

SINDROMUL MOSH – O NOUĂ VIZIUNE A HIPOGONADISMULUI DOBÂNDIT

CZU 616.43-616.693- 616-008

Victoria GHENCIU², Iurii ARIAN^{1,2},
Ion DUMBRĂVEANU^{1,2}, Mariana CRECIUN²,
Emil CEBAN^{1,2}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul urologie, andrologie și medicină
reproductivă, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).22](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).22)

Rezumat

Hipogonadismul masculin funcțional în asociere cu obezitatea a fost definit recent ca hipogonadism secundar indus de obezitate – sindrom MOSH. Manifestările clinice sunt explicate prin două mecanisme importante: deficitul de testosteron și țesutul adipos în exces. Sinteza a 50 de articole apărute preponderent în ultimii 10 ani și extrase din bazele de date Google Scholar, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, Health Data Science cu utilizarea cuvintelor-cheie „MOSH”, „hipogonadism”, „obezitate”, „disfuncție sexual-reproductivă masculină”, „infertilitate”. Prevalența MOSH în populația generală este de 45% și corelează pozitiv cu gradul obezității. Mecanismele patogenetice multifactoriale includ lipotoxicitatea, supresia axei hipotalamo-hipofizar-gonadale, leptinorezistența, hiperestrogenemia, stresul oxidativ, statutul proinflamator, insulinorezistența și endotoxemia metabolică, apneea de somn, modificările genetice și epigenetice, cu impact major asupra sănătății sexual-reproductive masculine. Strategia de tratament include scăderea masei corporale, care poate ameliora simptomele deficitului de androgeni, îmbunătăți profilul metabolic și fertilitatea. MOSH este un subtip al hipogonadismului funcțional cu potențial reversibil odată cu pierderea substanțială în greutate.

Cuvinte-cheie: MOSH, hipogonadism, obezitate, disfuncție sexual-reproductivă masculină, infertilitate

Summary

MOSH syndrome – a new vision of secondary hypogonadism

Functional male hypogonadism in association with obesity has recently been defined as secondary obesity-induced hypogonadism – MOSH syndrome. Clinical manifestations are explained by two important mechanisms: testosterone deficiency and excess adipose tissue. Synthesis of 50 articles predominantly of the last 10 years from databases: Google Scholar, PubMed, Research Gate, Wiley Online Library, Health Data Science using keywords – „MOSH”, „hypogonadism”, „obesity”, „male sex-reproductive dysfunction”, „infertility”. The prevalence of MOSH in the general population is 45% and correlates positively with the degree of obesity. Multifactorial pathogenetic mechanisms include lipotoxicity, suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leptinresistance, hyperestrogenemia, oxidative stress, proinflammatory status, metabolic insulinoreistance and endotoxemia, sleep apnea, genetic and epigenetic changes, etc, with major impact on male sexual-reproductive health. Treatment strategy includes decrease in body mass, which can relieve the symptoms of androgen deficiency, improve metabolic profile and fertility. MOSH is a subtype of functional hypogonadism with reversible potential with substantial weight loss.

Keywords: MOSH, hypogonadism, obesity, male sexual reproductive dysfunction, infertility

Резюме

Синдром MOSH – новый взгляд на приобретённый гипогонадизм

Функциональный мужской гипогонадизм в сочетании с ожирением недавно был определен как синдром MOSH – вторичный гипогонадизм вызванный ожирением. Клинические проявления объясняются двумя важными механизмами: дефицит тестостерона и избыток жировой ткани. Синтез 50 статей преимущественно за последние 10 лет из баз данных Google Scholar, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, Health Data Science с использованием ключевых слов „MOSH», „гипогонадизм» „ожирение», „мужская половая-репродуктивная дисфункция», „бесплодие». Распространенность MOSH среди населения в целом составляет 45% и положительно коррелирует со степенью ожирения. Многофакторные патогенетические механизмы включают липотоксичность, подавление гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси, лептинорезистентность, гиперэстрогения, окислительный стресс, провоспалительные состояния, метаболические инсулинорезистентность и эндотоксемия, апноэ сна, генетические и эпигенетические изменения и т.д., которые оказывают негативное влияние на сексуальное и репродуктивное здоровье мужчин. Стратегия лечения включает уменьшение массы тела, которое может облегчить симптомы дефицита андрогенов, улучшить метаболический профиль и фертильность. MOSH является подтипом функционального гипогонадизма с обратимым в виду значительной потерей веса.

Ключевые слова: гипогонадизм, ожирение, мужская половая репродуктивная дисфункция, бесплодие

Introducere

În ultimele decenii au avut loc schimbări esențiale în viziunea referitoare la hipogonadismul masculin. Noile studii și dovezi medicale au avansat mai rapid decât clasificările și teoriile fundamentale clasice care împart hipogonadismul în primar și secundar. Mai multe studii recente sunt adresate hipogonadismului funcțional, asociat vârstei, secundar tardiv sau indus de obezitate: MOSH (Men Obesity-induced secondary Hypogonadism). Sindromul MOSH este o formă a hipogonadismului masculin secundar, caracterizat prin scăderea nivelului de testosteron (T) la bărbații obezi în absența altor cauze de hipogonadism. Manifestările clinice constau în scăderea sau lipsa libidoului, disfuncție

erectilă, scăderea performanțelor sexuale/fizice/mentale, bufeuri de căldură, dureri mamare/ginecomastie, disglucemie, dereglări de somn etc. [18].

