

## Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы)

И.А. Тюзиков

ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль

Контакты: Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

Литературный обзор посвящен одной из наиболее актуальных проблем современной андрологии — патогенетической связи компонентов метаболического синдрома и мужского бесплодия. В настоящее время в мировой популяции мужчин наблюдается неуклонный рост частоты заболеваемости метаболическим синдромом, что сопровождается прогрессирующим ухудшением у них показателей фертильности. На основе современных клинико-эпидемиологических и экспериментальных данных показано негативное влияние ключевых компонентов метаболического синдрома — ожирения и инсулинорезистентности — на репродуктивную функцию мужчин, а также описаны известные патофизиологические механизмы этого влияния. Индуцируемые метаболическим синдромом оксидативный стресс сперматозоидов, нейропатия и андрогенный дефицит являются наиболее значимыми механизмами реализации его нейроэндокринных и репродуктивных последствий. Показана настоятельная необходимость раннего выявления и фармакологической коррекции ожирения и инсулинорезистентности у всех пациентов с мужским бесплодием, так как они являются курьезными причинами инфертильности. Однако в рутинной клинической практике они редко выявляются и еще реже корректируются в силу недостаточной информированности урологов и андрологов об этих системных гормонально-метаболических факторах, роль которых в патогенезе мужского бесплодия в условиях мировой эпидемии метаболического синдрома будет только увеличиваться.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит, оксидативный стресс, мужское бесплодие

### Metabolic syndrome and male infertility (review)

I.A. Tyuzikov

ООО Medical Diagnosis and Prevention Center, Yaroslavl

The literary review is devoted to one of the most actual problems of modern andrology — pathogenetic communication of metabolic syndrome components and male infertility. Now a steady growth of metabolic syndrome frequency in world men population is observed, and that is accompanied by progressing deterioration of fertility parameters at them. Negative influence of key metabolic syndrome components — obesity and insulin resistance — at male reproductive function is shown on the basis of modern clinical, epidemiological and experimental data, and known pathophysiological mechanisms of this influence are described also. Induced by a metabolic syndrome oxidative stress of spermatozoas, neuropathy and androgen deficiency are the most significant mechanisms of neuro-endocrinological and reproductive consequences realization. The imperative necessity of early revealing and pharmacological correction of obesity and insulin resistance in all infertility men is shown, as well as they are curable reasons of male infertility. However, they seldom come to light and even less often corrected in routine clinical practice owing to insufficient knowledge of urologists and andrologists about these system hormonal-metabolic factors of male infertility, which role in male infertility pathogenesis will increase only in the conditions of world epidemic of a metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, androgen deficiency, oxidative stress, male infertility

#### Введение

В настоящее время среди активно обсуждаемых причин мужского бесплодия рассматривается оксидативный стресс сперматозоидов (ОСС), обусловленный гиперпродукцией в семенной плазме активных форм кислорода (АФК) (озон, свободные радикалы, перекись водорода и т. д.) [1–3]. В норме АФК присутствуют в семенной плазме и выступают как физиологические регуляторы функций сперматозоидов (активация акросомальной реакции, регуляция биохимических окислительно-вос-

становительных реакций синтеза энергии, элиминация биологически чужеродных белков (экзо- и эндотоксинов микробов, вирусов и т. д.)) [4, 5]. Однако при лавинообразном и неконтролируемом увеличении концентрации АФК в семенной плазме наблюдается обратный эффект: формируется спермальный оксидативный стресс, который приводит к повреждению и дестабилизации мембран сперматозоидов, нарушению упаковки и целостности ДНК в их хромосомах, инициации апоптоза сперматозоидов, что закономерно заканчивается

