



## **Obezite ve Hipogonadizm İlişkisi**

### **The Relationship Between Obesity and Hypogonadism**

Gülfidan Coşkun<sup>1</sup> , Sait Polat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

#### **ABSTRACT**

Obesity is a health problem characterized by excessive fat accumulation in the body, and its prevalence is rapidly increasing worldwide. The COVID-19 pandemic, movement restrictions, difficulties in accessing medical care, and psychological effects have contributed to the rise in obesity rates. Obesity leads to hormonal imbalances, causing various health problems, particularly hypogonadism in men. The expansion of fat tissue due to obesity directly and indirectly affects testosterone levels, triggering hypogonadism. Fat tissue alters hormone levels through the enzyme aromatase, which converts testosterone into estrogen, and adipokines such as leptin and adiponectin also influence this process. Additionally, low-grade inflammation and oxidative stress associated with obesity impair testosterone production, affecting reproductive functions. Obesity-induced hypogonadism leads to health problems such as muscle and bone loss, along with metabolic and psychological dysfunctions. The effect of obesity on testosterone levels also alters lipid metabolism and body composition, which can further increase fat accumulation. Obesity causes androgen deficiency in men through both direct and indirect pathways, creating physical and psychological health issues.

**Keywords:** Obesity, hypogonadism, oxidative stress, inflammation, adipokines, testosterone

#### **ÖZET**

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimiyle karakterize bir sağlık sorunu olup, dünya genelinde prevalansı hızla artmaktadır. COVID-19 pandemisi, hareket kısıtlamaları, tıbbi bakıma erişim zorlukları ve psikolojik etkiler obezite oranlarının yükselmesine katkı sağlamıştır. Obezite, vücutta hormonal dengesizliklere yol açarak çeşitli sağlık sorunlarına, özellikle erkeklerde hipogonadizme neden olabilir. Obeziteye bağlı yağ dokusu genişlemesi, testosteron seviyelerini doğrudan ve dolaylı yollarla etkileyerek hipogonadizmi tetikler. Yağ dokusunun, testosteronu östrojenlere dönüştüren aromataz enzimi aracılığıyla hormon seviyelerini değiştirdiği ve leptin, adiponektin gibi adipokinlerin de bu sürece etkisi olduğu görülmektedir. Ayrıca, obeziteyle ilişkili düşük dereceli enflamasyon ve oksidatif stres de testosteron üretimini bozarak üreme fonksiyonlarını etkiler. Obezite kaynaklı hipogonadizm, metabolik ve psikolojik fonksiyon bozukluklarıyla birlikte kas ve kemik kaybı gibi sağlık problemlerine yol açar. Obezitenin, testosteron seviyeleri üzerindeki etkisi, lipid metabolizmasını ve vücut kompozisyonunu da değiştirir, bu da yağ birikiminin daha da artmasına yol açabilir. Obezite, erkeklerde hem doğrudan hem de dolaylı yollarla androjen eksikliğine neden olarak, hem fiziksel hem de psikolojik sağlık sorunları yaratmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, hipogonadizm, oksidatif stress, enflamasyon, adipokinler, testosteron

#### **Giriş**

Vücutta yağ kütlesinin aşırı artışıyla karakterize önemli bir sağlık sorunu olan obezitenin, dünya çapındaki prevalansı 1990'dan bu yana iki katından fazla artmıştır. Özellikle 2020-2022 yılları arasında COVID-19 pandemisi dönemindeki hareket kısıtlamalarının, tıbbi bakıma erişimin zorluğunun, kontrolsüz diyetin ve psikolojik sorunların obezite oranındaki artışa katkısı büyüktür<sup>1</sup>. Vücut kitle indeksi (BMI), obezite sınıflandırması için yaygın olarak kullanılan bir parametredir. BMI'si 25 kg/m<sup>2</sup> veya üzeri olan yetişkinler fazla kilolu, 30 kg/m<sup>2</sup> veya üzeri olan yetişkinler ise obez olarak kabul edilir. Günümüzde yetişkinlerin yaklaşık %13'ü obezdir ve önümüzdeki yıllarda da bu rakamın hızla artarak, 2025 yılına kadar her beş yetişkinden birinin obez olacağı tahmin edilmektedir<sup>2,3</sup>.

