермент, липопротеинлипаза
Белки острой фазы воспаления	С-реактивный белок, амилоид сыворотки А
Факторы, участвующие в процессе фибринолиза и сосудистого гомеостаза	Ингибитор активатора плазминогена 1, 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

нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков; изменения в синтезе ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма [22]. Сегодня известно, что ИР имеет место во всех случаях избыточной массы тела, часто развивается в случае хронической соматической патологии (приобретенная ИР), а также – при острых патологических состояниях (транзиторная ИР) [23, 24]. Кроме того, ИР всегда сопутствует процессам старения. Ключевыми механизмами развития и запуска ИР при этом называют снижение продукции гормона роста и дегидроэпиандростерона сульфата, половых гормонов, мелатонина, тиреоидных гормонов, гормона D, а также прогрессирование гиперкортизолемии и лептинорезистентности, способствующих накоплению жировой ткани [25]. Что касается механизмов развития ИР на клеточном и молекулярном уровне, то они достаточно сложны и не до конца изучены. Однако уже сейчас понятно, что рассматривать развитие ИР как некоего самостоятельного процесса невозможно, потому что она так или иначе сопровождается вовлечением в процесс всех звеньев патогенеза нарушений, характерных для МС. Ожирение, ИР, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз патогенетически тесно связаны между собой [25] (рис. 1).

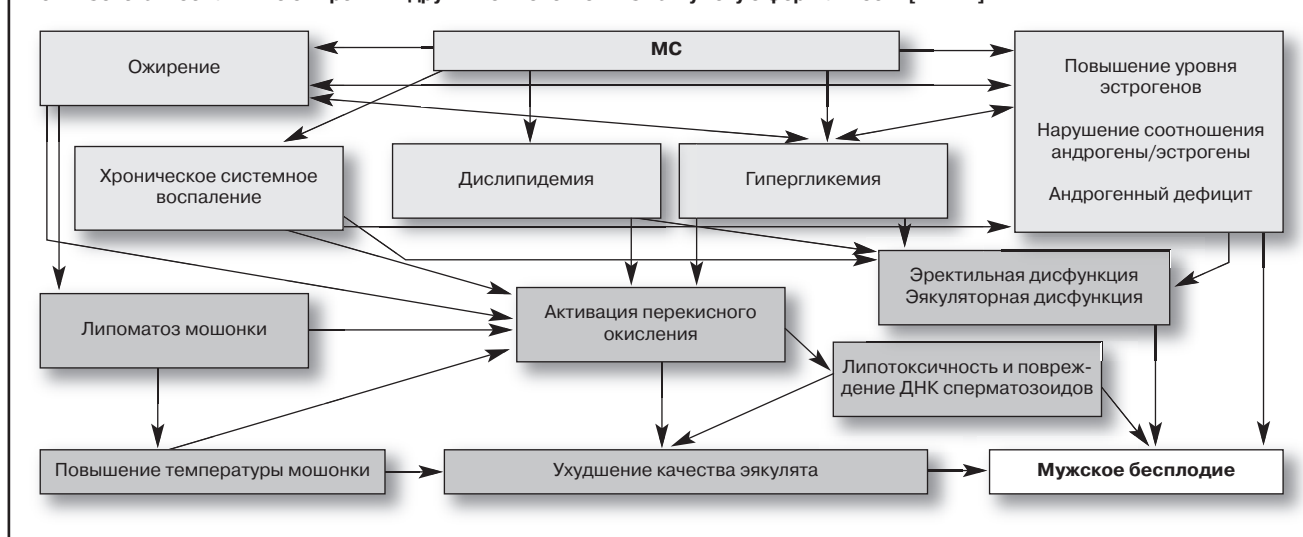
Понимание ключевой роли ожирения и ИР в современном мультифакторном патогенезе всех метаболических нарушений, составляющих сущность МС, привело к тому, что в последнее время предложен новый научный термин «diabesity», который на русский язык можно перевести как «диабетоожирение», или «жиродиабет» [26–29]. Таким образом, сегодня практически уже сформирована внушительная доказательная база для утверждения, что ожирение является ключевым пусковым механизмом развития ИР и СД типа 2, которые при дальнейшем прогрессировании способствуют только взаимоотношению друг друга.