нарушениями их морфологии, подвижности и концентрации [6–9]. Таким образом, ОСС развивается при нарушении динамического равновесия между окислителями и антиоксидантами в семенной плазме, а его частота при мужском бесплодии достигает 30–80 % [1–3, 10]. В качестве индукторов ОСС часто рассматриваются лейкоциты и незрелые клетки сперматогенеза, причем последние оказывают более выраженное негативное действие на зрелые сперматозоиды, чем свободные радикалы лейкоцитов [1, 3, 11, 12]. Гиперпродукция АФК также выявляется при многих патологических состояниях, оказывающих как непосредственное влияние на репродуктивную систему (местные факторы: воспаление половых придаточных желез, варикоцеле, урогенитальные инфекции, липоматоз мошонки), так и косвенное (системные, или общие, факторы: психоэмоциональные стрессы, депрессии, сахарный диабет 2-го типа (СД-2), ожирение, системное хроническое воспаление, гормональные нарушения, курение, плохая экология, применение медикаментов, особенности образа жизни и питания и т. д.) [13–15]. Однако в рутинной урологической практике диагностике ОСС и выявлению всех его возможных причин не уделяется должного внимания в силу нескольких, на наш взгляд, факторов. Во-первых, рекомендуемый ВОЗ (2010) метод лабораторной диагностики спермальных АФК — хемилюминесценция с использованием люцигенина или люминола — практически не доступен большинству клиник репродукции и кабинетов репродуктивного здоровья в российской провинции, прежде всего по причине недостаточного финансирования [16]. Во-вторых, в отечественной андрологической литературе основное внимание уделяется преимущественно местным факторам ОСС [17–19]. Однако современные эпидемиологические данные наглядно свидетельствуют о том, что увеличение частоты мужского бесплодия сегодня происходит на фоне «неинфекционных эпидемий» XXI века: метаболического синдрома (МС), ожирения и СД-2, оказывающих негативное влияние на синтез и эффекты тестостерона — основного гормона, обеспечивающего половую конституцию мужчины и его репродуктивный потенциал [20–24]. Согласно исследованию MMAS (2006), в течение последних 20 лет в мировой популяции мужчин уровень тестостерона прогрессивно снижается, и одной из ведущих причин этого может быть ожирение [25].

#### **Метаболический синдром: эпидемиология и основные компоненты**

МС в настоящее время примерно одинаково часто встречается у мужчин и женщин, а его частота, например, в США достигает 39 % [20–22]. В целом проблема МС приобрела сегодня общемировое значение, так как рост его частоты наблюдается практически во всех развитых странах мира, включая Россию [20]. МС — это сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезис-

стентности (ИР) или СД-2, атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений системы гемостаза, эндотелиальной дисфункции и хронического субклинического воспаления [20, 26, 27]. Согласно большинству определений, ожирение и ИР/СД-2 являются ключевыми компонентами МС [20]. Снижение уровня тестостерона (андрогенный дефицит) — новый патогенетически важный компонент МС у мужчин, так как частота и выраженность андрогенного дефицита у мужчин находятся в достоверной обратной связи с частотой и выраженностью ожирения и нарушений углеводного обмена (ИР и СД-2) [20, 21, 24, 25].

#### **Ожирение и мужское бесплодие**

Ожирение — ключевой компонент МС, который имеет четкие диагностические критерии: при окружности талии у европейского мужчины  $\geq 94$  см любым специалистом должен быть поставлен диагноз «ожирение», который имеет свой код в МКБ-10 (Е.66) [26, 27]. Однако негативный вклад ожирения в патогенез мужского бесплодия до сих пор явно недооценивается в рутинной клинической практике [28–32]. Сегодня хорошо известно, что жировая ткань является активным, самостоятельным и самым большим эндокринным органом, который секретирует целый ряд адипокинов — биологически активных пептидов, оказывающих свое действие как локально, так и системно (эндокринно) [33–36]. В жировой ткани вырабатывается более 100 гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ, играющих разностороннюю роль в регуляции метаболизма человека [33–36]. Наибольший негативный эффект жировой ткани у мужчин связывают с ее гормоном лептином [37]. Лептин («голос жировой ткани») — белок с молекулярной массой 16 кДа, синтезируемый и секретируемый адипоцитами жировой ткани [37]. Лептин регулирует потребление и расход энергии посредством влияния на гипоталамус: воздействуя на гипоталамический центр насыщения, избыток лептина повышает тонус симпатической нервной системы (симпатическая гиперактивность), усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, снижает транспорт глюкозы в клетку [37, 38]. При ожирении лептин индуцирует андрогенный дефицит за счет снижения чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и блокады синтеза лютеинизирующего гормона в гипофизе, с одной стороны, и за счет усиления ароматизации тестостерона в эстрадиол под влиянием ароматазы в периферических тканях (прежде всего в адипоцитах), с другой стороны [37, 38]. Синергизм эффектов обоих патологических процессов ведет к глубоким нарушениям половой и репродуктивной систем у мужчин с ожирением: в клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P-450 за счет способности фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-1

