

## ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

© Е.В. Морозова<sup>1\*</sup>, Р.В. Роживанов<sup>1</sup>, Е.Р. Роживанова<sup>1</sup>, К.Е. Гайдайчук<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup><sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва, Россия<sup>2</sup>Российский университет медицины, Москва, Россия

Во многих эпидемиологических исследованиях обнаружена взаимосвязь между выработкой тестостерона и ожирением. Особенностью ожирения у мужчин является отложение жировой ткани преимущественно в области живота, то есть абдоминальный характер, что приводит к изменению метаболизма половых гормонов. В основе этого лежит двунаправленная взаимосвязь между ожирением и низким уровнем тестостерона через ароматизацию андрогенов, лептинорезистентность, депонирование тестостерона, а также воздействие других коморбидных факторов. В последние годы отмечается повышенный интерес к этой проблеме, и уже накоплены данные, подтверждающие связь между ожирением и снижением уровня тестостерона у мужчин, которые представлены в публикуемом обзоре. При этом снижение жировой массы тела можно рассматривать как подход к коррекции гипогонадизма, ассоциированного с метаболическими нарушениями, так как гипогонадизм, который развивается на фоне метаболических нарушений, является потенциально обратимым.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипогонадизм; мужчины; тестостерон; ожирение.

## FEATURES OF HYPOGONADISM IN MEN WITH OBESITY

© Elena V. Morozova<sup>1\*</sup>, Roman V. Rozhivanov<sup>1</sup>, Ekaterina R. Rozhivanova<sup>1</sup>, Konstantin E. Gaidaichuk<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Galina A. Mel'nichenko<sup>1</sup>, Natalya G. Mokrysheva<sup>1</sup><sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

The relationship between testosterone production and obesity has been found in numerous epidemiological studies. The main feature of obesity in males lies in the fact that it is abdominal obesity, i.e. deposition of adipose tissue mainly in the abdominal area, which has the consequence of affecting sex hormones metabolism. Androgen aromatization, leptin resistance, testosterone deposition, and the influence of other comorbid factors all contribute to the formation of bidirectional relationship between obesity and low testosterone levels. The increased interest in this problem has been observed in recent years, and there is data confirming the link between excess body weight and decreased testosterone levels in males. This latter data is presented in this published review. Meanwhile, reduction of body fat mass can be considered as a proposed approach to correcting hypogonadism associated with metabolic disorders, since hypogonadism in males with metabolic disorders is potentially reversible.

**KEYWORDS:** hypogonadism; men; testosterone; obesity.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире является ожирение [1]. Многие исследователи называют ожирение «эпидемией XXI века», которое перешло в характер пандемии. Вместо резкой вспышки, характерной для эпидемии, ожирение набирает постоянный и неуклонный рост доли людей с высоким индексом массы тела (ИМТ) [1]. Глобальная пандемия ожирения продолжает набирать обороты, затрагивая на сегодняшний день более двух миллиардов человек — около четверти населения планеты. По данным ВОЗ, распространенность ожирения у мужчин достаточно высока [2]. Согласно данным, опубликованным в журнале The Lancet в 2022–2024 гг., в мире насчитывалось более 1 миллиарда человек с ожирением [3]. По российским данным, на 2018 г. ожирение отмечалось у 17,8% муж-

чин и 24,5% женщин, что составляет 24,5 млн человек, а избыточная масса тела зафиксирована у 46,9% мужчин и 34,7% женщин, что составило 45,8 млн человек соответственно [4]. По прогнозам к 2030 г. количество мужчин с ожирением составит не менее 33%, следовательно, каждый 5-й взрослый человек будет иметь ожирение, а каждый 2–3-й — избыточную массу тела.

Особенностью ожирения у мужчин является отложение жировой ткани преимущественно в области живота, то есть абдоминального характера, что приводит к изменению метаболизма половых гормонов. Во многих эпидемиологических исследованиях обнаружена взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и ожирением [5, 6]. В последние годы отмечается повышенный интерес к этой проблеме, и уже накоплены данные, подтверждающие связь между избыточной массой тела и снижением уровня тестостерона у мужчин [7, 8].