Obezitatea a devenit o problemă de sănătate publică la nivel global pentru ambele sexe. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2022, 1 din 8 adulți este obez. Se presupune că până în 2035 această cifră se va dubla, adică fiecare al 4-lea adult va avea obezitate [46]. Obezitatea este definită ca creșterea indicelui de masă corporală (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ și este caracterizată prin acumulare exagerată și anormală a grăsimii. Este o boală cronică ce compromite calitatea vieții și sănătatea individului. Creșterea numărului de pacienți cu obezitate se datorează în mare parte mediului obezogen favorizant, potențat de emanciparea socio-tehnologică. Alimentația hipercalorică suprasaturată cu hidrocarburi, tendințele sociale crescânde de comunicare în rețelele de socializare, suprapopularea orașelor, accesibilitatea mediilor de transport și nivelul scăzut de activitate fizică sunt factorii care duc la creșterea continuă a numărului persoanelor obeze. Țesutul adipos în exces funcționează ca o glandă endocrină per se, cu producerea factorilor multipli capabili să modeleze și funcția gonadală [12]. Bărbații cu obezitate au risc crescut de a dezvolta hipogonadism, disfuncție erectilă și dereglări de spermatogeneză, respectiv infertilitate. Hipogonadismul este definit ca o condiție medicală caracterizată prin disfuncție gonadală și deficit testosteronic manifestat prin disfuncție sexuală, micșorarea testiculelor, astenie generală, ginecomastie, osteopenie, sarcopenie și scăderea calității vieții. Este frecvent asociat cu dereglări metabolice, așa ca obezitatea, insulinoresistența, sindrom metabolic, diabet zaharat ș.a. [6]. Hipogonadismul este clasificat ca primar, atunci când cauza disfuncției este de nivel testicular, și secundar, atunci când cauza este centrală, cu afectarea axei hipotalamo-hipofizar-gonadale (HHG). Hipogonadismul poate fi de geneză organică, practic ireversibil și funcțional, teoretic reversibil, acționând direct către cauză. Deficitul de testosteron la bărbați favorizează creșterea masei corporale și scăderea masei musculare, poate induce sau contribui la agravarea dereglărilor metabolice, demonstrând o relație bidirecțională de tip cerc vicios între obezitate și hipogonadism. [1]

În literatura de specialitate nu există un consens asupra mecanismelor, a clasificării, a manifestărilor clinice și metodelor de tratament al hipogonadismului dobândit asociat modificărilor metabolice.

Scopul lucrării

Revizuirea datelor din literatură, centrate pe sindromul MOSH – subtip al hipogonadismului

dobândit, pentru a oferi o imagine complexă a mecanismelor de acțiune și particularităților clinice ale hipogonadismului masculin secundar obezității asupra sănătății sexual-reproductive masculine.

Materiale și metode

Sinteza literaturii cu referire la MOSH, hipogonadism secundar, obezitate și hipogonadism, obezitate și disfuncție erectilă, obezitate și infertilitate. Au fost incluse 50 de surse extrase preponderent în ultimii 10 ani din bazele de date Google Scholar, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, Health Data Science. Au fost utilizate cuvintele-cheie „MOSH”, „hipogonadism”, „obezitate”, „disfuncție sexual-reproductivă masculină”, „infertilitate”.

Rezultate

Obezitatea reprezintă un factor de risc important cu consecințe semnificative asupra sănătății generale, cu influențe asupra tuturor organelor și sistemelor, inclusiv mintal, cognitiv, precum și sexual-reproductiv, iar în final asupra calității vieții [17, 18, 2]. Primele studii care au evaluat relația dintre IMC și profilul hormonal la bărbați datează cu începutul anilor 2000. Aceste studii au examinat profilul hormonal, dar au inclus și indicii spermogramei și influența IMC asupra infertilității masculine. Studiile ultimului deceniu au extins spectrul cercetărilor, fiind axate pe aspecte epidemiologice, fundamentale și clinice în determinarea legăturii dintre obezitate și subfertilitate/infertilitate masculină, hipogonadism sau disfuncția erectilă. Prevalența hipogonadismului la bărbații obezi este estimată aproximativ la 32,3%-64%, fiind corelată pozitiv cu gradul de obezitate [4]. Un studiu din 2023 arată o prevalență a hipogonadismului secundar de 56% la bărbații cu obezitate de gradul II (IMC 35-39,9 kg/m²) și de 61% la bărbații cu obezitate de gradul III (IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$), confirmând indirect creșterea continuă a numărului bărbaților cu obezitate și importanța problemei [22]. Excesul țesutului adipos și disfuncția acestuia la bărbați contribuie la deficitul androgenic în mare parte prin acțiunea ambilor factori asupra axei HHG [17].

Sunt puține date care arată prevalența MOSH în populația generală. Conform datelor unui studiu din 2016, efectuat pe un eșantion de 100 de pacienți cu IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$, prevalența este de 45%. La bărbații cu obezitate de gradul II (IMC = 35-39,9 kg/m²) prevalența MOSH a constituit 37%, iar la cei de gradul III (IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$) a fost atestată prevalența de 63% [9]. Un studiu-pilot din 2024, care a inclus 30 de bărbați cu vârsta medie de $35,6 \pm 8,8$ ani, greutatea de $129,4 \pm 14,0 \text{ kg}$ și IMC $42,3 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ arată o prevalență mai mare a MOSH de circa 73% [31]. Bărbații cu obezitate au risc de 2,86 ori mai mare de

a dezvolta hipogonadism secundar comparativ cu pacienții supraponderali sau cu greutate normală. Obezitatea abdominală este asociată cu creșterea graduală a riscului de MOSH, fiind de 2,64 ori mai mare la circumferința abdominală >102 cm, comparativ cu bărbații cu circumferința abdominală de 96-102 cm [4].