ингибировать стероидогенез, что ведет к его угнетению [24, 39]. Таким образом, можно говорить о липотоксичности жировой ткани, которая, являясь фактором индукции и прогрессирования системного оксидативного стресса, приводит к митохондриальной дисфункции герминогенного эпителия у мужчин с ожирением, т. е. к формированию ОСС [11, 13, 40–42]. Ретроспективные исследования показали, что индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м<sup>2</sup> у мужчин достоверно повышает частоту бесплодия по сравнению с мужчинами, у которых ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>, даже после многочисленных ранжировок по возрасту, ИМТ партнера и частоте половых актов [43]. Согласно данным японских исследователей, у мужчин с высоким ИМТ меньше возможность зачатия ребенка по сравнению с мужчинами с более низким ИМТ, даже после ранжировок по возрасту, липидному спектру и уровню гликированного гемоглобина HbA1c крови [44]. По данным перекрестного исследования QATAR, частота бесплодия у мужчин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) и СД-2 оказалась более чем в 3 раза выше, чем у мужчин с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>) [45]. Наличие ожирения у мужчин с бесплодием вносит существенный и независимый от урологических причин вклад в индукцию ОСС, что сопровождается прогрессирующим ухудшением качества эякулята [46–48]. Степень выраженности ожирения положительно коррелирует с частотой повреждения ДНК хромосом сперматозоидов при оценке целостности хроматина [46, 48, 49]. Одновременно с этим ожирение обратно пропорционально коррелирует с объемом эякулята, индексом спермы и ее плодовитостью [50]. Уменьшение оплодотворяющей способности и объема эякулята отмечено также у мужчин с СД-2 [51]. Компоненты МС могут оказывать негативное влияние на выведение эякулята (эякулятодинамику), что рассматривается как сексуальная причина мужского бесплодия [28, 52–55]. Метаболическая агрессия на герминогенный эпителий при ожирении (тестикулярная липотоксичность жировой ткани) приводит либо к первичным нарушениям сперматогенеза уже у молодых мужчин 25–30 лет при попытках зачатия первого ребенка, либо к вторичному бесплодию у мужчин более старшего возраста, уже имеющих детей и желающих зачать второго (третьего) ребенка [15, 56–59]. Ожирение может увеличивать скротальную температуру, что стимулирует синтез АФК и вызывает повреждение свободными радикалами сперматозоидов с преобладанием явлений их апоптоза [60–62]. Липоматоз мошонки может быть, по мнению некоторых исследователей, одной из основных причин нарушения сперматогенеза у мужчин с ожирением [63, 64]. A. Shafik и S. Olfat (1981) при исследовании мошонки у мужчин с идиопатическим бесплодием выявили, что у тучных пациентов имеет место избыточное экстра- и интравагинальное отложение жира в мошонке, которое они связали с повышением температуры в мошонке, венозным

застоем и высоким расположением яичка в мошонке на фоне ожирения [63]. После выполнения скротальной липэктомии у большинства бесплодных мужчин с ожирением получены положительные результаты в виде улучшения морфологии и оплодотворяющей способности эякулята [64]. Негативное влияние ожирения на тестикулярную функцию проявляется в уменьшении уровня общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, при этом гормоны жировой ткани лептин, резистин и грелин играют наиболее важную роль [65, 66]. Возникающий при ожирении андрогенный дефицит способен привести к ИР, которая является главным метаболическим фактором, запускающим системный оксидативный стресс [66, 67]. Р.М. Mah и G.A. Wittert (2010) приводят аналогичные данные о том, что ожирение у мужчин достоверно ассоциируется с низким уровнем общего и свободного тестостерона крови, что, в свою очередь, повышает риск развития как ИР, так и СД-2 [68] (рис. 1).



