

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОРРЕКЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МАССЫ ТЕЛА НА ЭНДОГЕННУЮ ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ГИПОГОНАДИЗМА



© М.О. Чернова^{1*}, Р.В. Роживанов¹, Е.Р. Роживанова¹, Д.И. Есауленко²

¹ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Синдром гипогонадизма и сахарный диабет 2 типа (СД2) у мужчин нередко сочетаются и взаимно отягощают друг друга. Учитывая патогенетическую взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома (гипергликемия, инсулинорезистентность, ожирение) и потенциальную обратимость дефицита тестостерона, а также осторожность врачей и пациентов в отношении заместительной терапии тестостероном, интересным является изучение влияния различных методик коррекции углеводного обмена и ожирения на эндогенную продукцию тестостерона. При анализе влияния коррекции образа жизни, медикаментозной терапии СД2 и ожирения, а также метаболической хирургии на выработку тестостерона обнадеживающие результаты получены в отношении методик, обеспечивающих в первую очередь значимое снижение массы тела (препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и бариатрическая хирургия). Что касается иных классов новых противодиабетических препаратов, вполне вероятно, что все они могут оказывать прямое или косвенное благотворное воздействие на мужскую половую функцию — главным образом за счет снижения глюкозотоксичности и воспаления. Однако данная гипотеза требует проведения исследований на больших по объему выборках пациентов. Кроме того, до сих пор нет убедительных данных о значимости коррекции углеводного обмена вне зависимости от снижения массы тела в отношении эндогенной продукции тестостерона, а также отсутствуют данные о степени улучшения гликемического контроля, необходимой для клинически значимого повышения уровня тестостерона сыворотки крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гипогонадизм; тестостерон; бариатрическая хирургия; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

THE INFLUENCE OF CORRECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND BODY WEIGHT ON ENDOGENOUS TESTOSTERONE PRODUCTION IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, OBESITY AND HYPOGONADISM

© Mariia O. Chernova^{1*}, Roman V. Rozhivanov¹, Ekaterina R. Rozhivanova¹, Dmitry I. Yesaulenko²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Male hypogonadism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are often combined and aggravate each other. Considering the pathogenetic relationship with the components of the metabolic syndrome (hyperglycemia, insulin resistance, obesity) and the potential reversibility of testosterone deficiency, as well as the wariness of doctors and patients regarding testosterone replacement therapy, it is interesting to study the effect of various methods for correcting carbohydrate metabolism and obesity on endogenous testosterone production. When analyzing the effect of lifestyle correction, drug therapy for T2DM and obesity, as well as metabolic surgery on testosterone production, encouraging results were obtained with regard to methods that provide, first of all, significant reduction in body weight (medications from the group of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bariatric surgery). As for other classes of new antidiabetic drugs, it is likely that all of them may have direct or indirect beneficial effects on male sexual function, mainly by reducing glucotoxicity and inflammation. However, this hypothesis requires studies on large samples of patients. In addition, there is still no convincing data on the significance of correction of carbohydrate metabolism, regardless of weight loss, in relation to endogenous testosterone production, and there is also no data on the degree of improvement in glycemic control required for a clinically significant increase in serum testosterone levels.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; hypogonadism; testosterone; bariatric surgery; glucagon-like peptide type 1 receptor agonists.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Сахарный диабет 2 типа (СД2), являющийся компонентом метаболического синдрома, и дефицит тестостерона у мужчин нередко сочетаются и взаимно отягощают друг друга [1–4]. Снижение сексуальной активности, роста волос на теле, бесплодие и эректильная дисфункция представляют собой основные симптомы гипогонадизма, которые испытывают данные пациенты и которые неизбежно снижают качество их жизни. Основным методом лечения гипогонадизма является заместительная терапия препаратами тестостерона (ТЗТ), доказавшая положительное влияние на антропометрические и метаболические параметры [5–9]. Однако ТЗТ по-прежнему мало распространена среди врачей. Возможно, это связано с ложными опасениями, так как ранее, в 2015 г., FDA выпустило предупреждение о потенциальных сердечно-сосудистых рисках (ССР), связанных с ТЗТ. Однако в июле 2023 г. были опубликованы результаты 2-летнего исследования TRAVERSE на выборке из 5246 пациентов 45–80 лет по оценке ССР данной терапии, показавшие отсутствие ее отрицательного влияния на развитие СС-событий (7,0% (182 пациента) и 7,3% (190 пациентов) в группе ТЗТ и контроля соответственно) [10]. Стоит также отметить, что экзогенный тестостерон по принципу отрицательной обратной связи подавляет гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную (ГГТ) ось, что, соответственно, приводит к подавлению сперматогенной функции яичка с риском развития бесплодия [11]. Однако тут стоит отметить, что в подавляющем большинстве случаев к моменту развития гипогонадизма, ассоциированного с метаболическим синдромом, мужчины уже реализуют свои репродуктивные планы, и потенциальное бесплодие может стать проблемой лишь для ограниченного числа пациентов.