Deoarece sunt asocieri evidente între obezitatea masculină și hipogonadismul secundar, a fost propus ca disfuncția gonadală masculină indusă de obezitate să fie definită ca sindromul MOSH. Din punct de vedere practic, MOSH este stabilit bărbatului cu obezitate (IMC>30 kg/m²), la care au fost constatate niveluri scăzute de T confirmate repetat și niveluri ușor scăzute sau normale de hormon foliculostimulant (FSH) și hormon luteinizant (LH), cu prezența semnelor clinice de hipogonadism, în condiția excluderii altor cauze [39]. Ghidul Societății Britanice de Medicină Sexuală recomandă evaluarea nivelului de T ajeun, până la ora 11.00, în special pentru bărbatul cu vârsta mai mică de 40 ani și evaluarea repetată la interval de 4 săptămâni, în absența unor boli acute. În cazul SHBG la limita de jos sau scăzut, se va evalua T liber. Pentru diferențierea hipogonadismului primar de cel secundar se va evalua LH. În caz de niveluri scăzute de LH și FSH se va efectua testul de prolactină [23].

Sindromul MOSH prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare, fapt confirmat prin studiul din 2020, efectuat pe un eșantion de 40 de bărbați cu obezitate morbidă (IMC>40 kg/m²) supuși tratamentului bariatric. Rezultatele studiului arată că creșterea nivelului de T (efect vasorelaxant) a corelat pozitiv cu descreșterea indicelui grosimii intimei-medii a carotidei, care este un marker valid în suspiciunea de ateroscleroză subclinică și riscul de evenimente majore cardiovasculare [14]. Mecanismul de bază al acțiunii negative este explicat prin lipotoxicitate, cu efect distructiv atât asupra metabolismului glucozei, cât și asupra organelor periferice – inima, pancreasul, ficatul. Lipotoxicitatea are rol în apariția insulinorezistenței, steatozei hepatice și riscului cardiometabolic [50]. Un alt mecanism prin care obezitatea influențează dezvoltarea MOSH îl reprezintă dereglările de somn. Studiile sunt axate în mare parte pe efectul apneei de somn induse de obezitate prin afectarea axei HHG, implicând dereglarea secreției nocturne de LH și scăderea nivelului de T. Indivizii cu apnee obstructivă au somn fragmentat, frecvență crescută de trezire cu coșmaruri și hipoxie nocturnă. Nivelul scăzut de T facilitează creșterea excesului de greutate și afectează calitatea somnului, o relație de cerc vicios bidirecțională [24]. Mai mult, obezitatea este asociată cu afectarea sănătății mintale, declin cognitiv accelerat și demență [17].

Sindromul MOSH are impact negativ asupra sistemului reproductiv masculin prin mecanisme patogenetice complexe. Studiile arată o prevalență a disfuncției erectile de 10% la bărbatul fără nicio comorbiditate, comparativ cu o prevalență a disfuncției erectile de 41-85% la bărbatul cu obezitate, diabet zaharat sau hipertensiune [30]. Un studiu din 2016, efectuat pe 100 de pacienți, descrie o prevalență a disfuncției erectile la pacienți cu sindrom MOSH de 62%. Mai mult, au fost evaluate și spermogramele, arătând dereglări de fertilitate în circa 48% de cazuri și o corelație inversă a volumului ejaculatului spermatic cu IMC [9]. Și alte studii arată corelații negative dintre IMC și fertilitate cu scăderea numărului total de spermatozoizi, a concentrației sau a motilității acestora [13, 38]. Mecanismele care sunt implicate în relația dintre sindromul MOSH și dereglările reproductive sunt neelucidate complet. Sunt incriminate dereglările axei HHG și a hormonilor reproductivi, rezistența la insulină, hiperglicemie, leptinorezistența, modularea obezogenă (efectul adipokinelor, adiponectinei, leptinei, kisspeptinei, grelinei, rezistinei, chemerinei, inhibinei B), stresul oxidativ, factori proinflamatori (TNF- α , Interleukina 1 și 6 ș.a.), factori mecanici (temperatura testiculară crescută, apneea de somn), disruptori endocrini, modificările imune, genetice și epigenetice [19, 21].

Unul dintre primele mecanisme care explica incidența crescută a hipogonadismului la bărbații cu exces ponderal a fost hiperestrogenemia. Bărbații cu obezitate au niveluri crescute de aromatază produsă de țesutul adipos, modularea șuntului Testosteron-Estradiol/creșterea conversiei de androstendion și testosteron în estronă (E1) și estradiol (E2). Hiperestrogenismul scade producția de LH prin feedback negativ, afectând sinteza de T în celulele Leydig. Creșterea nivelului de estradiol este observată preponderent în obezitatea de gradul I și II. Această ipoteză a fost de multe ori contrazisă de studii care demonstau că nivelul crescut de estrogen nu are influență semnificativă asupra hipogonadismului [43].