Obezite yalnızca fiziksel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda metabolik ve endokrin fonksiyonlar üzerinde de olumsuz etkilere yol açmaktadır. Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, felç, bazı kanser türleri, tip 2



diyabet, safra kesesi hastalığı, dislipidemi, osteoartrit ve gut ve uyku apnesi de dahil olmak üzere akciğer hastalıkları gibi birçok bulaşıcı olmayan hastalığın temel risk faktörlerinden biridir. Özellikle erkeklerde hipotalamik-hipofiz-testiküler (HPT) aksın bozulmasıyla karakterize sekonder hipogonadizmin ana nedenlerinden biridir. Sekonder hipogonadizm, testosteron üretiminin azalmasına ve dolayısıyla erkeklerdeki üreme sağlığının bozulmasına neden olan bir durumdur. Obez erkeklerde hipogonadizm prevalansı, normal kilolu erkeklerden oldukça yüksektir. Öyle ki subfertilite ve infertilitenin yaklaşık %20'si doğrudan aşırı kilo ve obeziteyle ilişkilendirilebilir. Normal kilolu yetişkin erkeklerde hipogonadizm prevalansı %32 civarındayken, ciddi obezitesi olan (BMI > 40 kg/m) kişilerin yaklaşık %75'inde hipogonadizm görülmektedir<sup>4,5</sup>. Diğer taraftan, hipogonadizm yağ birikimine, anormal yağ dokusu genişlemesi de testosteron üretimini bozarak bu çift yönlü ilişkiyi kısır bir döngüye sokmaktadır.

## Yağ Dokunun Androjenler Üzerinde Doğrudan Etkisi

Testosteron, moleküler düzeyde geniş işlevler sergileyen, vücut kompozisyonunu düzenleyen ve kas kütlesi, kemik yoğunluğu gibi metabolik süreçlerde önemli rol oynayan bir hormondur. Yağda çözünen bir molekül olduğundan, obezitede bu hormonun yağ depolarında tutulması, dolaşımda testosteron seviyesinin azalmasının ana nedenidir<sup>6</sup>. Obez erkeklerin subkutan yağ dokularındaki yağ hücrelerinin, zayıf erkeklerden alınanlara kıyasla daha yüksek hücre içi testosteron konsantrasyonlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir<sup>7</sup>. Obez deneklere ait yağ doku örneklerinde vücut yağ kütlesiyle orantılı olarak testosteronu östrojenlere dönüştüren aromataz aktivitesinde de artış izlenmektedir. Aromataz enzimi, testosteronu östrojenlere dönüştüren bir enzimdir ve obeziteyle artan aromataz aktivitesi, hem östrojen konsantrasyonunu artırır, hem de LH aracılı testosteron sentezini engelleyerek daha fazla periferik yağ birikimine yol açabilir<sup>8</sup>. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde yağ dokunun hem testosteronu östradiole dönüştürerek doğrudan, hem de testosteron sentezindeki hipotalamik uyarıyı azaltarak dolaylı yoldan androjen eksikliğine neden olduğu söylenebilir<sup>9</sup>.

## Obezitede Adipokinlerin Androjenler Üzerine Etkisi

Yağ dokusu, aynı zamanda vücutta çeşitli hormonları ve sinyal moleküllerini salgılar. Bunlardan bazıları olan adipokinler, obezite ile birlikte değişir ve vücut metabolizmasında kritik bir rol oynar. Genişleyen yağ dokusu tarafından artan leptin salınımı, leptin sinyalizasyonunu bozarak, metabolik değişiklikler sonucu HPT disfonksiyonunun gelişimine neden olur. Böylelikle hiperleptinemi durumunda, androjen eksikliği dolayısıyla sperm sayısı ve hareketliliğinde anormallikler izlenir<sup>10</sup>. Leptin; HPT işlevlerini, hem ön beyin nöronlarının dolaylı kontrolü, hem de testis dokusunun doğrudan kontrolü yoluyla düzenler. Hiperleptinemi hipotalamusun arkuat çekirdeğinin (ARC) nöronlarında kisspeptin salınımını baskılayarak, Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üretimini engeller ve seks steroidleri ve gonadotropin salgılanması üzerindeki olumsuz etkiye aracılık eder<sup>11</sup>. Bunun yanı sıra, yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, artan leptin seviyelerinin Leydig hücrelerinde apoptoz ve oksidatif stresle ilişkilendirildiği, bunun sonucunda sperm sayısında ve hareketliliğinde azalma görüldüğü tespit edilmiştir<sup>12</sup>. Bu bulgulara göre hem testis hem de nöral yollarda yeterli leptin sinyalizasyonunun HPT aksının aktivitesi için gerekli olduğu, leptin direncinin ise hipogonadizme bağlı üreme işlev bozukluklarına neden olabileceği vurgulanmıştır<sup>9</sup>.