Что касается мужчин, планирующих реализацию репродуктивных планов в дальнейшем, особенно с ожирением и риском ТЗТ, то для них разработаны альтернативные и краткосрочные подходы к лечению, основанные на использовании препаратов, не подавляющих выработку гонадотропинов [12]. Однако безопасность длительного применения данных препаратов у мужчин еще не доказана, и они не вошли на текущий момент в клинические рекомендации для применения в рутинной клинической практике для постоянного применения при гипогонадизме.

Учитывая патогенетическую взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома (гипергликемия, инсулинорезистентность, ожирение) и потенциальную обратимость синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, а также настороженность врачей и пациентов в отношении ТЗТ, интересным является изучение влияния различных методик коррекции углеводного обмена и ожирения на эндогенную продукцию тестостерона.

РАЗДЕЛ 1. ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ГИПОГОНАДИЗМ

Данные европейского исследования старения мужчин свидетельствуют о том, что уровень тестостерона подвержен колебаниям в зависимости от факторов образа жизни, в том числе степени изменения массы тела. На фоне умеренной потери массы тела (<15%) наблюдалось незначительное повышение общего тестостерона (+2 нмоль/л), в то время как показатели свободного

тестостерона не изменялись [13]. Однако при большей потере веса (>15%) уровни общего (+5,75 нмоль/л) и свободного (+51,78 пмоль/л) тестостерона значимо возрастали, что также сопровождалось увеличением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) [13]. Более поздние исследования на людях продемонстрировали эффективность очень низкокалорийной кетогенной диеты (very lowcalorie ketogenic diet — VLCKD) в отношении лечения ожирения и функционального гипогонадизма [14–16]. Так, применение VLCKD способствовало значимому снижению веса (14,9±3,9%), улучшало метаболизм глюкозы (83,5±10,6 мг/дл) и восстанавливало секреторную функцию β-клеток в сочетании с улучшением функции гонад и секреции тестостерона (218,1±53,9%) [14–15]. Таким образом, даже при очевидном недостатке доступных на сегодняшний день данных VLCKD можно рассматривать как потенциальный подход к коррекции ассоциированного с ожирением гипогонадизма. Стоит отметить, что долгосрочная эффективность данного подхода сомнительна.

РАЗДЕЛ 2. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ И СД2 НА ГИПОГОНАДИЗМ

Основой лечения ожирения является изменение образа жизни, в первую очередь — гипокалорийные диеты. Однако диета и поведенческая терапия имеют довольно высокий уровень неудач в долгосрочной перспективе, о чем свидетельствует высокая распространенность рецидивов ожирения. По этой причине был разработан ряд препаратов для снижения массы тела, и в настоящее время исследуются еще несколько; каждый из них влияет на разные биологические и/или нейроэндокринные пути, отражая сложность энергетического баланса и биологии жировой ткани (ЖТ). Наконец, бариатрическая хирургия может применяться как последняя линия терапии ожирения, поскольку не только снижает объем потребляемой пищи, но и изменяет метаболический профиль пациента. Многие одобренные методы лечения ожирения в последнее время были исследованы на предмет их потенциального воздействия на гипогонадизм, обусловленный ожирением.

2.1. Орлистат

Орлистат, ингибитор кишечной липазы, способствует снижению массы тела. Однако потеря массы тела, полученная с помощью этого препарата, вероятно, не имеет клинического значения, несмотря на статистическую значимость по сравнению с плацебо (~3,0 кг) [17]. Терапевтические эффекты орлистата в отношении нарушенных под воздействием факторов избыточной ЖТ стероидо- и сперматогенеза были продемонстрированы у грызунов. Лечение орлистатом было связано со снижением уровня лептина и повышением уровня адипонектина, улучшением параметров спермы и уменьшением фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сперматозоидов; он также увеличивал уровни стероидных гормонов, уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) пещеристых тел полового члена, сексуальную активность и фертильность у самцов крыс с ожирением, получавших диету с высоким содержанием жиров [18–19]. Однако не было доказано, что лечение орлистатом оказывает значимое влияние на уровень тестостерона у мужчин.