Nivelul scăzut de testosteron favorizează expansiunea adipocitelor, depozitarea viscerală a țesutului adipos („ciclul obezo-hipogonadic”), inflamația adipocitelor și insulinorezistența. Drept rezultat crește nivelul de estrogen, leptină, citokine pro-inflamatorii și insulina, cu supresia axei HHG. În obezitatea de gradul III/morbidă nivelul de estradiol scade, în schimb, sunt prezente niveluri exagerate și paradoxale de leptină care induc efectul de leptinorezistență. Hiperleptinemia este asociată cu scăderea nivelului de T seric, creșterea nivelului de LH și FSH și dereglarea morfologiei spermatozoidilor. Concentrația de leptină este direct proporțională cu

cantitatea de țesut adipos și numărul de adipocite, ea fiind o peptidă secretată de adipocite (adiponektina) [28]. Leptina are acțiune directă asupra neuronilor kisspeptinici din hipotalamus, stimulând producția de Gonadotropin-releasing-hormon (GnRH), iar hiperleptinemia are efect inhibitor asupra neuronilor kisspeptinici, funcției testiculare și spermatogenezei [21]. Un alt mecanism patogenetic este creșterea activității lipoprotein lipazei din țesutul adipos, care favorizează creșterea nivelului de trigliceride și induce scăderea nivelului de T, care promovează statutul pro-inflamator, hipertrofia și disfuncția adipocitelor, activarea macrofagelor și creșterea nivelului de adipokine pro-inflamatorii TNF- α , IL1, IL6 cu efect de agravare a statutului inflamator sistemic (creșterea PCR) și insulinorezistenței [7]. De asemenea, insulinorezistența și statutul proinflamator au rol-cheie în mecanismul de dezvoltare a MOSH, instalându-se un cerc vicios între hipodondism și dereglările metabolice [20]. Deoarece necesitatea fiziologică de T intratesticular trebuie să fie de 25-125 ori mai mare decât nivelul acestuia din ser, sau cel puțin >70 nmol/L, pentru a permite o spermatogeneză normală, orice scădere a acestui nivel va contribui la dereglarea spermatogenezei [48]. Prin urmare, este logică afirmația conform căreia cantitatea și calitatea spermei sunt direct proporționale cu creșterea IMC. Cu cât este mai mare IMC, cu atât mai proastă va fi calitatea spermei și cu atât mai mică va fi cantitatea acesteia [38].

Homeostazia microbiotei intestinale, încă un mecanism implicat în patogenia MOSH, este esențială într-o multitudine de procese, inclusiv în funcția sexual-reproductivă. Flora intestinală este implicată în producerea multor nutrienți (acidul folic, vitamina A și K, calciu ș.a.) importanți în funcția testiculară, producția de T, maturarea și motilitatea spermei, răspunsul antiinflamator. Studiile relevă încă un mecanism patogenetic implicat în dezvoltarea MOSH, și anume, factorul endotoxemiei metabolice – explicat prin Teoria GELDING (endotoxinele microbiotei intestinale duc la declinul funcției gonadale). Teoria respectivă susține că factorul-cheie trigger pentru dezvoltarea MOSH este trecerea bacteriilor lipopolizaharide din lumenul intestinal în circulație. Microbiota testiculară este în strânsă legătură cu microbiota intestinală, ambele exercitând rol imun de protecție față de patogeni. Alimentația hipercalorică și bogată în grăsimi dereglează nu doar permeabilitatea peretelui intestinal și populația florei microbiotei intestinale, dar și a barierei mucoase, permițând pasajul endotoxinelor alterate în circulație. Aceste dereglări afectează direct sau indirect distrucția spermatozoizilor. Endotoxemia metabolică din circulație corelează cu severitatea deteriorării oxidative a ADN-

ului spermal, menținându-se și după scăderea IMC. Expunerea testiculelor la endotoxinele metabolice contribuie la activarea macrofagelor interstițiale, care la rândul lor inhibă steroidogeneza la nivelul celulelor Leydig și în consecință generează o producție scăzută de testosteron [45, 37, 34, 5].

În patogenia MOSH sunt implicați și alți factori corelați cu microbiota intestinală, incretinele: Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) și Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). Incretinele sunt stimulatori ai secreției insulinei (acțiune insulinotropă) ca răspuns la ingestia alimentară. De asemenea, aceștia modulează eliberarea glucagonului pentru a menține nivelul de glucoză în limite normale [11]. Acțiunea incretinelor nu se limitează la celulele beta insulinare pancreatice. Ele au rol reglator în diferite țesuturi. Astfel, GLP-1 are efecte benefice și asupra sistemelor cardiovascular și nervos central, iar GIP are acțiuni extrapancreatice, cu efect de modulare a adipocitelor. Receptorii pentru GLP-1 pot fi găsiți pe suprafața celulelor stem umane, care odată activate ar putea scădea nivelul consumului de glucoză. Creșterea nivelului de GLP-1 scade nivelul stresului oxidativ [10]. Receptori pentru GLP-1 au fost găsiți și în celulele Leydig cu posibil efect modulator al steroidogenezei, fiind deci ipotetic o cauză a infertilității. În studiile din 2017 și 2021 au fost depistate niveluri crescute de GIP în plasma seminală, iar receptorii pentru GIP au fost detectați în spermatozoizi, cu potențial de influență asupra fertilizării [3, 41].