Поэтому патогенетическая терапия ИР и СД типа 2 невозможна без ликвидации ожирения, а ликвидация ожирения и поддержание нормальной массы тела являются самыми эффективными патогенетическими опциями профилактики ИР и СД типа 2, в том числе при мужском бесплодии.

Ожирение, ИР и мужская репродукция: патофизиологические механизмы и корреляции

Клиническая значимость ожирения у мужчин значительно выше, чем у женщин: оно гораздо труднее поддается лечению традиционными методами, ведет к ускорению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к уменьшению средней продолжительности жизни у мужчин по сравнению с женщинами на 8–12 лет. Механизмы негативного влияния избыточной массы тела и ожирения на мужскую репродукцию достаточно разнообразны. Современные литературные источники связывают снижение репродуктивного потенциала у мужчин с ожирением с такими патофизиологическими феноменами, как дефицит половых гормонов (прежде всего тестостерона), гормона D, эндотелиальная дисфункция и дефицит регионарного кровообращения, в том числе тестикулярного кровотока, на фоне выраженной вазоконстрикции вследствие развивающегося при гипогонадизме дефицита оксида азота (NO); избыточная активность прооксидантной системы крови; избыток триглицеридов и свободных жирных кислот, которые в конечном итоге, 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, что закономерно заканчивается нарушениями морфологии и подвижности половых клеток,

Рис. 2. Сочетанное влияние ожирения и других компонентов МС на мужскую фертильность [41–47].



снижением их количества и оплодотворяющей способности [30–34].

Согласно общепринятой точке зрения оксидативный стресс сперматозоидов развивается при нарушении 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, уrogenитальные инфекции), так и не связанных с ней непосредственно, которые играют роль системных механизмов оксидативного стресса сперматозоидов (любой психоэмоциональный стресс, СД типа 2): ожирении, системном хроническом воспалении, курении, плохой экологии, особенностях образа жизни и питания [38–40].

Таким образом, в настоящее время объяснение влияния многих негативных патофизиологических механизмов ожирения (системного хронического воспаления, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, андрогенного дефицита, жировой липотоксичности и др.) на сперматогенез прямо или косвенно ассоциируется с теорией оксидативного стресса сперматозоидов, который они индуцируют в течение всего времени, пока у мужчины имеется ожирение, персистенции и развитию которого они способствуют при прогрессировании ожирения у бесплодных мужчин [41–47] (рис. 2).

Наличие ожирения у мужчин с бесплодием вносит существенный и независимый от урологических причин вклад в индукцию оксидативного стресса сперматозоидов, что сопровождается прогрессирующим ухудшением качества эякулята, которое доказано в нескольких исследованиях, показавших, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) достоверно связано с уменьшением объема эякулята и низкой оплодотворяющей способностью спермы [48–50].

Кроме того, 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) [51]. Лептин регулирует потребление и расход энергии, действует преимущественно через гипоталамус: воздействуя на гипоталамический центр насыщения, лептин повышает тонус симпатической нервной системы (симпатическая гиперактивность), усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку [51]. При ожирении наблюдается повышение уровня лептина в крови (маркер объема жировой ткани и активности адипоцитов), что получило 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 усиления ароматизации тестостерона на периферии в эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани – с другой [52]. Синергизм эффектов обоих патологических процессов ведет к глубокому нарушению репродуктивной системы мужчин с ожирением, связанных не только с окислительным стрессом на фоне избытка свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, но и за счет дефицита тестостерона – ключевого полового стероида, необходимого для нормального сперматогенеза [53, 54]. D.Goulis и B.Tarlatzis (2008 г.) считают, что ожирение приводит к уменьшению уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, которое становится проявлением негативного влияния жировой ткани на тестикулярную функцию [55]. Хотя точные патофизиологические механизмы такого взаимодействия