2.2. Сахароснижающая терапия

2.2.1. Пероральная сахароснижающая терапия

Поскольку низкий уровень тестостерона тесно связан не только с ожирением, но и с другими компонентами метаболического синдрома, такими как резистентность к инсулину и СД2, методы их коррекции могут привести к улучшению уровня тестостерона. Однако имеющиеся на текущий момент данные, в том числе недавний систематический обзор, объединивший 14 исследований, изучавших влияние разных противодиабетических препаратов (глимепирид, пиоглитазон, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера (иНГЛТ2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1)) на уровень тестостерона, показывают отсутствие или лишь ограниченное улучшение эндогенной продукции тестостерона при использовании классических противодиабетических препаратов [20].

На данный момент очень мало данных о влиянии иНГЛТ2 на уровень тестостерона у мужчин с СД2 и гипогонадизмом. Лишь в одном исследовании оценивалось влияние иНГЛТ2 на функциональный гипогонадизм у мужчин с ожирением и неконтролируемым СД2. В работе Giuagulli et al. (2020 г.) 16 участников получали дапаглифлозин по 10 мг один раз в день в качестве дополнения к метформину в течение 12 месяцев. Было отмечено улучшение выработки общего тестостерона (265 ± 11 против 296 ± 27 нг/дл), свободного тестостерона ($5,0 \pm 0,3$ против $5,2 \pm 0,4$ нг/дл) и показателя Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) ($15,8 \pm 1,5$ против $18,8 \pm 1,4$). 44% (7/16) участников достигли уровня тестостерона >300 нг/дл, и у 44% (7/16) участников наблюдалось улучшение эректильной функции [21]. Следует отметить, что у пациентов было достигнуто значимое снижение средней массы тела (со $100,1 \pm 6,3$ до $93,6 \pm 4,5$ кг) через 12 месяцев. Хотя эти результаты кажутся многообещающими, необходимы дополнительные проспективные исследования на более крупных выборках.

В настоящее время исследуются комбинированные ингибиторы НГЛТ1/НГЛТ2. На сегодняшний день нет данных о влиянии этих типов препаратов на репродуктивную систему у мужчин, однако исследования у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) с ликоглифлозином, двойным ингибитором НГЛТ1/2 показали снижение выраженности гиперинсулинемии и гиперандрогении [22].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (идПП4) — относительно новый класс пероральных препаратов для лечения диабета, также известный как глиптины. На сегодняшний день есть единичные исследования, посвященные изучению влияния идПП4 на мужскую репродуктивную функцию, при этом результаты оказались противоречивыми [23–24]. Так, у крыс-самцов с индуцированным стрептозотоцином диабетом применение нескольких противодиабетических препаратов с целью оценки их влияния на репродуктивную систему показало отсутствие влияния ситаглиптина на структуру и массу семенников, придатков яичек и семенных пузырьков, а также на уровень тестостерона [23]. Хотя в семенниках крыс, получавших ситаглиптин, наблюдалось наибольшее количество сперматозоидов на разных стадиях митоза, в придатках яичек и семенных пузырьках наблюдалось снижение экспрес-

сии рецепторов эстрогенов и андрогенов. Основываясь на положительных данных о глиптинах при церебральной и коронарной ишемии, в нескольких исследованиях оценивалось противовоспалительное действие идПП4 на животных моделях токсического/механического повреждения яичек. Были отмечены защитные эффекты, в основном за счет антиоксидантного эффекта, а также антиапоптотического и противовоспалительного действия, что сопровождалось повышением тестостерона [25–26]. На крысиной модели повреждения яичек, вызванного доксорубицином, Ahmed et al. (2019 г.) также продемонстрировали значимое повышение уровня тестостерона и антиоксидантной активности на фоне применения ситаглиптина [27]. Данные на мышах показали, что идПП4 улучшают сексуальную функцию за счет положительного воздействия на эндотелий, вероятно, через повышение уровня оксида азота (NO), высвобождения фактора роста эндотелия сосудов, что индуцирует вазорелаксацию, или за счет предотвращения атерогенеза [28].

Стоит также отметить работу Hibi et al. (2011 г.), в которой был описан клинический случай 39-летнего мужчины с СД2, получавшего ситаглиптин (50 мг/день) с улучшением показателей гликированного гемоглобина до целевых значений. Однако у пациента отмечалось отсутствие спермы в сочетании с низким уровнем свободного тестостерона. Прекращение приема идПП4 привело к восстановлению объема эякулята, а также концентрации и подвижности сперматозоидов. Одна и та же процедура была проведена несколько раз с одинаковыми результатами, в связи с чем авторы сделали выводы о негативном влиянии идПП4 на фертильность мужчин с СД2 без четкого объяснения патогенетических механизмов [24].