În ultimii ani în literatură au apărut date relevante cu privire la implicarea irisinei în funcția reproductivă. Irisina este o adipo-miokină produsă de către mușchii striati ca rezultat al efortului fizic [8]. Irisina pare că joacă un rol important în procesele metabolice, inclusiv în favorizarea trecerii din țesut adipos alb în țesut adipos brun, precum și efect antiinflamator, fiind implicată în metabolismul glucozei prin activarea transportorului de glucoză 4, cu efecte de îmbunătățire a sensibilității la insulină și inhibiția gluconeogenezei. Studiul lui Yardimci et al. a arătat că infuziile cu irisină au îmbunătățit comportamentul sexual, motilitatea și morfologia spermatozoizilor, dar fără schimbări la nivel de FSH, LH sau T [49]. Într-un studiu mai recent, Raee et al. a arătat că la pacienții obezi se atestă o reducere semnificativă a lungimii telomerului spermal, care este corelată negativ cu indicele de fragmentare a ADN spermal. Mai mult, și expresia nivelurilor de ARNm-legate-de-autofagie a fost modificată, sugerând că obezitatea poate scădea calitatea spermei [36].

Încă un studiu arată date îngrijorătoare cu privire la impactul obezității și MOSH asupra transcriptomului spermal (întregul set de molecule

de ARN prezente în spermatozoid – mRNAs, lncRNAs, miRNAs, piRNAs, tsRNAs). Obezitatea poate modifica expresia acestor ARN în spermatozoizi și în plasma seminală, impactând potențialul fertil al bărbatului [12]. Mai mult, apar tot mai multe date despre corelația negativă dintre obezitatea masculină și rata de nou-născuți atât prin concepție naturală, cât și datorită tehnologiilor asistate de reproducere [40].

Este sindromul MOSH tratabil? Considerat cea mai manifestă endocrinopatie indusă de obezitate exprimată prin disfuncție gonadală tranzitorie, sindromul MOSH are o probabilitate destul de mare de ameliorare odată cu scăderea excesului de greutate [42]. Opțiunile de management al sindromului MOSH includ scăderea greutății și creșterea nivelului de T.

Reducerea IMC este crucială și reprezintă prima linie atât în managementul MOSH, cât și al bărbaților cu obezitate și disfuncție erectilă [35]. Aceasta poate fi obținută prin optimizarea stilului de viață, tratament farmacologic sau chirurgie bariatrică. Efectele programelor dietetice sunt mai evidente la bărbații tineri, iar exercițiile fizice s-au dovedit a fi mai eficiente la populația în vârstă [16]. Un studiu prospectiv din 2023 a evaluat impactul scăderii greutății în corelație cu timpul de menținere a greutății normale după slăbire. Scăderea în greutate a fost obținută prin schimbarea regimului alimentar timp de 12 săptămâni, urmată de 40 de săptămâni de menținere a greutății normale. Au fost evaluate nivelurile de T și chestionarele IIEF (indicele internațional al funcției erectile) la 32 de bărbați cu supraponderă și 86 de bărbați cu obezitate. S-a constatat creșterea T total și liber și ameliorarea IIFE atât în perioada de slăbire, cât și în perioada de menținere a greutății. Terapia dietetică cu nivel scăzut în calorii, nivel crescut de proteine, sub supravegherea individuală a specialistului dietolog, împreună cu efortul fizic, poate induce schimbări pozitive în profilul hormonal și compoziția corpului prin creșterea nivelului de T, scăderea nivelului de estradiol și scăderea masei grăsoase. Implementarea unui tipar alimentar, caracterizat prin limitarea meselor nesănătoase și deserturi, consum crescut de legume verzi, ar putea ajuta în prevenirea apariției MOSH [25]. Unul dintre programele dietetice discutate, cu efect semnificativ pozitiv în scăderea IMC, este dieta ketogenă, care poate inversa MOSH prin restabilirea funcției axei HHG și a nivelului de T, ameliorarea funcției sexuale și impact pozitiv asupra spermatogenezei [26]. Iar efortul fizic și exercițiile aerobice pot crește LH și producția de T, cu efecte antiinflamatorii asupra hipotalamusului și testiculelor, care în consecință poate reabilita funcția erectilă la pacienții cu MOSH [32].

Tratamentul farmacologic al obezității la pacienții cu MOSH este un subiect deschis pentru discuții [33]. Sunt utilizate medicamente mai vechi,

precum orlistatul, și cele introduse pe parcursul anilor, combinația fentermină-topiramat, sibutramină, metformină, cât și cele mai noi, cum ar fi agoniștii receptorilor GLP-1: exenatida, liraglutid, dulaglutid, semaglutid și combinația acestora cu amilină și analogul dual pentru GLP-1 și GIP: tirzeparatida. Acestea din urmă au arătat rezultate semnificative în scăderea IMC. Utilizarea orlistat este sugerată de unele studii ca fiind un remediu cu efecte pozitive prin scăderea semnificativă a nivelului de leptină, creșterea nivelului de adiponektină, îmbunătățirea parametrilor spermal, scăderea fragmentării ADN-lui spermal, creșterea nivelului de hormoni steroideogenetici și scăderea stresului oxidativ epididimal [44]. Utilizarea combinației fentermină-topiramat, sibutraminei sau metforminei în ultimul deceniu a fost minimală din cauza reacțiilor adverse multiple, eficacității reduse în scăderea IMC și apariția noilor clase de medicamente așa ca agoniștii receptorilor de GLP-1 cu eficacitate net superioară în micșorarea IMC. Un studiu comparativ între lotul MOSH tratat cu liraglutidă și altul cu T a demonstrat în ambele grupe creșterea semnificativă a nivelului de T care a dus la îmbunătățirea funcției sexuale. În lotul cu liraglutid au crescut LH și FSH, iar greutatea pierdută a fost mai mare comparativ cu lotul tratat cu T. Tratamentul cu liraglutid a fost superior terapiei cu T după eșecul scăderii greutății cu optimizarea stilului de viață [27]. Iar alt studiu cu liraglutid a arătat eficacitate atât asupra funcției sexuale, cât și a statutului reproductiv prin creșterea nivelului de T și ameliorarea calității spermei [29]. Deși efectele GLP-1 sunt tot mai mult studiate, rămâne ambiguă tema repercursiunilor pe termen lung a acestei categorii de medicamente. Este imperativ pentru viitor de a documenta și a analiza aspectele ce privesc rata gravidităților obținute și a nou-născuților la pacienții tratați cu GLP-1 [46].