Yağ dokusu tarafından salınan bir diğer humoral faktör olan adiponektinin ise obezite, insülin direnci ve diğer eşlik eden hastalıkların varlığında azaldığı bulunmuştur. Ayrıca adiponektin steroidogenez sürecini düzenlemekte olup, salınımında azalmanın testosteron seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir<sup>13</sup>. Buna karşılık, yüksek dozlarda kullanıldığında adiponektin, spermatojenik hücrelerin çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik etmiş, oksidatif stresten korumuştur<sup>14</sup>. Dolayısıyla obeziteye bağlı yağ dokusu disfonksiyonu ortamında adiponektin üretim ve salgılanmasındaki anormallikler, obezite kaynaklı hipoandrojenizme ve dolayısıyla hipogonadizme neden olabilmektedir<sup>9</sup>.

## Obezitede Enflamasyonun Androjenler Üzerine Etkisi

Obeziteye düşük dereceli enflamasyonun eşlik ettiği bilinmektedir. Özellikle visseral yağ dokusunda artan proenflamatuvar sitokin (Tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6) salınımı gözlenmektedir<sup>15</sup>. Elde edilen kanıtlar enflamatuvar medyatörlerin aşırı üretiminin metabolik komplikasyonlara yol açmasının yanı sıra testosteron seviyelerinde azalma ile de ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>16</sup>. Erkek sıçanlardan alınan

adenohipofiz kültürü ile ilgili bir çalışmada IL-6'nın, GnRH ile uyarılan Lütinizan hormon (LH) salınımını baskıladığı, dolayısıyla HPT aksını da bozarak testosteron seviyesinde azalmaya neden olabileceği rapor edilmektedir<sup>17</sup>. Benzer şekilde, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın da özellikle LH olmak üzere gonadotropin hormonlarının salınımını, GnRH transkriptinin translayonel mekanizmalar aracılığıyla baskıladığı bildirildi<sup>18</sup>. Daha önce açıklandığı gibi, bazı adipokinler doğrudan HPT aksını baskılayabilmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada, bu adipokinlerin çeşitli enflamatuvar hastalık özelliklerini (örneğin, astım) artırabildiği (örneğin, leptin veya resistin) veya hafifletebildiği (örneğin, adiponektin ve ghrelin) gösterilmiştir. Öyle ki bu adipokinlerin, proenflamatuvar veya antienflamatuvar faktörler olarak etki göstererek, enflamasyon aracılığıyla da dolaylı yoldan steroidogenezi etkilediği varsayılabilir<sup>9</sup>.

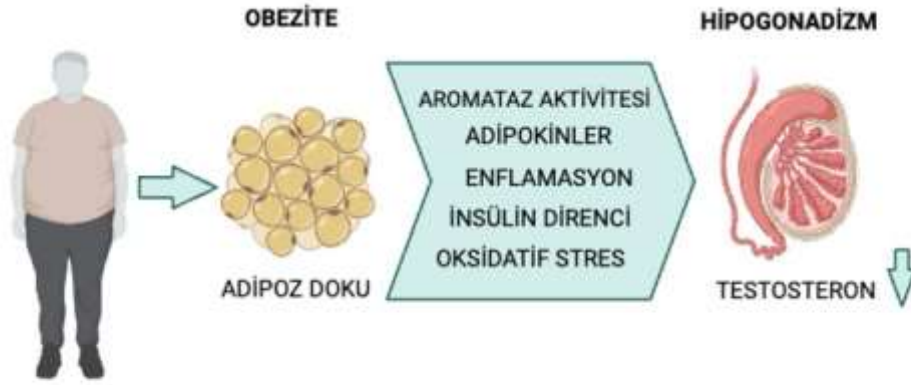
## Obezitede İnsülin Direncinin Androjenler Üzerine Etkisi