Рис. 1. Взаимосвязь ожирения и других компонентов МС в патогенезе мужского бесплодия (адаптировано из [15, 20, 63, 64])

### Инсулинорезистентность и мужское бесплодие

ИР — это неспособность клеток адекватно утилизировать глюкозу несмотря на нормальный ее уровень в крови, что позволяет говорить о том, что ИР — это комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения и/или андрогенного дефицита и направленных на восстановление энергетического обмена всех клеток организма, включая сперматозоиды [21, 69, 70]. При снижении уровня андрогенов на фоне ожирения резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению ИР [70]. Другой причиной нарушений утилизации глюкозы при ИР является жировое перерождение печени и мышечной ткани — основных зон метаболизма глюкозы в организме, которое в своем патогенезе также тесно связано с андрогенным дефицитом [71]. Так как ИР направлена на поддержание эффективности углеводного обмена и обеспечение адекватной митогенной актив-

ности в условиях недостатка эндокринного активатора деления клеток (тестостерона), то при этом отмечается нарушение дифференцировки андрогензависимых клеток репродуктивной системы мужчины, морфологически проявляющееся атрофией данных клеток [69–71]. Дополнительно к этому ИР ведет к повышению системной симпатической активности через нарушение метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что сопровождается формированием автономной симпатической нейропатии [72–75]. По данным N.O. Palmer et al. (2012), маложирная диета и физические упражнения улучшают показатели подвижности и морфологии сперматозоидов у мужчин с бесплодием и ожирением, а также уменьшают выраженность ОСС и повреждения ДНК хромосом сперматозоидов, что достоверно коррелирует с уровнями гликемии, инсулина и холестерина крови [74]. M. Sankhla et al. (2012) при обследовании 120 мужчин в возрасте 17–26 лет с ожирением и бесплодием выявили достоверное повышение уровня малонового диальдегида (маркера системного окислительного стресса) при увеличении ИМТ, а также достоверные корреляции между уровнями малонового диальдегида и адипонектина у бесплодных мужчин с ожирением [75]. S. La Vignera et al. (2012) среди механизмов нарушения фертильности у больных СД-2 называют характерное для этой группы пациентов гистологическое поражение придатков яичек, которое способно привести к нарушениям транспорта сперматозоидов, а также урогенитальную нейропатию на фоне окислительного стресса и дефицита оксида азота (NO), ведущую к повреждению ядерной и митохондриальной ДНК сперматозоидов и их повышенной иммобилизации [76]. Все это ассоциируется с анатомо-функциональными дефектами клеток Лейдига и Сертоли, ведущими к нарушениям сперматогенеза и/или стероидогенеза у мужчин [77]. Как возможный механизм нарушения сперматогенеза при расстройствах углеводного обмена называется также аутоиммунное локальное воспаление яичка и придатков, которое индуцируется цитокинами на фоне ИР и андрогенного дефицита [78]. Аналогичные данные можно найти и в работах отечественных авторов последних лет [79, 80]. Таким образом, индуцируемая на фоне ИР автономная нейропатия мочевого тракта является ранней (доклинической) причиной не только ОСС, но и других патофизиологических механизмов, приводящих к снижению репродуктивной функции мужчины (в частности, эректильной дисфункции и нарушений эякуляции) [74–80] (рис. 2).