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



**АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ СИНДРОМОМ  
ГИПОГОНАДИЗМА И ОЖИРЕНИЕМ У МУЖЧИН**

Около 80% мужчин с ожирением отмечают снижение половой функции, включая низкое либидо, эректильную дисфункцию и бесплодие [9]. Одной из основных причин данных нарушений является синдром гипогонадизма [10, 11]. Уровень тестостерона у лиц с ожирением ниже, чем у здоровых мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при ожирении составляет, по различным данным, от 15 до 88,9%, характеризуясь выраженной вариабельностью [7, 8, 12]. Это значительно выше, чем распространенность гипогонадизма у мужчин без метаболических нарушений, которая составляет по данным различных авторов от 2,1 до 5,7% [9, 12]. Частота гипогонадизма у взрослых мужчин с нормальной и избыточной массой тела, по данным разных авторов, может достигать 1/3 случаев в зависимости от сопутствующей патологии, в то время как при выраженном ожирении (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) около 75–89% мужчин имеют гипогонадизм [11, 12]. В основе патогенеза снижения выработки тестостерона при ожирении лежит ряд процессов. Это уменьшение амплитуды пиков выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и повышение их частоты, что, по мнению некоторых исследователей, может приводить к десенситизации клеток Лейдига к стимулирующему влиянию гонадотропина [13]. При введении экзогенного гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) происходит восстановление ритма секреции ЛГ, что указывает на первичное нарушение на уровне гипоталамуса и роль дисфункции гипоталамуса в патогенезе гипогонадизма [14]. Эти нарушения могут быть обусловлены избыточной ароматизацией тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, лептинорезистентностью, асептическим воспалением, оксидативным стрессом (ОС) с повышением активных форм кислорода (АФК), а также развитием гипертермии мошонки и негативным влиянием синдрома ночного апноэ на выработку гонадотропинов [15–17]. Влияние ожирения на эндогенную продукцию тестостерона связано как с подавлением выработки уровня гонадотропинов гипофизом, так и с депонированием тестостерона [10, 18–20]. Поскольку тестостерон является жирорастворимой молекулой, он откладывается в жировое депо, что теоретически может приводить к снижению циркулирующей в крови фракции тестостерона. Однако на сегодняшний день измерение концентрации стероидов в жировой ткани дало противоречивые результаты [19–21]. Несмотря на большее накопление тестостерона, клетки подкожной жировой ткани пациентов с ожирением имели более низкую экспрессию андроген-чувствительных генов, участвующих в липолитических и антиадипогенных сигнальных путях [21]. Увеличение жировой ткани при ожирении ведет к повышению количества ароматазы, фермента, участвующего в конвертации тестостерона в эстрогены [10, 11, 21–23]. Повышенный уровень эстрогенов, в свою очередь, ведет к подавлению амплитуды импульсной секреции ЛГ и может напрямую усиливать адипогенез и увеличивать объем подкожного, эктопического и висцерального жира. Исходя из этого, вызванное ожирением увеличение экспрессии ароматазы может привести к дальнейшему накоплению периферического