остаются неясными, предполагается, что лептин, резистин и грелин (гормоны жировой ткани) играют важную роль во взаимодействии между ожирением и тестикулярной дисфункцией [55]. С другой стороны, возникающий при ожирении андрогенный дефицит усугубляет ИР, которая является главным, наряду с ожирением, патофизиологическим механизмом, запускающим системный оксидативный стресс, ведущий к патозооспермии [45, 47]. P.Mah и G.Wittert (2010 г.) приводят аналогичные данные о том, что ожирение у мужчин достоверно ассоциируется с низким уровнем общего и свободного тестостерона крови, которые, в свою очередь, повышают риск развития ИР и СД типа 2 [46]. 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, крайне необходимого для синтеза тестостерона и поддержания репродуктивной функции у мужчин [56–59]. При ожирении в клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности ФНО- α и ИЛ-1 ингибировать стероидогенез, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона [60]. Нарушения синтеза тестостерона при ожирении у мужчин составляют сегодня «эндокринологическую аксиому» андрологии, так как, с одной стороны, несмотря на то что тестостерон не является непосредственным индуктором сперматогенеза, он абсолютно необходим для его поддержания, с другой стороны, патогенетическая связь андрогенного дефицита и ожирения у мужчин сегодня достоверно доказана. Это чрезвычайно важно для понимания патофизиологических системных эффектов ожирения, которые в настоящее время описываются термином «липотоксичность жировой ткани» и которые принимают самое активное участие в индукции и прогрессировании системного оксидативного стресса с негативным влиянием на сперматогенную и стероидогенную функции яичек [61, 62]. Избыток свободных жирных кислот и триглицеридов в крови при ожирении обуславливает запуск системного окислительного стресса, который приводит к избыточному накоплению свободных радикалов в клетках и тканях разных органов, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы, ренальный и тестикулярный эпителий, что приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [61, 62]. Триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами (керамидами и диацилглицеролами). Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция тестикулярного эпителия является основным механизмом нарушения структуры и функции яичек у мужчин при ожирении, а одновременное уменьшение содержания антиоксидантов в системном кровотоке усугубляет дальнейшее прогрессирование оксидативного стресса и способствует ему [63–65]. Ретроспективные исследования показали, что избыток массы тела (ИМТ=25–29) и ожирение (ИМТ>30) у мужчин достоверно повышают частоту бесплодия (отношение шансов – ОШ 1,19 и 1,36 соответственно) по сравнению с мужчинами, у которых нет ожирения (ИМТ<20), и эти ассоциации между более высоким ИМТ и увеличивающейся частотой бесплодия сохранялись даже после многочисленных ранжировок по возрасту, ИМТ партнера и частоте половых актов [66]. По данным японского ретроспективного исследования, у мужчин с высоким ИМТ было меньше возможностей для зачатия ребенка по сравнению с мужчинами с более низким ИМТ даже после ранжировок по возрасту, липидному спектру и уровню гликированного гемоглобина крови [67]. По данным перекрестного исследования QATAR, мужское бес-