В современной андрологической практике ИР как распространенная причина ОСС выявляется редко, поэтому на фоне персистенции последнего даже при антиоксидантной коррекции бесплодие прогрессирует, нередко переходя из фармакологически курабельного на ранних

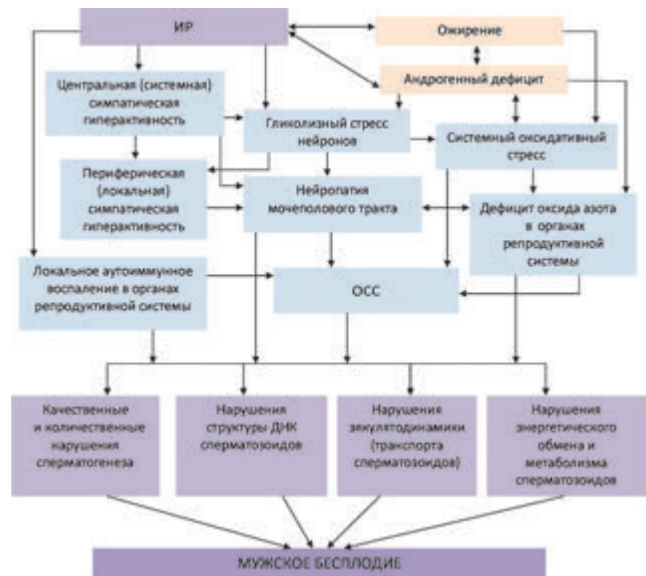


Рис. 2. Взаимосвязь ИР и других компонентов МС в патогенезе мужского бесплодия (адаптировано из [74–80])

стадиях ИР в резистентное или даже фармакологически неизлечимое на ее поздних стадиях, предшествующих развитию клинически манифестированного СД-2 [81–83]. ИР – недостаточно знакомый российским урологам и андрологам метаболический феномен и причина ОСС, но это просто выявляемая и хорошо поддающаяся лечению причина мужского бесплодия, ассоциированного с ОСС, клинический опыт фармакологической коррекции которой с использованием препаратов инсулиновых сенситайзеров группы бигуанидов уже накоплен и представлен в литературе [81–83].

### Заключение

Наблюдающийся в последние годы катастрофический рост репродуктивных нарушений у мужчин является отражением общей коморбидной отягощенности мужской популяции, среди факторов которой МС играет сегодня первостепенное значение. Современные литературные данные убедительно показывают, что наличие любых компонентов МС у инфертильного мужчины молодого или среднего возраста при отсутствии урологических причин патозооспермии не является поводом для постановки диагноза идиопатического бесплодия и дальнейшего симптоматического эмпирического лечения. С точки зрения междисциплинарного подхода такое бесплодие рассматривается как гормонально-метаболическое, а значит фармакологически курабельное и подлежащее комплексной диагностике и патогенетической терапии, которая улучшает показатели плодовитости, достаточные либо для естественного зачатия, либо для подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. Сегодня совершенно очевидно, что комплексная диагностика и патогенетическая терапия мужского бесплодия возможны только при работе в команде специалистов,

и это жесткие требования XXI века — века патогенетической и профилактической медицины и междисциплинарных взаимодействий. Поэтому современный уролог из хирурга должен превращаться в клинициста и активно

взаимодействовать со смежными специалистами (прежде всего, эндокринологами). В противном случае потери репродуктивного потенциала мужской популяции очень скоро могут достичь своей «точки невозврата»...

## ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов В.А., Ушакова И.В., Спориш Е.А. и др. Роль гиперпродукции активных форм кислорода в мужском бесплодии и возможности антиоксидантной терапии (обзор литературы). *Consilium Medicum* 2012;7:51–5.
2. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов. *Пробл репродукции* 2008;6:67–73.
3. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология* 2009;2:51–6.
4. Fujii J., Tsunoda S. Redox regulation of fertilisation and the spermatogenic process. *Asian J Androl* 2011;13(3):420–3.
5. Sheriff D.S., Ali E.F. Perspective on plasma membrane cholesterol efflux and spermatozoa function. *J Hum Reprod Sci* 2010;3(2):68–75.
6. Villegas J., Schulz M., Soto L. et al. Influence of reactive oxygen species produced by activated leukocytes at the level of apoptosis in mature human spermatozoa. *Fertil Steril* 2005;83(3):808–10.
7. Zorn B., Vidmar G., Meden-Vrtovec H. Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after conventional *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl* 2003;26:279–85.
8. Koppers A.J., Mitchell L.A., Wang P. et al. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathway involvement in a truncated apoptotic cascade associated with motility loss and oxidative DNA damage in human spermatozoa. *Biochem J* 2011;436(3):687–98.
9. Kemal Duru N., Morshedi M., Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril* 2000;74(6):1200–7.
10. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility — a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14(3):243–58.
11. Garrido N., Meseguer M., Alvarez J. et al. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 3):1059–66.
12. Henkel R., Kierspel E., Stalf T. et al. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. *Fertil Steril* 2005;83(3):635–42.
13. Sarkar O., Bahrainwala J., Chandrasekaran S. et al. Impact of inflammation on male fertility. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011;3:89–95.
14. Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol* 2011;27(1):58–64.
15. Perez-Crespo M., Pintado B., Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice. *Mol Reprod Dev* 2008;75(1):40–7.
16. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5<sup>th</sup> ed., 2010; pp. 142–6.
17. Аляев Ю.Г., Алленов С.Н., Кулакова Е.В. и др. Стресс и infertility: психологические аспекты бесплодия. Материалы IV Конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 198–9.
18. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов. Материалы IV Конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 209.
19. Макрушин Г.А., Кузнецова Н.Н., Шакин М.В. и др. Зависимость фертильных свойств эякулята от уровня лейкоспермии. Материалы VI Конгресса «Мужское здоровье». М., 2010. С. 205–6.
20. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):e157–80.
21. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393–403.
22. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 2002;288(14):1723–7.
23. Geiss L.S., Pan L., Cadwell B. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. *Am J Prev Med* 2006;30(5):371–7.
24. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(3):226–34.
25. Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L. et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3403–10.
26. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl D):D3–5.
27. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5–6):231–7.
28. Dohle G.R., Diemer T., Giwercman A. et al. Male Infertility Guideline. EAU, 2012. 68 p.
29. Тюзиков И.А., Бажина О.В. Некоторые аспекты эндокринного бесплодия у мужчин. Заочные электронные конференции ПАЕ. URL: <http://article\4728> (дата обращения 13.10. 2010).
30. Тюзиков И.А. К вопросу о нарушении сперматогенной функции яичек. Сб. материалов Пленума Российского общества урологов. Краснодар, 2010. С. 217–8.
31. Тюзиков И.А. Скрытые нарушения метаболизма как возможная причина мужской infertility. Актуальные вопросы урологии и андрологии: Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры урологии и андрологии СПбМАПО. СПб., 2011. С. 227–30.
32. Тюзиков И.А. Возможности метаболической терапии бесплодия у молодых мужчин с ожирением. Материалы VII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». Ростов-на-Дону, 2011. С. 288–90.
33. Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(11):2276–83.
34. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92(3):347–55.
35. Sánchez-Lara K., Morales-Graf L., Green D. et al. Cancer and obesity. *Gac Med Mex* 2010;146(5):326–31.
36. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
37. Lee M.J., Fried S.K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate

- leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(6):E1230–8.
38. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. et al. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007;156(5):595–602.
39. Svartberg J., von Möhlen D., Schirmer H. et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):65–71.
40. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(3):281–7.
41. Weinberg J.M. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006;70(9):1560–6.
42. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* 2001;122(4):497–506.
43. Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skaerven R., Baird D.D. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007;22(9):2488–93.
44. Ohwaki K., Endo F., Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia* 2009;41(2):100–4.
45. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int Urol Nephrol* 2009;41(4):777–84.
46. Stewart T.M., Liu D.Y., Garrett C. et al. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. *Hum Reprod* 2009;24(7):1561–8.
47. Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010;93(7):2222–31.
48. Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. et al. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008;90(6):2222–5.
49. Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W. et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006;27(3):450–52.
50. Fejes I., Koloszar S., Szollosi J. et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia* 2005;37(5):155–9.
51. Ali S.T., Shaikh R.N., Siddiqi A.N., Siddiqi P.Q. Semen analysis in insulin-dependent/noninsulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. *Arch Androl* 1993;30(1):47–54.
52. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553–79.
53. Gilja I., Parazajder J., Radej M. et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol* 1994;25(3):226–8.
54. el-Rufaiie O.E., Bener A., Abuzeid M.S., Ali T.A. Sexual dysfunction among type II diabetic men: a controlled study. *J Psychosom Res* 1997;43(6):605–12.
55. El-Sakka A.I. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 2003;26(6):329–34.
56. Kasturi S.S., Tannir J., Brannigan R.E. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl* 2008;29(3):251–9.
57. Тюзиков И.А., Греков Е.А. Новая метаболическая концепция патогенеза идиопатического мужского бесплодия. *Здравоохранение Таджикистана* 2011;3:392–4.
58. Тюзиков И.А. Системная метаболическая терапия мужского бесплодия, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью. *Материалы Пленума Российского общества урологов. Кисловодск, 2011. С. 415–6.*
59. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Роль коррекции метаболического статуса при репродуктивных нарушениях у мужчин. *Материалы X Всероссийского Форума с международным участием «Мужское здоровье и долголетие».* М., 2012. С. 95–6.
60. Shiraishi K., Takihara H., Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol* 2010;28(3):359–64.
61. Tsao C.W., Hsu C.Y., Chou Y.C. et al. The relationship between varicoceles and obesity in a young adult population. *Int J Androl* 2009;32(4):385–90.
62. Handel L.N., Shetty R., Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity. *J Urol* 2006;176(5):2138–40.
63. Shafik A., Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br J Urol* 1981;53(1):50–4.
64. Shafik A., Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol* 1981;53:55–61.
65. Brannigan J.D. Obesity and fertility. *S D Med* 2011;64(7):251–4.
66. Goulis D.G., Tarlatzis B.C. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(1):33–9.
67. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(6):482–7.
68. Mah P.M., Wittert G.A. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(2):180–6.
69. Бернштейн Л.М. Антидиабетический бигуанид метформин и онкологическая заболеваемость. *Сахар диабет* 2010;3:3–6.
70. Baron A.D. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 2002;16(1):92–102.
71. Srikanthan P., Karlamangla A.S. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. *Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2898–903.
72. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L. et al. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1327–33.
73. Brüning J.C., Gautam D., Burks D.J. et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000;289(5487):2122–5.
74. Palmer N.O., Bakos H.W., Owens J.A. et al. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302(7):768–80.
75. Sankhla M., Sharma T.K., Mathur K. et al. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clin Lab* 2012; 58(5–6):385–92.
76. La Vignera S., Condorelli R., Vicari E. et al. Diabetic mellitus and sperm parameters. *J Androl* 2012;33(2):145–53.
77. Yassin A.A., Saad F., Gooren L.J. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia* 2008;40(4):259–64.
78. Mallidis C., Czerwicz A., Filippi S. et al. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism. *Reproduction* 2011;142(1):63–71.
79. Тюзиков И.А. Патология мужских половых органов как маркер сахарного диабета. *Материалы Пленума Российского общества урологов. Краснодар, 2010. С. 292.*
80. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Диагностическое и прогностическое значение нейропатии в протоколе андрологического обследования. *Материалы I Конгресса урологов Сибири. Кемерово, 2012. С. 325–8.*
81. Morgante G., Tosti C., Orvieto R. et al. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(6):2150–2.
82. Тюзиков И.А. Инсулинорезистентность и мужское бесплодие: диагностика и возможности медикаментозной коррекции. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии-2011».* М., 2011. С. 148–9.
83. Тюзиков И.А. Идиопатическое мужское бесплодие: есть ли «свет в конце туннеля» современной стандартной диагностики? *Материалы Региональной научной конференции «Мужское здоровье в Сибири».* Томск, 2011. С. 100–3.