В то же самое время исследования, проведенные у женщин с СПЯ, получавших идПП4, показали снижение экспрессии воспалительных цитокинов и окислительного стресса, а также активацию антиапоптотического пути, тем самым стабилизируя менструальные циклы и овуляцию [29].

Таким образом, несмотря на наличие лишь единичных научных исследований по данной теме, нельзя исключить прямое или косвенное потенциальное влияние идПП4 на функцию яичек. В отличие от арГПП1, идПП4 оказывают меньшее влияние на массу тела, однако их противовоспалительные эффекты могут снижать повреждение яичек, которое часто наблюдается у пациентов с СД2 и ожирением. Однако до получения четкой информации о влиянии глиптинов на мужскую фертильность данные препараты стоит с осторожностью применять у мужчин, планирующих реализацию репродуктивных планов.

2.2.2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1), класс антидиабетических препаратов, действующих как инкретиновые миметики и способные оказывать плеiotропное действие, представляют собой один из медикаментозных подходов к лечению ожирения и СД2 [30–32].

Недавно были получены данные о положительном влиянии арГПП1 как на мужскую фертильность, так и на состояние ЖТ у мужчин с ожирением [33–34]. Действительно,

исследования лираглутида и эксенатида показали потенциальную пользу при использовании в качестве сопутствующей терапии андрологических проблем. Ретроспективное наблюдательное исследование показало, что добавление лираглутида к ТЗТ у гипогонадных мужчин с СД2 и ожирением позволило добиться последовательного снижения массы тела и достижения целевых показателей гликемии в сочетании с восстановлением уровня тестостерона [35]. Также было показано, что краткосрочная комбинированная терапия эксенатидом и метформинном у мужчин с ожирением и СД2 способствовала восстановлению нормального уровня тестостерона в сочетании с коррекцией сексуальной дисфункции [36]. Доклиническое исследование также показало, что лираглутид ослабляет симптомы гипогонадизма и улучшает метаболизм глюкозы и липидов при введении орхизэктомизированным крысам [37]. Аналогичным образом терапия эксенатидом уменьшала отрицательное воздействие высокожировой диеты (ВЖД) у самцов мышей за счет уменьшения воспаления яичек, но не приводила к значимому повышению уровня тестостерона [38].

Предполагается, что эффект снижения веса является основным фактором улучшения эндогенной выработки тестостерона при лечении противодиабетическими препаратами. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что повышение уровня тестостерона в результате лечения арГПП1 выше, чем можно было бы ожидать только от потери веса [36, 39]. Это можно объяснить прямым воздействием на тестикулярные рецепторы к ГПП1 и/или снижением уровня оксидантов в яичниках, но данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении [40–41]. Аналогичным образом можно предположить, что, помимо потери веса, улучшение гликемического контроля само по себе приводит к улучшению показателей тестостерона у мужчин, получающих противодиабетические препараты. Данные наблюдений 2008 г. за мужчинами с субоптимальным СД2 (средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,6%) показали, что общий уровень тестостерона обратно коррелировал с HbA_{1c} , на основании чего авторы предположили, что улучшение уровня HbA_{1c} приводило к улучшению общего тестостерона [42]. В недавнее исследование Giagulli VA. et al. (2020 г.) был включен 71 пациент, при этом 24 (34%) участника достигли уровня общего тестостерона ≥ 300 нг/дл (10,4 нмоль/л) в конце исследования. Когда они были стратифицированы по HbA_{1c} и потере массы тела, прямая корреляция была обнаружена только для снижения веса. В частности, у 94% пациентов, потерявших массу тела $> 10\%$, общий уровень тестостерона достигал ≥ 300 нг/дл. Обратная корреляция была обнаружена для HbA_{1c} без повышения распространенности общего тестостерона ≥ 300 нг/дл у пациентов с $HbA_{1c} < 6,5\%$. Таким образом, вероятно, именно потеря веса, вызванная противодиабетическими препаратами, а не улучшение гликемического контроля, вносит основной вклад в улучшение общего тестостерона [21].