Efecte benefice cu revenirea la statutul de eugonadism au fost demonstrate și de managementul chirurgical bariatric efectuat la pacienții cu MOSH și obezitate morbidă. Pierderea în greutate este asociată cu scăderea estradiolului și creșterea gonadotropinelor. Gradul de pierdere în greutate corporală corelează pozitiv cu creșterea nivelului de T total și liber. Normalizarea hormonilor sexuali indusă de pierderea în greutate este un posibil mecanism care contribuie la efectele benefice ale intervenției chirurgicale în obezitatea morbidă [15].

Alte opțiuni de management în tratamentul MOSH sunt tratamentul de substituție cu T, fie injectabil, transdermic, oral sau nazal. Tratamentul cu T rămâne un subiect controversat, cu multe întrebări și dezbateri, cu privire la efectul pozitiv și negativ sau riscant al T. Scăderea în greutate pe acest fundal este minimă și temporară, fiind necesar tratament

îndelungat. Efectele negative asupra fertilității prin supresia spermatogenezei și atrofia testiculară sunt un subiect de decizie pentru bărbatul tânăr care dorește prezervarea fertilității. Iar creșterea riscului cardiovascular impune limite când beneficiul clinic nu este pe deplin susținut [18]. Tratamentul de substituție cu T nu trebuie prescris în mod uzual bărbaților cu MOSH, ci doar la confirmarea beneficiului clinic [16]. Anti-estrogenii, inhibitorii de aromatază sau modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici încă rămân pe lista de discuții, având în vedere efectele pe termen lung asupra funcției sexuale și densității mineral-osoase.

Concluzii

1. Diagnosticul de sindrom MOSH poate fi stabilit când pacientul întrunește 5 criterii (O + 4H): Bărbat cu IMC > 30 kg/m²; Hipogonadism clinic – scăderea sau lipsa libidoului, disfuncție erectilă, scăderea sau înrăutățirea performanțelor sexuale/fizice/mentale, bufeuri de caldura, osteopenie, dureri mamare/ginecomastie, disglucemie, dereglări de somn, anemie inexplicabilă; Hipogonadism biochimic – nivelul scăzut de testosteron total evaluat dimineața, confirmat repetat, sau testosteron liber scăzut în prezența SHBG scăzut comparativ cu limitele pentru bărbatul tânăr sănătos; Hipogonadism secundar – niveluri scăzute sau normale de FSH și/sau LH; Hipogonadism funcțional – excluse alte cauze de hipogonadism.

2. Patogenia și mecanismele MOSH sunt complexe și multifactoriale, fapt care subliniază necesitatea diagnosticului oportun și evaluarea complexă a pacientului cu MOSH.

3. Disfuncția gonadală asociată obezității este printre cele mai frecvente comorbidități la pacienții cu obezitate severă și ar trebui exclusă în mod obișnuit în timpul examinării inițiale de diagnostic.

4. Scăderea greutateii în MOSH este prima și cea mai importantă etapă de tratament cu impact pozitiv asupra hormonilor sexuali, sănătății sexuale și reproductive.

5. Noile clase de medicamente utilizate în tratamentul obezității ar putea oferi noi oportunități în managementul pacientului cu MOSH, aducând beneficii majore în îmbunătățirea calității vieții acestuia și impact semnificativ asupra sănătății sexual-reproductive a bărbatului.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Bibliografie