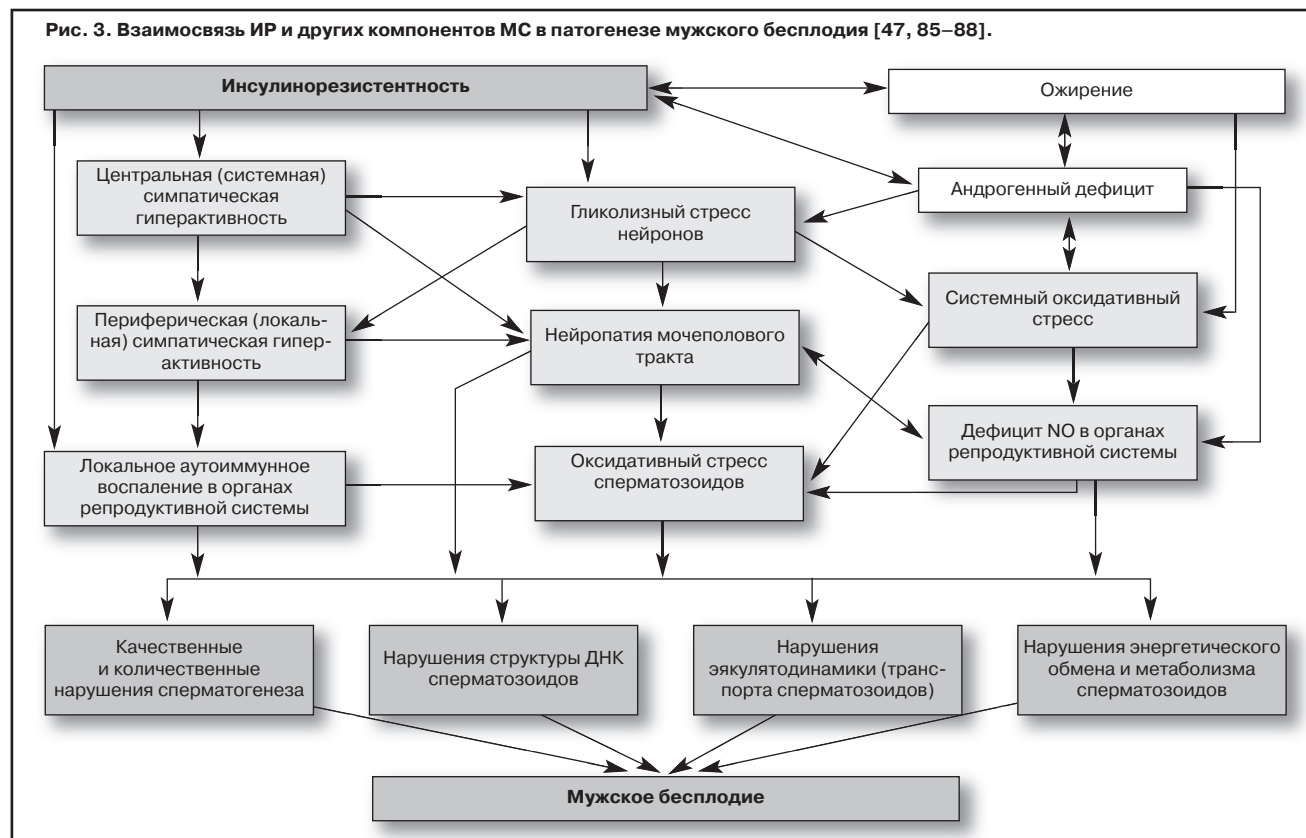
плодие было достоверно связано с СД типа 2 (ОШ 1,958) и артериальной гипертонией (ОШ 2,558), а мультивариационный анализ в ходе данного исследования достоверно показал, что у мужчин с ожирением (ИМТ>30) и СД типа 2 частота бесплодия была более чем в 3 раза выше, чем у мужчин с нормальной массой тела (ИМТ<25) [68]. Степень выраженности ожирения положительно коррелирует с высокой частотой повреждения ДНК хромосом сперматозоидов при оценке целостности хроматина (ДНК-индекс) [69]. Одновременно с этим ожирение обратно пропорционально коррелирует с объемом эякулята, индексом спермы и ее плодотворностью [70, 71]. Кроме того, ожирение закономерно приводит к жировому перерождению мышечной ткани, в том числе мышц семявыносящих путей, что может оказывать негативное влияние на выведение эякулята (эякулятодинамику), которые рассматриваются как сексуальные причины мужского бесплодия [72–75].