РАЗДЕЛ 3. ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА ГИПОГОНАДИЗМ

Несмотря на успехи диетических вмешательств и современной медикаментозной терапии ожирения, бариатрическая хирургия в настоящее время является

наиболее эффективным методом лечения морбидного (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²) ожирения с целью быстрой потери массы тела и улучшения обмена веществ [43]. Действительно, недавний метаанализ показал, что бариатрическая хирургия более эффективна с точки зрения эффективности снижения веса (-32%) и восстановления уровня тестостерона (+9 нмоль/л) по сравнению с низкокалорийной диетой, которая вызывала меньшее снижение массы тела (-9,8%) и лишь умеренное повышение уровня тестостерона (+3 нмоль/л) [44].

Недавний метаанализ показал, что у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, исходно СПЯ наблюдался у 36% женщин, а синдром гипогонадизма — у 64% мужчин. При этом частота ремиссии после операции составила 96% для СПЯ и 87% для мужского гипогонадизма. Примечательно, что изменение массы тела после бариатрического вмешательства влияло не только на выработку тестостерона, но и на снижение уровня эстрогенов (эстрадиол — Э2) (-23 пмоль/л) [45].

Кроме того, потеря именно висцеральной жировой ткани (ВЖТ) может иметь решающее значение в послеоперационном восстановлении эугонадного состояния. Действительно, уменьшение объема ВЖТ, оцененное с помощью МРТ, имело положительную ассоциацию с увеличением уровня общего тестостерона в плазме после бариатрической хирургии [46]. В дополнение к непосредственному вкладу потери веса как такового, можно предположить, что восстановление нормального уровня тестостерона после бариатрического вмешательства происходит также за счет снижения маркеров воспаления, поскольку было обнаружено, что уровень общего тестостерона в значительной степени коррелирует с изменением ИЛ-6 и снижением С-реактивного белка (СРБ) [47].

Вероятно, существуют и другие клинические факторы, которые могут влиять на амплитуду эффектов метаболической хирургии на восстановление половых гормонов, помимо потери веса как таковой. Одним из таких факторов является возраст, так как у более молодых мужчин клетки Лейдига могут иметь больший ответ на гипоталамо-гипофизарные гормоны (в частности, на повышение уровня ЛГ) [48]. Повышение уровня тестостерона в плазме может способствовать состоянию, при котором восстановление мышечной силы и устойчивости приводит к увеличению физической активности, уменьшению саркопении, связанной с ожирением, а также положительному влиянию на остеопению и функцию суставов, что в целом способствует поддержанию потери веса [49]. Принимая во внимание экспериментальные данные об ассоциациях между костным обменом и функцией яичек [50], Samavat et al. (2014 г.) заметили, что гормон остеокальцин, вырабатываемый остеобластами, по видимому, играет роль в регуляции функции яичек, он увеличивается после бариатрической операции, и это увеличение происходит параллельно с повышением уровня свободного тестостерона [51].

Важно, что увеличение концентрации тестостерона после бариатрического вмешательства коррелирует с улучшением различных параметров (например, массы тела, ИМТ, уровня адипонектина, лептина) независимо от выбранной хирургической техники

Таблица 1. Результаты динамического исследования пациентов

	До гастрощунтирования	После гастрощунтирования	p
ИМТ, кг/м ²	51 [45,8; 58,82]	34,55 [31,5; 40,7]	0,005
Масса тела, кг	169 [140; 175]	112 [105; 132]	0,005
Общий тестостерон, нмоль/л	7,33 [3,67; 8,46]	18,85 [11,85; 21,1]	0,028
HbA _{1c} %	6,9 [6,75; 7,35]	5,45 [5; 5,9]	0,029

Примечания: тест Вилкоксона; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

(билиопанкреатическое шунтирование, рукавная гастрэктомия, желудочное шунтирование по Ру) [52–54]. Но ограничением этих исследований является неоднородность включенных хирургических процедур (рестриктивная и мальабсорбционная хирургия), что может быть причиной соответствующих систематических ошибок.

Положительное влияние бариатрической хирургии на уровень половых гормонов обычно наблюдается после средне- или долгосрочного наблюдения, но оно также может проявляться быстро, уже через 1 месяц после рукавной гастрэктомии или желудочного шунтирования по Ру [53, 55]. При потере веса и соответствующем его контроле эффект является долгосрочным. Pham et al. (2018 г.) недавно провели дополнительный анализ исследования STAMPEDE, оценив уровни свободного и общего тестостерона через 5 лет после рукавной гастрэктомии или гастрощунтирования по Ру у мужчин с ожирением и СД2. У пациентов, перенесших бариатрическую операцию, в отдаленном периоде наблюдалось большее повышение уровня общего и свободного тестостерона по сравнению с пациентами, получавшими медикаментозную терапию (84,1 против 9,6%, $p=0,008$ и 47,4 против 2,2%, $p=0,013$ соответственно), без значимого изменения уровня эстрадиола [56]. Интересно, что увеличение уровня свободного тестостерона, наблюдаемое в этом исследовании, было связано со снижением массы тела, уровня высокочувствительного СРБ и лептина в плазме, но не с улучшением гликемического контроля.