1. AHIMA, R.S., DIAS, J.P. Connecting Obesity and Reproductive Disorders. In: *Ahima, R.S. (eds) Metabolic Syndrome*. Springer, Cham. 2023. pp. 659-674. DOI: 10.1007/978-3-031-40116-9_54
2. AMERATUNGA, D., GEBEH A., AMOAKO, A. Obesity and male infertility. In: *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2023, nr. 90. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102393>
3. ANTINOZZI, C., LISTA, M., CAPONECCHIA, L., et al. Exploratory analysis in the differences in blood serum and seminal plasma of adipose-tissue related peptides in obese and non-obese men and their correlations with semen parameters. In: *Front. Endocrinol.* 2021, nr. 12, pp. 681939. DOI:10.3389/fendo.2021.681939
4. ARMENI, E. Male hypogonadism in overweight and obesity. In: *Metabolism and Target Organ Damage*. 2023, nr. 3(2):9. DOI: 10.20517/mtod.2023.05
5. BARBER, T., VALSAMAKIS, G., MASTORAKOS, G., et al. Dietary influences on the microbiota-gut-brain axis. In: *Int J Mol Sci* 2021, nr. 22:3502. DOI: 10.3390/ijms22073502
6. BASARIA, S. Male hypogonadism. In: *Lancet*. 2014; nr. 5; pp. 1250-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61126-5
7. BIANCHI, V. The anti-inflammatory effects of testosterone. In: *J Endocr Soc.* 2018, nr.3, pp. 91-107. DOI: 10.1210/js.2018-00186
8. BOSTRÖM, P., WU, J., JEDRYCHOWSKI, M. et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. In: *Nature*. 2012, nr. 481(7382), pp. 463-8. DOI: 10.1038/nature10777
9. CALDERÓN, B., GÓMEZ-MARTIN, J., VEGA-PIÑERO, B., et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. In: *Andrology*. 2016, nr. 4(1), pp. 62-7. DOI: 10.1111/andr.12135
10. CALTABIANO, R., CONDORELLI, D., PANZA, S., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. In: *Andrology*. 2020, nr. 8(6), pp. 1935-1945. DOI:10.1111/andr.12871
11. CAMPBELL, J., DRUCKER, D. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. In: *Cell Metab.* 2013, nr. 17(6), pp. 819-837. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.008
12. CANNARELLA et al, Obesity and male fertility disorders. In: *Molecular Aspects of Medicine*. 2024, nr. 97:101273. DOI: 10.1016/j.mam.2024. 101273
13. CHAUDHURI, G., DAS, A., KESH, S. et al. Obesity and male infertility: multifaceted reproductive disruption. In: *Middle East Fertil Soc J.* 2022, nr. 27, 8. DOI: 10.1186/s43043-022-00099-2
14. COBETA, P., OSORIO, A., CUADRADO-AYUSO, M. et al. Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass Decrease the Carotid Intima-Media Thickness in Obese Men: Association with Weight Loss, Cardiovascular Risk Factors, and Circulating Testosterone. In: *Obes Surg.* 2020, nr. 30(3):851-859. DOI: 10.1007/s11695-020-04405-7
15. CORONA, G., RASTRELLI, G., MONAMI, M. et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. In: *European J. of Endocrinology*. 2013, nr. 168(6), pp. 829-843. DOI: 10.1530/EJE-12-0955