Локальное ожирение мошонки при системном ожирении способно дополнительно увеличивать скротальную температуру, которая стимулирует синтез активных форм кислорода и вызывает повреждение свободными радикалами сперматозоидов с преобладанием явлений их апоптоза [76, 77]. Это, вероятно, непосредственно не связано с варикоцеле, при котором основным негативным фактором бесплодия является именно повышение скротальной температуры, однако, по данным некоторых авторов, варикоцеле менее распространено у мужчин с ожирением [78]. 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 г.) выполняли исследование мошонки у мужчин с идиопатическим бесплодием и отметили, что у тучных субъектов имеет 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 [79]. Эти исследователи выполняли скротальную липэкто-

мию у бесплодных мужчин, при этом у большинства из них получены положительные результаты в виде улучшения морфологии и оплодотворяющей способности эякулята [80].

Как было сказано ранее, закономерным развитием метаболического сценария при нелеченом ожирении является формирование ИР. Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспечению нормального уровня глюкозы в крови и поддержанию адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [81, 82]. ИР, или гиперинсулинемия, являясь ключевым патогенетическим фактором МС, есть 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, а одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани – лептина – разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, что является патогенетической основой формирования и прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин одновременно с прогрессированием ожирения и ИР [81, 82]. Развивающаяся ИР сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае способствует поддержанию адекватной митогенной активности жизнеспособности и деления клеток [81, 82]. При этом отмечается нарушение дифференцировки андрогенозависимых клеток репродуктивной системы мужчины, морфологически проявляющееся атрофией данных клеток [83]. По данным N.Palmer и соавт. (2012 г.), параметры эякулята у мужчин достоверно коррелируют с уровнями гликемии, инсулина и холестерина крови ($p<0,05$) [84]. Поэтому ранняя диагностика ИР показана в обязательном порядке всем бесплодным мужчинам с ожирением, так как мужское бесплодие (особенно так называемое идиопатическое) может быть патогенетически

Рис. 3. Взаимосвязь ИР и других компонентов МС в патогенезе мужского бесплодия [47, 85–88].



связано с ИР, механизмы которой в данном случае достаточно разнообразны, но их финал один и тот же – не корректируемый традиционными антиоксидантами спермальный окислительный стресс [47, 85–88] (рис. 3).

Кроме того, гиперинсулинемия ведет к повышению системной симпатической активности через нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что сопровождается повышенной активностью α -адренорецепторов уrogenитального тракта (автономной симпатической гиперактивностью, или нейропатией) и запускает системный окислительный стресс [89]. M.Sankhla и соавт. (2012 г.) при обследовании 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 [90]. Среди механизмов нарушения фертильности у больных с нарушениями углеводного обмена некоторые авторы называют характерное для этой группы пациентов поражение придатков яичек, что способно привести к нарушениям транспорта сперматозоидов, а также уrogenитальную нейропатию (гликолизный стресс нейронов), оксидативный стресс, приводящий к повреждению ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов и их повышенной иммобилизации, а также дефицит NO вследствие андрогенной недостаточности и нейропатии, так как 90% NO, синтезируемого в сосудистой стенке, имеет нейрональное происхождение. Все это ассоциируется с анатомо-функциональными дефектами клеток Лейдига и Сертоли, ведущими к нарушениям сперматогенеза и/или стероидогенеза у мужчин [91–93]. Как механизм нарушения сперматогенеза при повреждении углеводного обмена выступает локальное аутоиммунное воспаление в ткани яичек (аутоиммунный асептический орхит), который индуцируется цитокинами и другими провоспалительными метаболическими аггессорами на фоне ИР и СД типа 2 [93].

Современные возможности патогенетической терапии ожирения и ИР при мужском бесплодии

Говоря о многообразии обменных нарушений, сопутствующих процессу ожирения, очевидно, что их лечение и профилактика должны основываться на комплексном подходе. Отражением такого подхода является применение так называемого квартета здоровья, включающего в себя коррекцию гипогонадизма (возрастного дефицита половых гормонов) препаратами половых гормонов, применение тиоктовой (α -липоевой) кислоты (универсального антиоксиданта, необходимого кофермента энергетического обмена), 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 ИЛ, лейкотриенов и простагландинов), а также устранение дефицита витамина D, являющегося «недооцененной» причиной развития и поддержания ожирения и ИР [94–96]. Ввиду того что при ожирении в условиях ИР/гиперинсулинемии развивается повышенное чувство голода, целесообразной фармакотерапевтической опцией является применение препаратов, позволяющих воздействовать на пищевое поведение. *При нарушенном пищевом поведении пациентам сложно самостоятельно справиться с привычкой неумеренного приема пищи. В настоящее время снизить массу тела таким пациентам помогает препарат сибутрамин [97].*