жира, как за счет увеличения концентрации эстрогенов, так и за счет снижения стимулированной ЛГ продукции тестостерона в клетках Лейдига [24]. Кроме того, ожирение значительно изменяет характер высвобождения адипоцитокинов [25]. Так, повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие метаболических изменений и дисфункции гипоталамико-гипофизарно-гонадной оси (ГГО) [26, 27]. По данным ряда публикаций, типичная для ожирения гиперлептинемия ассоциирована с возникновением дефицита андрогенов [28]. Лептин регулирует функциональную активность ГГО как посредством воздействия на выработку ГнРГ, так и за счет прямого воздействия на тестикулярную ткань [29]. Адекватная передача сигналов лептина как в яичках, так и в нейронных цепях поддерживает физиологическую активность ГГО, а наличие ожирения может способствовать развитию функционального гипогонадизма. Известно, что, кроме лептина, экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе, регулирует адипонектин [30, 31]. Выработка адипонектина снижается при наличии ожирения и инсулинорезистентности [32, 33]. В ряде работ была выявлена ассоциация сниженного уровня адипонектина с дефицитом тестостерона. Адипонектин и его рецепторы экспрессируются в клетках Лейдига и семенных канальцах, следовательно, участие этого гормона в функционировании яичек является логичным [33]. Однако стоит отметить противоречивость результатов исследований в отношении взаимодействия адипонектина и ГГО. В одном из исследований было установлено, что введение адипонектина приводило к снижению ГнРГ-индуцированной секреции тестостерона семенниками крыс [34]. В другом исследовании использование высоких доз адипонектина стимулировало пролиферацию клеток яичка, защищало их от ОС и усиливало транспорт энергетических субстратов [35]. Данные *in vitro* показали, что адипокин может прямо контролировать функции клеток Лейдига за счет активации ключевых белков и ферментов, участвующих в синтезе андрогенов [30–33].

Еще одним негативным фактором является хроническое асептическое воспаление, часто встречаемое при ожирении. Известно, что избыток накопления жировой ткани сопровождается повышением выработки провоспалительных цитокинов [36]. Крупные эпидемиологические исследования отмечают ассоциацию системного воспаления при ожирении со снижением уровня тестостерона [37, 38]. Отрицательное влияние воспаления на выработку ГнРГ в основном обусловлено снижением чувствительности нейронов гипоталамуса к кисспептинам. Роль передачи сигналов кисспептина в поддержании баланса гонадотропинов и андрогенов была выявлена в исследовании, в котором экзогенное внутривенное введение кисспептина-54 у здоровых мужчин значительно стимулировало повышение концентрации ЛГ и тестостерона в сыворотке крови [39].

Отдельная роль в патогенезе гипогонадизма отводится гипоксии, возникающей при ожирении [40]. Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение продукции АФК и развитие ОС [41]. Интенсивный ОС может влиять на стероидогенный каскад в клетках Лейдига, что в итоге приводит к снижению синтеза тестостерона

и бесплодию. Так, АФК, уменьшая экспрессию гена, кодирующего белок StAR, могут снижать митохондриальный транспорт холестерина и, следовательно, синтез андрогенов [42, 43]. Кроме того, избыточная продукция АФК может косвенно участвовать в возникновении функционального гипогонадизма, влияя на импульсную секрецию ЛГ гипофизом и тем самым снижая синтез тестостерона клетками Лейдига [42]. Гипертермия мошонки, развивающаяся у мужчин с избыточной жировой тканью, также может негативно влиять на стероидогенез [40].

Известно, что для тестостерона характерна циркадная выработка и увеличение его уровня в сыворотке крови связано с фазами сна [17]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна наблюдается меньше быстрого сна, меньше времени глубокого сна, больше ночных пробуждений, фрагментация сна и снижение эффективности сна, что приводит к низкому уровню тестостерона [44]. Обструктивное апноэ во сне, характеризующееся периодической гипоксией и фрагментацией сна, часто встречающееся у лиц с ожирением, особенно морбидным, может способствовать снижению уровня тестостерона как вследствие гипоксии, так и через подавление выработки гонадотропинов и, соответственно, снижение активности клеток Лейдига [17, 44].

#### **ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ЭНДОГЕННУЮ ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН**