Установлено, что бариатрическая хирургия улучшает сексуальное здоровье мужчин с ожирением, восстанавливая половое влечение, эректильную и эякуляторную функцию пропорционально снижению веса [57–58]. Так, после лапароскопического желудочного шунтирования по Ру объем эякулята и жизнеспособность сперматозоидов увеличились в сочетании со снижением уровня ИЛ-8 и фрагментации ДНК сперматозоидов [59]. Однако ранее предыдущие результаты показали, что у пациентов, перенесших гастрощунтирование или рукавную гастропластику, через год после операции наблюдалось снижение общего количества сперматозоидов [59]. Это можно объяснить резким сокращением поступления питательных веществ, необходимых для сперматогенеза [60]. Учитывая вышеизложенные данные, установлено, что хирургические вмешательства дают успешные и обнадеживающие результаты в отношении общего состояния здоровья пациентов и восстановления эугонадного состояния. Но данные об их влиянии на фертильность противоречивы. Таким образом, для оценки влияния бариатрической хирургии на фертильность необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных выборок пациентов.

РАЗДЕЛ 4. СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Полученные ранее данные подтверждаются результатами нашего пилотного исследования, в котором проводилась оценка уровня тестостерона и метаболических показателей до и в течение года после гастрощунтирования у 12 мужчин (возраст 46 [43,5; 55] лет, длительность СД2 3 [1,5; 8] лет) с морбидным ожирением, СД2 и синдромом нормогонадотропного гипогонадизма (табл. 1).