Сибутрамин ускоряет наступление чувства насыщения, снижает чувство голода, увеличивает скорость метаболиз-

ма и терморегуляцию. Фармакологическое действие сибутрамина состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга. Вследствие такой двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е., усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на дофаминергическую систему и потому не вызывает привыкания (лекарственной зависимости). Разрешенный для длительного применения сибутрамин (а сегодня показана безопасность непрерывного приема препарата в течение года) помогает больным с ожирением в формировании правильных привычек питания [98]. Терапия сибутрамином помимо снижения массы тела приводит к уникальным терапевтическим эффектам, касающимся снижения ИР, уменьшения выраженной артериальной гипертензии и способствующим профилактике развития и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с ожирением. В настоящее время в РФ самую широкую доказательную базу по эффективности и безопасности применения имеет именно препарат Редуксин®, содержащий два активных компонента в составе: сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) [99]. МКЦ, входящая в состав Редуксина, является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием, что повышает профиль безопасности препарата и улучшает его переносимость [97]. Показано, что применение препарата, содержащего комбинацию сибутрамина с МКЦ, в сочетании с диетическими рекомендациями позволяет уже в течение 3 мес снизить массу тела на $7,5 \pm 2,82$ кг. Более длительная терапия в течение 6 мес позволяет добиться целевого снижения массы тела на 10–14% ($14,2 \pm 5,81$ кг), а также приводит к уменьшению окружности талии на $10,35 \pm 6,94$ см (что говорит об уменьшении количества висцерального жира) и снижению риска развития СД типа 2 [100].

Особенно важно, что выраженное снижение массы тела на фоне Редуксина происходит преимущественно за счет жировой ткани, в частности, висцеральной локализации. Предиктором эффективности долгосрочного лечения является потеря массы тела более 2–3 кг за 3 мес лечения. Снижение массы тела на фоне Редуксина может сопровождаться улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, снижением уровня мочевой кислоты. Таким образом, препарат Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) служит важным дополнением к «квартету здоровья».

В случае наличия ИР для достижения наилучшего эффекта терапии ожирения к традиционному «квартету здоровья» дополнительно необходимо присоединять препараты, повышающие чувствительность клеток и тканей к инсулину [99, 100]. Одновременной способностью снижать глюконеогенез в печени, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике и снижать таким образом ИР, а также позитивными эффектами в отношении других компонентов МС (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) обладают только бигуаниды [99, 100]. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, который является препаратом выбора для лечения пациентов СД типа 2 и ИР. 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 [101]. Результаты исследования Diabetes Prevention Program с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина сни-

жал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо [100]. Недавнее крупномасштабное исследование с участием 78 241 пациента с СД типа 2, получавшего метформин, и 12 222 пациента с СД типа 2, получавшего препараты сульфонилмочевины, показали, что назначение метформина при установленном диагнозе СД типа 2 не только позволяет добиться лучшей коррекции гликемии, но и достоверно на 38% повышает выживаемость больных СД типа 2 по сравнению с пациентами, принимающими препараты сульфонилмочевины [102].

Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином ведет не только к снижению гиперинсулинемии, но и массы тела (такой эффект из всех сенситайзеров есть только у метформина), уменьшению уровня артериального давления и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и артериальной гипертензией. Наряду с действием на углеводный обмен метформин оказывает и благоприятное влияние 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 [93–105].