Установлено, что на фоне снижения жировой массы тела (<15%) отмечается повышение уровня общего тестостерона (в среднем +2 нмоль/л). При большем снижении веса (>15%) уровни общего тестостерона возрастают сильнее — в среднем +5,7 нмоль/л и +51,8 пмоль/л соответственно, что сопровождается увеличением уровня ЛГ [45]. Применение низкокалорийной кетогенной диеты способствует значимому снижению веса (-14,9±3,9%) в сочетании с улучшением функции гонад и секреции тестостерона [46]. Таким образом, снижение жировой массы тела можно рассматривать как потенциальный подход к коррекции гипогонадизма, ассоциированного с метаболическими нарушениями. Однако соблюдение диеты и поведенческая терапия при ожирении характеризуется довольно высоким процентов неудач в долгосрочной перспективе, о чем свидетельствует высокая распространенность рецидивов ожирения [30, 38]. Поэтому у мужчин с ожирением и гипогонадизмом, по данным некоторых исследователей, более целесообразным представляется применение комплексного подхода к снижению веса, включающего, наравне с изменением образа жизни (пищевого поведения, физической активности), фармакотерапию ожирения, направленную на уменьшение потребления калорий, а также в случае необходимости тестостерон-заместительную терапию (ТЗТ), для нормализации уровня тестостерона. На сегодняшний день разработан ряд лекарственных препаратов для снижения массы тела, и каждый из них влияет на разные звенья патогенеза [30, 47]. Некоторые методы фармакотерапии ожирения были исследованы на предмет их потенциально-го воздействия на восстановление гонадной функции. Так, терапевтические эффекты орлистата в отношении нарушенных под воздействием факторов ожирения

стероидо- и сперматогенеза были продемонстрированы у грызунов. Лечение орлистатом приводило к снижению уровня лептина и повышению уровня адипонектина, улучшению параметров спермы и уменьшению фрагментации ДНК сперматозоидов; он также увеличивал уровни стероидных гормонов, уровень циклического гуанозинмонофосфата пещеристых тел полового члена, сексуальную активность и фертильность у самцов крыс с ожирением, получавших диету с высоким содержанием жиров [47–48]. Однако не было доказано, что лечение орлистатом оказывает значимое влияние на уровень тестостерона. Недавно были получены данные о положительном влиянии арГПП1 как на мужскую фертильность, так и на состояние жировой ткани [49]. Предполагается, что эффект снижения веса является основным фактором улучшения эндогенной выработки тестостерона при лечении фармакотерапевтическими препаратами для снижения массы тела. 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. Это можно объяснить прямым воздействием на тестикулярные рецепторы к ГПП1 и/или снижением уровня оксидантов в гонадах, но данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении [50].

Кроме того, бариатрия может применяться как последняя линия терапии ожирения, поскольку не только снижает объем потребляемой пищи, но и изменяет метаболический профиль пациента. Несмотря на успехи диетических аспектов и современной медикаментозной терапии ожирения, бариатрическая хирургия в настоящее время является наиболее эффективным способом лечения морбидного ожирения (ИМТ≥40кг/м<sup>2</sup>) с целью быстрой потери массы тела и улучшения метаболических параметров [51]. В недавнем метаанализе было продемонстрировано, что бариатрическая операция более эффективна с точки зрения как снижения веса (-32%), так 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) [52]. Снижение веса после бариатрического вмешательства влияло не только на выработку тестостерона, но и на снижение уровня эстрогенов. Кроме того, потеря именно висцеральной жировой ткани может иметь решающее значение в послеоперационном восстановлении эугонадного состояния. Так, уменьшение объема висцеральной жировой ткани, оцененное с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), имело положительную ассоциацию с увеличением уровня общего тестостерона после бариатрической хирургии [53]. 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. Увеличение концентрации тестостерона после бариатрической операции коррелирует с улучшением и других параметров, таких как масса тела, ИМТ, уровня ОТ, концентрации адипонектина, лептина, независимо от выбранной хирургической техники [51–54]. Положительный

эффект бариатрической хирургии в отношении восстановления уровней половых гормонов обычно отмечается после средне- или долгосрочного наблюдения, но он также может проявляться быстро, уже через 1 месяц после рукавной гастрэктомии или желудочного шунтирования по Ру [52].

### ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ И ГИПОГОНАДИЗМОМ

Основным методом лечения гипогонадизма является назначение ТЗТ, которая доказала свое положительное влияние на антропометрические и метаболические параметры в плацебоконтролируемых исследованиях [55–57]. В одном крупном исследовании 411 мужчин с гипогонадизмом и ожирением 8-летняя ТЗТ привела к значительному снижению массы тела, уменьшению окружности талии и ИМТ [58]. В исследовании 2021 г. было показано, что у мужчин, получавших ТЗТ в сочетании с коррекцией образа жизни, наблюдалось большее уменьшение окружности талии, общей жировой массы и массы висцерального жира, а также увеличение общей массы мышц и мышц рук в сочетании с увеличением силы не доминирующей руки без значимого уменьшения массы тела по сравнению с группой пациентов только с коррекцией образа жизни [59]. Тем не менее необходимость коррекции гипогонадизма, развившегося на фоне ожирения, до настоящего времени остается предметом дискуссий, поскольку не во всех случаях очевиден ответ на вопрос о первичности гипогонадизма или ожирения. Так, одни авторы считают, что нормализация уровня тестостерона может произойти самостоятельно, в том случае если мужчине удастся добиться снижения веса и уменьшения окружности талии [45]. По мнению других, первичность гормональных изменений подтверждает экзогенное введение тестостерона: у мужчин при этом значительно снижается количество висцерального жира [55].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных исследователей по этиологии, патогенезу ожирения, а также применению методов его гормональной коррекции свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении данной проблемы. Использование современных лечебных алгоритмов позволяет значительно повысить эффективность терапии. Однако способ коррекции гипогонадизма, возникшего на фоне ожирения, является обсуждаемым, так как ожирение, нарушающее работу ГГО, приводя к развитию функционального гипогонадизма, формирует «порочный круг» и целесообразность замещения тестостерона остается предметом дискуссий, что открывает для специалистов новые горизонты для научной деятельности в изучении данной проблемы.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Участие авторов.** Морозова Е.В. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Роживанов Р.В. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Роживанова Е.Р. — существенный вклад в получение и анализ данных; Гайдайчук К.Е. — существенный вклад в получение и анализ данных; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020;151(1):11-21. doi: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1768\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17)
- WHO – World Health organization Retrieved from <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Internet]. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2024;403(10431):1027-1050. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism.* 2022;19(1):96-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12(3):441-451. doi: [https://doi.org/10.1016/S0950-351X\(98\)80191-2](https://doi.org/10.1016/S0950-351X(98)80191-2)
- Rebuffé-Scrive M, Mårin P, Björntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes.* 1991;15(11):791-795
- Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol.* 2018;221(Pt Suppl 1):jeb162958. doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.162958>
- Moon KH, Park SY, Kim YW. Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication. *World J Mens Health.* 2019;37(2):138. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180026>
- Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):1067-1075. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — Т.62. — №6. — С. 78-80. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):78-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>