Согласно полученным результатам, среднее снижение массы тела составило -30,7 [-25; -32,5]% и -60,3 [-51,5; -68,6]% от исходной массы и избытка соответственно. 75% (9/12) пациентов достигли эугонадизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе положительного влияния коррекции образа жизни, медикаментозной терапии СД2 и ожирения, а также метаболической хирургии на выработку тестостерона обнадеживающие результаты получены в отношении методик, обеспечивающих в первую очередь значимое снижение массы тела (препараты аргПП1 и бариатрическая хирургия). Что касается иных классов новых противодиабетических препаратов, вполне вероятно, что все они могут оказывать прямое или косвенное благотворное воздействие на мужскую половую функцию, главным образом за счет снижения глюкозотоксичности и воспаления. Однако данная гипотеза требует проведения исследований на больших по объему выборках пациентов. Кроме того, до сих пор нет убедительных данных о значимости коррекции углеводного обмена вне зависимости от снижения массы тела в отношении эндогенной продукции тестостерона, а также отсутствуют данные о степени улучшения гликемического контроля, необходимой для клинически значимого повышения уровня тестостерона в сыворотке крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Чернова М.О. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Роживанов Р.В. — разработка концепции, сбор научного материала, редактирование текста; Роживанова Е.Р. — сбор литературного материала, написание текста; Есауленко Д.И. — сбор литературного материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Corona G, Vena W, Pizzocaro A, et al. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology*. 2023;11:204–214. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13367>
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):725–733. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0321>
- Kumari N, Khan A, Shaikh U, et al. Comparison of Testosterone Levels in Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Cureus*. 2021;78(3):151–158. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16288>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2020;2020(3):1–12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity*. 2013;21:1975–81. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20407>
- Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with 'diabesity': results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;683515. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/683515>
- Haider A, Yassin A, Doros G, Traish AM, Saad F. Reductions of weight and waist size in 362 hypogonadal men with obesity grades I to III under long-term treatment with testosterone undecanoate (TU): observational data from two registry studies. In: Abstract (SAT-0940) Presented at the Endocrine Society's 96th Annual Meeting. 2014.
- Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obes*. 2013;3:73–83. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12022>
- Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes*. 2016;40:162–70. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.139>
- Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107–117. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215025>
- Sukegawa G, Tsuji Y. Risk of male infertility due to testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism (LOH). *Acta Urol Jpn*. 2020. doi: https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_66_11_407
- Tan RBW, Guay AT, Hellstrom WJG. Clinical Use of Aromatase Inhibitors in Adult Males. *Sex Med Rev*. 2014;2(2):79–90. doi: <https://doi.org/10.1002/smrj.23>
- Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445–455. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0890>
- La Vignera S, Cannarella R, Galvano F, et al. The ketogenic diet corrects metabolic hypogonadism and preserves pancreatic β -cell function in overweight/obese men: a single-arm uncontrolled study. *Endocrine*. 2021;72(2):392–399. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02518-8>
- Mongioli LM, Cimino L, Condorelli RA, et al. Effectiveness of a very low calorie ketogenic diet on testicular function in overweight/obese men. *Nutrients*. 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102967>
- Mongioli LM, Cimino L, Greco E, et al. Very-low-calorie ketogenic diet: An alternative to a pharmacological approach to improve glycometabolic and gonadal profile in men with obesity. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;60:72–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.013>
- Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017;122:53–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.022>
- Suleiman JB, Nna VU, Othman ZA, Zakaria Z, Bakar ABA, Mohamed M. Orlistat attenuates obesity-induced decline in steroidogenesis and spermatogenesis by up-regulating steroidogenic genes. *Andrology*. 2020;8(5):1471–1485. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12824>
- Suleiman JB, Nna VU, Zakaria Z, et al. Orlistat reverses intratesticular lactate transport decline and infertility in male obese rats. *Reproduction*. 2020;160(6):863–872. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-20-0381>
- Van Cauwenberghe J, De Block C, Vanderschueren D, Antonio L. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: A systematic review. *Andrology*. 2023;11:225–233. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13318>
- Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology*. 2020;8(3):654–662
- Tan S, Ignatenko S, Wagner F, et al. Licoglitazolin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(11):2595–2599. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14495>
- Ayuob NN, Murad HAS, Ali SS. Impaired expression of sex hormone receptors in male reproductive organs of diabetic rat in response to oral antidiabetic drugs. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015;53(1):35–48. doi: <https://doi.org/10.5603/FHC.a2015.0005>
- Hibi H, Ohori T, Yamada Y. DPP-IV inhibitor may affect spermatogenesis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(2):e74–e75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.022>
- Abdelzaher WY, Rofaeil RR, Ali DME, Attya ME. Protective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in testicular torsion/detorsion in rats: a possible role of HIF-1 α and nitric oxide. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020;393(4):603–614. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01765-5>
- Abdel-Aziz AM, Naguib Abdel Hafez SM. Sitagliptin protects male albino rats with testicular ischaemia/reperfusion damage: Modulation of VCAM-1 and VEGF-A. *Andrologia*. 2020;52(2). doi: <https://doi.org/10.1111/and.13472>
- Ahmed ZA, Abtar AN, Othman HH, Aziz TA. Effects of quercetin, sitagliptin alone or in combination in testicular toxicity induced by doxorubicin in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2019;Volume 13:3321–3329. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S222127>
- Altabas V, Altabas K. DPP-4 inhibition improves a sexual condition? *Med Hypotheses*. 2015;85(2):124–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.04.011>
- Daneshjou D, Soleimani Mehranjani M, Zadeh Modarres S, Shariatzadeh MA. Sitagliptin/Metformin: A New Medical Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(12):890–892. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.09.002>
- Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1556–1564. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0589>
- Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126769>
- Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):890–899. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30285-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30285-6)
- Cignarelli A, Genchi VA, D'Oria R, et al. Role of Glucose-Lowering Medications in Erectile Dysfunction. *J Clin Med*. 2021;10(11):2501. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112501>
- Cannarella R, Calogero AE, Condorelli RA, Greco EA, Aversa A, La Vignera S. Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility? *Andrology*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13015>
- Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology*. 2015;3(6):1094–1103. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12099>
- Shao N, Yu XY, Yu YM, et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. *Andrologia*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/and.13039>
- Model JFA, Lima MV, Ohlweiler R, et al. Liraglutide treatment counteracts alterations in adipose tissue metabolism induced by orchietomy in rats. *Life Sci*. 2021;278:119586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119586>