Для повышения эффективности терапии, направленной на снижение массы тела, ИР и нормализацию показателей метаболического контроля целесообразно использовать комбинацию метформина с сибутрамином. Так, например, эффективность применения сибутрамина для борьбы с ожирением у пациентов с СД типа 2, принимающих метформин, была оценена в 12-месячном рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в 21 центре в Англии, Канаде, Франции и Бельгии и включившем в общей сложности 195 пациентов. Добавление сибутрамина к терапии метформином вызвало значительные потери массы тела ($p < 0,001$) как при дозировке в 15 мг/сут ($5,5 \pm 0,6$ кг за 12 мес), так и при дозировке 20 мг/сут ($8,0 \pm 0,9$ кг), в то время как добавление плацебо не привело к подобным результатам ($0,2 \pm 0,5$ кг). Гликемический контроль улучшался параллельно с потерей массы тела и, у пациентов, которые потеряли 10% и более массы тела, показатели гликированного гемоглобина ($1,2 \pm 0,4\%$; $p < 0,0001$) и уровня глюкозы в плазме натощак ($1,8$ ммоль/л; $p < 0,001$) снизились [106]. При этом следует учесть важность приверженности комбинированной терапии пациентов, так как это лечение в большинстве случаев должно быть достаточно длительным, чтобы ликвидировать ожирение. Одновременный прием нескольких лекарственных препаратов все чаще признается препятствием к эффективному лечению. В настоящее время на российском рынке появился новый препарат – Редуксин® Мет, имеющий в своем составе Редуксин® (10 и 15 мг) и метформин (850 мг) в виде нефиксированной комбинации. Использование этого препарата позволяет врачу, с одной стороны, эффективно воздействовать на разные патофизиологические механизмы развития метаболических нарушений, при этом корректируя дозы препаратов в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, а с другой – повысить приверженность терапии за счет удобства применения.

Влияние коррекции ожирения и ИР на исходы лечения мужского бесплодия

Метаболическая агрессия на сперматогенный эпителий при ожирении у мужчин приводит либо к первичным нарушениям сперматогенеза уже у молодых мужчин при попытках зачатия первого ребенка, либо к вторичному бесплодию у пациентов более старшего возраста, уже имеющих детей и желающих еще получить потомство. Поэтому без снижения массы тела преодолеть репродуктивные проблемы у бесплодных мужчин практически невозможно

ни в естественном цикле, ни при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению. При наличии ИР 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 его безопасности при назначении как средства патогенетической коррекции ИР у мужчин с нарушениями сперматогенеза независимо от наличия или отсутствия других причин патозоспермии [106–108]. Коррекция ИР метформином приводит к достоверному улучшению показателей спермограммы (повышению концентрации и подвижности сперматозоидов), а также увеличению количества морфологически нормальных форм сперматозоидов, что, очевидно, связано с уменьшением выраженности оксидативного стресса сперматозоидов [109]. Дополнительно к позитивному сперматологическому эффекту метформина способствует снижению массы тела у бесплодных мужчин с ожирением, что, в свою очередь, приводит у ряда из них к повышению уровня общего тестостерона в среднем на 1,0–1,5 нг/мл от исходной без дополнительного назначения соответствующей фармакотерапии препаратами тестостерона, что связано, по нашему мнению, с уменьшением выраженности окислительного стресса, который запускает ИР [109]. Это очень важный андрогениндуцирующий эффект метформина, так как тестостерон – основной гормон, поддерживающий сперматогенез, а при ожирении у бесплодных мужчин практически всегда имеет место индивидуальный андрогенный дефицит, без безопасной коррекции которого лечение мужского бесплодия невозможно.

Заключение

Ожирение и ИР – сложные многофакторные проблемы, находящиеся в тесной патогенетической связи друг с другом и часто приводящие к репродуктивным нарушениям у мужчин независимо от других (в том числе урологических) причин. При этом решение проблемы сопряжено с определенными трудностями и требует индивидуальных подходов и терпения как врача, так и пациентов. Но эти меры необходимы для достижения успеха терапии основного заболевания – бесплодия. Большинство пациентов способны справиться с избыточной массой тела только при тесном сотрудничестве с врачом-специалистом и использовании рациональной фармакотерапии. Важно понимать и уметь объяснить пациентам, что целью снижения массы тела является не улучшение внешнего вида и эстетика, а улучшение репродуктивного здоровья, предотвращение развития осложнений в будущем и улучшение качества жизни. А главное, что снизить массу тела и улучшить репродуктивную функцию сегодня – это реально, и существуют эффективные методы, позволяющие сделать решение этой сложной задачи достаточно комфортным.