12. Роживанов Р.В., Морозова Е.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Савельева Л.В., и др. Частота встречаемости и особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением. II международный конгресс: Ожирение и метаболические нарушения. doi: <https://doi.org/10.14341/ozhirenie-conf-2024-oct10-12-2024-102> [Rozhivanov R.V., Morozova E.V., Ioutsy V.A., Antsupova M.A., Savelyeva L.V., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. The frequency and peculiarities of hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):19-25. (In Russ.) ] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13145>
13. Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, Iranmanesh A. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):529-535. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7200>
14. Spratt DL, Finkelstein JS, Butler JP, Badger TM, Crowley WF Jr. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1179-1186. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-117915>
15. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14206>
16. Karpova T, de Oliveira AA, Naas H, Priviero F, Nunes KP. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose. *Life Sci*. 2020;245:117365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.11736517>
17. Kim SD, Cho KS. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health*. 2019;37(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180017>
18. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №3 — С. 39-42. [Savelyeva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):39-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>
19. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res*. 2002;34(11-12):737-745. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2002-38265>
20. Bélanger C, Hould FS, Lebel S, Biron S, Brochu G, Tchernof A. Omental and subcutaneous adipose tissue steroid levels in obese men. *Steroids*. 2006;71(8):674-682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.04.008>
21. Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, et al. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(7):1617-1625. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0568-9>
22. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1396-1404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>
23. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1649>
24. Xu X, Sun M, Ye J, et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm Metab Res*. 2017;49(8):572-579. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-107835>
25. Porro S, Genchi VA, Cignarelli A, et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):921-941. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01446-826>
26. Genchi VA, D'Oria R, Palma G, et al. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine?. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6445. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126445>
27. Leisegang K, Bouic PJ, Menkveld R, Henkel RR. Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:34. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-34>
28. Lima TFN, Nackeran S, Rakitina E, et al. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androg Clin Res Ther*. 2020;1(1):94-100. doi: <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0007>
29. True C, Kirigiti M, Ciofi P, Grove KL, Smith MS. Characterisation of arcuate nucleus kisspeptin/ neurokinin B neuronal projections and regulation during lactation in the rat. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(1):52-64. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02076.x>
30. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8194. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158194>
31. Landry D, Paré A, Jean S, Martin LJ. Adiponectin influences progesterone production from MA-10 Leydig cells in a dose-dependent manner. *Endocrine*. 2015;48(3):957-967. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0456-y>
32. Cignarelli A, Genchi VA, Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F. Insulin and Insulin Receptors in Adipose Tissue Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):759. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030759>
33. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):E439-E447. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20135>
34. Caminos JE, Nogueiras R, Gaytán F, et al. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology*. 2008;149(7):3390-3402. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-1582>
35. Choubey M, Ranjan A, Bora PS, Baltazar F, Krishna A. Direct actions of adiponectin on changes in reproductive, metabolic, and anti-oxidative enzymes status in the testis of adult mice. *Gen Comp Endocrinol*. 2019;279:1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.06.002>
36. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-C391. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
37. Tsilidis KK, Rohrmann S, McGlynn KA, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology*. 2013;1(6):919-928. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00129.x>
38. Bobjer J, Katrinaki M, Tsatsanis C, Lundberg Giwerzman Y, Giwerzman A. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61466. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061466>
39. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6609-6615. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1468>
40. Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:305-326. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_13)
41. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. — М.: РАН; 2019. [Luk'yanova LD. Signal'nye mekhanizmy gipoksii. M.: RAN; 2019. (In Russ.)]
42. Roychoudhury S, Chakraborty S, Choudhury AP, et al. Environmental Factors-Induced Oxidative Stress: Hormonal and Molecular Pathway Disruptions in Hypogonadism and Erectile Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):837. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10060837>
43. Tsai SC, Lu CC, Lin CS, Wang PS. Antisteroidogenic actions of hydrogen peroxide on rat Leydig cells. *J Cell Biochem*. 2003;90(6):1276-1286. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.10738>
44. Perrini S, Cignarelli A, Quaranta VN, et al. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea. *JCI Insight*. 2017;2(17):e94379. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94379>
45. 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>
46. La Vignera S, Cannarella R, Galvano F, et al. The ketogenic diet corrects metabolic hypogonadism and preserves pancreatic  $\beta$ -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>

47. 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>
48. 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>
49. 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;9(5):1499-1503. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13015>
50. Jensterle M, Podbregar A, Goricar 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>
51. 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>
52. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JL. 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>
53. 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;46(4):338-342. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14783>
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. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(10):1975-1981. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20407>
56. 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 longterm 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)
57. 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>
58. 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 (Lond).* 2016;40(1):162-170. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.139>
59. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med.* 2016;14(1):153. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0700-9>

Рукопись получена: 20.03.2025. Одобрена к публикации: 25.03.2025. Опубликовано online: 30.06.2025

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Морозова Елена Валерьевна [Elena V. Morozova, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1348-161X>; eLibrary SPIN: 1814-8066; e-mail: elenafedoseeva08@gmail.com

**Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

**Роживанова Екатерина Романовна [Ekaterina R. Rozhivanova, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; SPIN-код: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

**Гайдайчук Константин Евгеньевич [Konstantin E. Gaidaichuk, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6107-4494>; SPIN-код: 3384-1038; e-mail: Gaidaikon@yandex.ru

**Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

**Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

**Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Морозова Е.В., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Гайдайчук К.Е., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 31-36. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12762>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Morozova EV, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Gaidaichuk KE, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Features of hypogonadism in men with obesity. *Bulletin of Reproductive Health.* 2025;4(2):31-36. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12762>