38. Zhang E, Xu F, Liang H, et al. GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Attenuates the Detrimental Effects of Obesity on Inflammatory Profile in Testis and Sperm Quality in Mice. *Am J Reprod Immunol*. 2015;74(5):457-466. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12420>
39. Jensterle M, Podbregar A, Gorican K, Gregoric N, Janez A. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect*. 2019;8(3):195-202. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0514>
40. Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12871>
41. Ahangarpour A, Oroojan AA, Heidari H. Effects of Exendin-4 on Male Reproductive Parameters of D-Galactose Induced Aging Mouse Model. *World J Mens Health*. 2014;32(3):176. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.3.176>
42. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Lowtestosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1834-1840
43. Capoccia D, Coccia F, Guarisco G, et al. Long-term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2018;28(8):2289-2296. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3153-8>
44. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:120-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.031>
45. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390-408. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx012>
46. Liu F, Tu Y, Zhang P, Bao Y, Han J, Jia W. Decreased visceral fat area correlates with improved total testosterone levels after Roux-en-Y gastric bypass in obese Chinese males with type 2 diabetes: a 12-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(4):462-468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.11.009>
47. Zhu C, Mei F, Gao J, Zhou D, Lu L, Qu S. Changes in inflammatory markers correlated with increased testosterone after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese Chinese men with acanthosis nigricans. *J Dermatol*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14783>
48. Facchiano E, Scaringi S, Veltri M, et al. Age as a Predictive Factor of Testosterone Improvement in Male Patients After Bariatric Surgery: Preliminary Results of a Monocentric Prospective Study. *Obes Surg*. 2013;23(2):167-172. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0753-6>
49. Neunhaeuserer D, Gasperetti A, Savalla F, et al. Functional Evaluation in Obese Patients Before and After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2017;27(12):3230-3239. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2763-x>
50. Liao M, Guo X, Yu X, et al. Role of Metabolic Factors in the Association Between Osteocalcin and Testosterone in Chinese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3463-3469. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1805>
51. Samavat J, Facchiano E, Cantini G, et al. Osteocalcin increase after bariatric surgery predicts androgen recovery in hypogonadal obese males. *Int J Obes*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.228>
52. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, et al. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on the Sex Steroids and Quality of Life in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1329-1332. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1598>
53. Boonchaya-anant P, Laichuthai N, Suwannarisuk P, Hounngam N, Udomsawaengsup S, Snaboon T. Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1416503>
54. Calderón B, Galdón A, Calañas A, et al. Effects of Bariatric Surgery on Male Obesity-Associated Secondary Hypogonadism: Comparison of Laparoscopic Gastric Bypass with Restrictive Procedures. *Obes Surg*. 2014;24(10):1686-1692. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1233-y>
55. Di Vincenzo A, Silvestrin V, Bertoli E, et al. Short-term effects of surgical weight loss after sleeve gastrectomy on sex steroids plasma levels and PSA concentration in men with severe obesity. *Aging Male*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1528445>
56. Pham NH, Bena J, Bhatt DL, Kennedy L, Schauer PR, Kashyap SR. Increased Free Testosterone Levels in Men with Uncontrolled Type 2 Diabetes Five Years After Randomization to Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2881-5>
57. Glina FPA, de Freitas Barboza JW, Nunes VM, Glina S, Bernardo WM. What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med Rev*. 2017;5(3):393-402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.03.008>
58. Sarhan MD, Khattab M, Sarhan MD, Maurice KK, Hassan H. Impact of Bariatric Surgery on Male Sexual Health: a Prospective Study. *Obes Surg*. 2021;31(9):4064-4069. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05522-7>
59. Kun L, Pin Z, Jianzhong D, et al. Significant Improvement of Erectile Function after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Chinese Men with Erectile Dysfunction. *Obes Surg*. 2015;25(5):838-844. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1465-x>
60. Carette C, Levy R, Eustache F, et al. Changes in total sperm count after gastric bypass and sleeve gastrectomy: the BARIASPERM prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(8):1271-1279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.04.019>

Рукопись получена: 30.01.2024. Одобрена к публикации: 23.04.2024. Опубликовано online: 31.07.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чернова Мария Олеговна**, аспирант [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872; e-mail: maryblack22@mail.ru

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Роживанова Екатерина Романовна, врач-ординатор [Ekaterina R. Rozhivanova, MD-student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; eLibrary SPIN: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Есауленко Дмитрий Игоревич, к.м.н. [Dmitry I. Esaulenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 394036, Воронеж, ул. Московский проспект, д. 185 [address: 185 Dm. Moscow prospect, 394036 Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-8834>; eLibrary SPIN: 2983-7767; e-mail: desaulenko79@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Чернова М.О., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Есауленко Д.И. Оценка влияния коррекции углеводного обмена и массы тела на эндогенную продукцию тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и синдромом гипогонадизма // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №2. — С. 33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12711>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernova MO, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Esaulenko DI. The influence of correction of carbohydrate metabolism and body weight on endogenous testosterone production in men with type 2 diabetes mellitus, obesity and hypogonadism. *Bulletin of reproductive health*. 2024;3(2):33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12711>