Artan visseral yağ dokusu; yüksek miktarda serbest yağ asidi ve proinflamatuvar sitokin salınması yoluyla insülin direncine neden olur. Bu durum, pankreas  $\beta$ -hücreleri tarafından insülin salınımını kademeli şekilde artırır<sup>19</sup>. Oluşan insülin direnci, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) salgılanmasını azaltır ve bu da serbest östrojen miktarını artırır. Elde edilen bulgular, insülin direncinde ortaya çıkan serbest östrojenlerin ve enflamatuvar mediyatörlerin HPT aksını bozduğunu göstermektedir. Öyle ki fare modelleri ile yapılan çalışmada da insülinin, Leydig hücrelerinde LH/Siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılı steroidogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>20</sup>. Son kanıtlar ayrıca hiperinsülinemisinin hücre proliferasyonu, metabolizmal faaliyetler, büyüme ve sağkalım için kritik öneme sahip süreçleri engellediğini rapor etmektedir. Dolayısıyla obez hastalarda gözlemlenen artan insülin seviyesi spermatogenezi ve steroidogenezi indirgeyerek hipogonadizme neden olan faktörlerden biridir<sup>21</sup>.

## Obezitede Oksidatif Stresin Androjenler Üzerine Etkisi

Yağ dokusunun genişlemesi ile yeterli kan akımının sağlanabilmesi için yeni damarların oluşumu gereklidir. Ancak, aşırı beslenmeye bağlı yağ dokusu artışı, kan akışında ve oksijen tedarikinde yeterli artışı de engelleyebilir ve bu durum yağ dokusu hipoksisine yol açabilir<sup>20</sup>. Hiperglisemi, hiperleptinemi ve mitokondriyal disfonksiyon da dahil olmak üzere obezitede çeşitli stres faktörleri bulunur ve bunların hepsinin reaktif oksijen radikallerinin (ROS) artışına ve yağ dokusu işlev bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir<sup>22</sup>. Yoğun oksidatif stres, Leydig hücrelerinde steroidogenik süreci etkiler ve testosteron üretiminde azalma sonucu infertiliteye yol açabilir. ROS, *Steroidojenik akut düzenleyici protein* (STAR) ekspresyonunu azaltarak Leydig hücrelerindeki mitokondriyal süreçleri değiştirebilir ve bu da kolesterolün mitokondriyal taşınmasını azaltabilir ve sonuç olarak androjen sentezini azaltabilir. Ayrıca aşırı ROS üretimi, kortizol salınımını artırarak, hipofiz bezinden LH salınımında azalma sonucu, Leydig hücrelerinde testosteron sentezini indirger ve dolaylı yoldan hipogonadizmi tetikler<sup>23</sup>. ROS'a bağlı testosteron seviyesindeki bu azalma, corpus cavernosum içindeki nitrik oksit (NO) seviyesini düşürür, böylece kavernoöz dokunun gevşemesi bozulur ve erektil disfonksiyonu gelişir<sup>24</sup>.

Sonuç olarak, obezite sürecinde yağ dokusu, hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalar aracılığıyla erkek hipogonadizminin gelişiminde kritik bir rol oynar. Artan adipokinler, enflamasyon mediyatörleri ve ROS, endokrin sebepler dışında, testiküler sıcaklıkta yükselmeye bağlı olarak da spermatogenez sürecine zarar verip hipogonadizmi indüklemektedir (Şekil 1). Hipogonadizm sonucu testosteron seviyesindeki azalmaya libidoda, erektil fonksiyonda ve semen kalitesinde azalma ile birlikte kas kütlesi ve kemik yoğunluğunda azalmalar, ruh halinde değişiklikler gibi metabolik ve psikolojik fonksiyon bozuklukları da eşlik eder<sup>6,7</sup>. Ayrıca hipogonadizm, lipolitik yolları indirgeyerek, adipogenezi artırır, dolayısıyla visseral yağ dokusunun genişlemesini teşvik eder. Diğer taraftan androjenlerin varlığında ise adipositlerdeki prolipolitik sinyal yolu aracılığıyla lipid metabolizması modüle edilir ve androjenler, lipid alımını azaltıp, yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonunu artırırlar. Böylelikle, kilo kaybı durumunda, kaybedilen kilo miktarıyla orantılı olarak dolaşımdaki testosteron seviyesindeki artış gerçekleşir<sup>9</sup>.