Литература/References

1. Современная демографическая ситуация в РФ. Отчет Роскомстата, 2010. www.hppt.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat...main...demography/. / Sovremennaja demograficheskaia situatsiia v RF. Otchet Roskomstata, 2010. www.hppt.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat...main...demography/. [in Russian]
2. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2025 года. Ежегодный справочник. М.: Федеральная служба государственной статистики РФ, 2005. / Predpolozhitel'naia chislennost' naseleniia Rossiiskoi Federatsii do 2025 goda. Ezhegodnyi spravochnik. M.: Federal'naja sluzhba gosudarstvennoi statistiki RF, 2005. [in Russian]
3. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL 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; 93: 2222–31.
4. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M et al. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008; 90: 2222–5.
5. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update* 2014. pii: dmu060. [Epub ahead of print]
6. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26 (6): 455–60.
7. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276–83.
8. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–55.
9. Sánchez-Lara K, Morales-Graf L, Green D. Cancer and obesity. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (2): 291–9.
10. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. / Roitberg G.E. Metabolicheskii sindrom. M.: MEDpress-inform, 2007. [in Russian]
11. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. М.: Практическая медицина, 2014. / Kalinchenko S.Iu., Tishova Iu.A., Tiuzikov I.A., Vorslov L.O. Ozhirenie i metabolicheskii sindrom u muzhchin. M.: Prakticheskaia meditsina, 2014. [in Russian]
12. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции. *Биохимия*. 1999; 64: 601–9. / Pankov Iu.A. Zhirovaia tkan' kak endokrinnii organ, reguliruiushchii rost, polovoe sozrevanie i drugie fiziologicheskie funktsii. *Biokhimiia*. 1999; 64: 601–9. [in Russian]
13. Lyon CJ et al. Mini-review: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195–200.
14. Könnner AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab* 2012; 16 (2): 144–52.
15. Coppari R, Вьєрблєк С. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11 (9): 692–708.
16. Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res* 2013; 36 (2): 201–7.
17. Paz-Filho G, Mastrorardi C, Franco CB et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56 (9): 597–607.
18. Roncavi DAK, van RLR. Promotion of human adipocyte precursor replication by 17β-estradiol in culture. *J Clin Invest* 1977; 62: 503–8.
19. Dobs AS, Bachorik PS, 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; 86 (3): 1026–33.
20. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2548–56.
21. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
22. American Diabetes association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 12–54.
23. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology* 2007; 132 (6): 2169–80.
24. Schmidt MI, Saad MJA, Duncan BB. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2005; 2 (3): 307–12.
25. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Role of adipokines in obesity-linked insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis Suppl* 2006; 7 (3): 164–70.

С полным списком литературы вы можете ознакомиться на сайте журнала *Consilium Medicum*: <http://con-med.ru>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калининченко Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН, науч. рук. Клиники профессора Калининченко. E-mail: info@proandro.ru
Тюзиков Игорь Адамович – канд. мед. наук, проф. РАЕ, засл. работник науки и образования, консультант Клиники профессора Калининченко
Ворслов Леонид Олегович – канд. мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН, консультант Клиники профессора Калининченко
Тишова Юлия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН, зав. эндокринологическим отд-нием Клиники профессора Калининченко
Греков Евгений Александрович – врач уролог-андролог, зав. урологическим отд-нием Клиники профессора Калининченко
Фомин Александр Михайлович – врач-эндокринолог Клиники профессора Калининченко, ассистент и ученый секретарь каф. эндокринологии ФПК МР ФГАУ ВО РУДН