16. CORONA, G., RASTRELLI, G., SPARANO, C., VIGNOZZI, L., SFORZA, A., MAGGI, M. Advances in the treatment of functional male hypogonadism. In: *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2024, nr. 19(2), pp. 163–177. DOI: 10.1080/17446651.2023.2296022
17. DENG, Y., LI, Y., HUANG, S. et al. Association of life course adiposity with risk of incident dementia: A prospective cohort study of 322,336 participants. In: *Mol. Psychiatry*. 2022, nr. 27(8), pp. 3385–3395. DOI: 10.1038/s41380-022-01604-9
18. FERNANDEZ, C., CHACKO, E., PAPPACHAN, J. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. In: *Eur Endocrinol*. 2019, nr. 15(2), pp. 83-90. DOI: 10.17925/EE.2019.15.2.83
19. GAGGI, G., BARBAGALLO, F., DETONI, L., BUCCI, I. Editorial: Endocrine disruptors: mechanism of action and implications for human health. In: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024, nr. 12. DOI: 10.3389/fcell.2024.1378345
20. GEORGE, B., JHANCY, M., DUBE, R. et al. The Molecular Basis of Male Infertility in Obesity: A Literature Review. In: *Int. J. Mol. Sci*. 2024, nr. 25:179. DOI: 10.3390/ijms25010179
21. GHADERPOUR, S., GHIASI, R., HEYDARI, H. et al. The relation between obesity, kisspeptin, leptin, and male fertility. In: *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021, nr. 43(2), pp. 235-247. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0058
22. GURAYAH, A., MASON, M., MASTERSON, J. et al. U-shaped association between prevalence of secondary hypogonadism and body mass index: a retrospective analysis of men with testosterone deficiency. In: *Int J Impot Res*. 2023, nr. 35, pp. 374-7. DOI: 10.1038/s41443-023-00533-z
23. HACKETT, G., KIRBY, M., EDWARDS, D. et al. British society for sexual medicine guidelines on adult testosterone deficiency, with statements for UK practice. In: *J Sex Med*. 2017, nr. 14, pp. 1504–23. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.10.067
24. HAMMOUD, A., CARRELL, D., GIBSON, M., et al. Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. In: *Asian Journal of Andrology*. 2012, nr. 14, pp. 77–81. DOI: 10.1038/aja.2011.64
25. HU, T., CHEN, Y., LIN, P., et al. Testosterone-associated dietary pattern predicts low testosterone levels and hypogonadism. In: *Nutrients*. 2018, nr. 10((11)), pp. E1786. DOI: 10.3390/nu10111786
26. IZZO, G., IULIANO, C., MOLETTIERI, P., et al. Male obesity secondary hypogonadism: effectiveness of ketogenic diet on testicular function. In: *Explor Foods Foodomics*. 2023, nr. 1, pp. 178–91. DOI:10.37349/eff.2023.00014
27. JENSTERLE, M., PODBREGAR, A., GORICAR, K., et al. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. In: *Endocrine Connections*. 2019, nr. 8(3), pp. 195-202. DOI: 10.1210/js.2019-SUN-221
28. KAWWASS, J., SUMMER, R., KALLEN, C. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: A critical review. In: *Mol. Hum. Reprod*. 2015, nr. 1, pp. 617–632. DOI: 10.1093/molehr/gav025
29. LA VIGNERA, S., CONDORELLI, R., CALOGERO, A., et al. Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2023, nr. 12(2), pp. 672. DOI: 10.3390/jcm12020672
30. LIU, Y., HU, X., XIONG, M., et al. Association of BMI with erectile dysfunction: A cross-sectional study of men from an andrology clinic. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, nr. 14, pp. 1135024. DOI: 10.3389/fendo.2023.1135024
31. MINUZZI, R., PETRY, C., SANTOS, F., et al. The Role of Hypogonadism in the Body Composition of Obese Men in the Preoperative Period of Bariatric Surgery. In: *Endocrine Practice*. 2024. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.04.005
32. MORELLI, A., FILIPPI, S., COMEGLIO, P., et al. Physical activity counteracts metabolic syndrome-induced hypogonadotropic hypogonadism and erectile dysfunction in the rabbit. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019, nr. 316, pp. E519–E535. DOI: 10.1152/ajpendo.00377.2018
33. PAVLI, P., TRIANTAFYLIDOU, O., KAPANTAIS, E., et al. Infertility Improvement after Medical Weight Loss in Women and Men: A Review of the Literature. In: *Int. Journal of Molecular Sciences*. 2024, nr. 25(3), pp. 1909. DOI: 10.3390/ijms25031909
34. PEARCE, K., HILL, A., TREMELLEN, K. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity. In: *Basic Clin Androl* 2019, nr. 29(6). DOI: 10.1186/s12610-019-0087-5
35. PIZZOL, D., SMITH, L., FONTANA, L., et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. In: *Rev Endocr Metab Disord*. 2020, nr. 21(4), pp. 657-666. DOI: 10.1007/s11154-020-09541-0
36. RAE, P., SHARMS MOFARAHE, Z., NAZARIAN, H., et al. Male obesity is associated with sperm telomere shortening and aberrant mRNA expression of autophagy-related genes. In: *Basic Clin Androl*, 2023, nr. 33(1), pp. 13. DOI: 10.1186/s12610-023-00188-w
37. SANTACROCE, L., IMBIMBO, C., BALLINI, A., et al. Testicular immunity and its connection with the microbiota. physiological and clinical implications in the light of personalized medicine. In: *J Pers Med*. 2022, nr. 12, pp. 1335. DOI: 10.3390/jpm12081335.
38. SANTI, D., LOTTI, F., SPARANO, C., RASTRELLI, G., et al, Does an increase in adipose tissue ‘weight’ affect male fertility? A systematic review and meta-analysis based on semen analysis performed using the WHO 2010 criteria. In: *Andrology*. 2024, nr. 12(1), pp. 123-136. DOI: 10.1111/andr.13460
39. SCHULZE, M. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. In: *Diabetologia*. 2019, nr. 62, pp. 558-66. DOI: 10.1007/s00125-018-4787-8.
40. SERVICE, C., PURI, D., AL AZZAWI, S., et al. The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. In: *Fertility and Sterility*. 2023, nr. 120(6), pp. 1098-1111. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.10.017
41. SHIMIZU, T., SATO, T., TSUKIYAMA, K., et al. Food intake affects sperm-egg fusion through the GIP/PSG17 Axis in mice. In: *Endocrinology*. 2017, nr. 158(7), pp. 2134-2144. DOI: 10.1210/en.2016-1861
42. STANDFORD, F., TAUQUEER, Z., KYLE, T. Media and its influence on obesity. In: *Curr Obes Rep*. 2018, nr. 7, pp. 186-92. Disponibil: DOI:10.1007/s13679-018-0304-0

43. STARKA, L., HILL, M., POSPIŠILOVÁ, H., DUŠKOVÁ, M. Estradiol, obesity and hypogonadism. In: *Physiol Res*. 2020, nr. 69(2), pp. S273-S278. DOI: 10.33549/physiolres.934510
44. SULEIMAN, J., NNA, V., OTHMAN, Z., et al. Orlistat attenuates obesity-induced decline in steroidogenesis and spermatogenesis by up-regulating steroidogenic genes. In: *Andrology*. 2020, nr. 8, pp. 1471-1485. DOI: 10.1111/andr.12824
45. TREMELLEN, K. Gut endotoxin leading to a decline in gonadal function (GELDING) - a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men. In: *Basic Clin Androl*. 2016, nr. 26:7. DOI: 10.1186/s12610-016-0034-7
46. VARNUM, A., POZZI, E., DEEBEL, N., et al. Impact of GLP-1 Agonists on Male Reproductive Health — A Narrative Review. In: *Medicina*. 2024, nr. 60(1), pp. 50. DOI: 10.3390/medicina60010050.
47. WHO: World Health Organisation. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Website.
48. WITHERSPOON, L., FLANNIGAN, R. It puts the T's in fertility: testosterone and spermatogenesis. In: *Int J Impot Res*. 2022, nr. 34, pp. 669–672. DOI: 10.1038/s41443-022-00531-1
49. YARDIMCI, A., ULKER, N., BULMUS, O., et al. Irisin improves high-fat diet-induced sexual dysfunction in obese male rats. In: *Neuroendocrinology*. 2022, nr. 112(11), pp. 1087-110. DOI: 10.1159/000523689
50. YAZICI, D., SEZER, H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. In: *Adv Exp Med Biol*. 2017, nr. 960, pp. 277-304. DOI:10.1007/978-3-319-48382-5_12

Victoria Ghenciu, studentă doctorandă,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069240660,
e-mail: ghenciu victoria ion@gmail.com