Created in BioRender.com

Şekil 1. Obeziteye bağlı hipogonadizm.

## Kaynaklar

1. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. Available online: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Accessed on 04 Mar 2025.
2. Abarca-Gómez L, Abdeen, ZA, Hamid, ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C et al. Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 1289 Million Children, Adolescents, and Adults. *Lancet* 2017;390:2627–42.
3. World Health Organisation Global Health Observatory (GHO) Data: Overweight and Obesity. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed on 04 Mar 2025.
4. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978.
5. Cooper AJ, Gupta SR, Moustafa AF, Chao AM. Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment. *Curr Obes Rep*. 2021;10:458–66.
6. Bélanger C, Hould FS, Lebel S, Biron S, Brochu G, Tchernof A. Omental and Subcutaneous Adipose Tissue Steroid Levels in Obese Men. *Steroids*. 2006;71:674–82.
7. Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, Rocca MS, Dall'Acqua S, Azzena B et al. Testosterone Is Sequestered in Dysfunctional Adipose Tissue, Modifying Androgen-Responsive Genes. *Int. J. Obes*. 2020;44:1617–25.
8. Xu X, Sun M, Ye J, Luo D, Su X, Zheng D et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm. Metab. Res*. 2017;49:572–79.
9. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2022;23:8194. doi:
10. Genchi VA, D'Oria R, Palma G, Caccioppoli C, Cignarelli A, Natalicchio A et al. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine? *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:6445.
11. Roseweir AK, Kauffman AS, Smith JT, Guerriero KA, Morgan K, Pielecka-Fortuna J et al. Discovery of Potent Kisspeptin Antagonists Delineate Physiological Mechanisms of Gonadotropin Regulation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 2009;29:3920–29.
12. Zhao J, Zhai L, Liu Z, Wu S, Xu L. Leptin Level and Oxidative Stress Contribute to Obesity-Induced Low Testosterone in Murine Testicular Tissue. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2014;2014:190945.
13. Bai J, Liu Y, Niu GF, Bai LX, Xu XY, Zhang GZ et al. Relationship between Adiponectin and Testosterone in Patients with Type 2 Diabetes. *Biochem. Med*. 2011;21:65–70.
14. 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.
15. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction in Obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2021;320:C375–C391.
16. Lephart ED, Baxter CR, Parker CR. Effect of Burn Trauma on Adrenal and Testicular Steroid Hormone Production. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1987;64:842–48.
17. Russell SH, Small CJ, Stanley SA, Franks S, Ghatei MA, Bloom SR. The in Vitro Role of Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 in the Hypothalamic-Pituitary Gonadal Axis. *J. Neuroendocrinol*. 2001;13:296–301.
18. Laaksonen D, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen T, Salonen R et al. Sex Hormones, Inflammation and the Metabolic Syndrome: A Population-Based Study. *Eur. J. Endocrinol*. 2003;149:601–608.
19. Barbagallo F, Condorelli RA, Mongioi LM, Cannarella R, Cimino L, Magagnini MC et al. Molecular Mechanisms Underlying the Relationship between Obesity and Male Infertility. *Metabolites*. 2021;11:840.
20. Ahn SW, Gang GT, Kim YD, Ahn RS, Harris RA, Lee CH et al. Insulin directly regulates steroidogenesis via induction of the orphan nuclear receptor DAX-1 in testicular Leydig cells. *J Biol Chem*. 2013;288:15937–946.

21. Davidson LM, Millar K, Jones C, Fatum M, Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2015;18:184-93.
22. Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:305–26.
23. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13:423–44.
24. Roychoudhury S, Chakraborty S, Choudhury AP, Das A, Jha NK, Slama P et al. Environmental Factors-Induced Oxidative Stress: Hormonal and Molecular Pathway Disruptions in Hypogonadism and Erectile Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:837.
25. Cartledge J, Minhas S, Eardley I. The Role of Nitric Oxide in Penile Erection. *Expert Opin. Pharmacother.* 2001;2:95–107.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Gülfıdan Coşkun

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Adana, Türkiye

e-mail: gcoskun@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 05.03.2025

**Kabul tarihi/Accepted:** 09.04.2025