The Evaluation of the Relationship Between Obesity and Male Infertility

İnfertilite; Erkek; Etiyoloji; Obezite; Spermatogenez

Obezite ve Erkek İnfertilitesi / Obesity and Male Infertility

Fikret Erdemir
Department of Urology, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Türkiye.

Özet

İnfertilite, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yılın sonunda gebelik sağlanamaması olarak tanımlanmakta olup çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde erkek fertilite faktörü tek başına bir sebep iken diğer %30 ile %40'lık kısmında hem erkek hem de kadın faktörü bulunmaktadır. Böylece erkek faktörü çiftlerin yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Erkek infertilitesi ile ilgili bilinen faktörler inmemiş testis, testis torsiyonu ya da travma, varikosel, seminal kanal infeksiyonları, antisperm antikorlar, hipogonadotropik hipogonadizm, gonadal disgenezis ve üreme kanallarının obstrüksiyonudur. Son zamanlarda bazı çalışmalarda artmış vücut kitle indeksinin semen parametreleri üzerine olumsuz olarak etki edebileceği bildirilmiştir. Aşırı kilo ya da obezite tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır. Erkeklerde obezite ya da aşırı kilo prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde %71 olarak bildirilmiştir. Bu oran dünyada %10 ile %60 arasında değişmektedir. Obezitenin erkek fertilitesi üzerine olan olumsuz etkilerinin birkaç mekanizma ile olabileceği belirtilmektedir. Obez erkeklerin artmış serum östradiol seviyeleri gösterdiği bildirilmiştir. Birçok çalışmada vücut kitle indeksi ile azalan total ve serbest testosteron seviyeleri arasında doğrudan ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca obezite oksidatif strese neden olabilmektedir. Obezlerde, bütün bu değişiklikler sperm parametrelerini etkileyebilmektedir. Bununla birlikte erkek obezitesi ile fertilite parametreleri arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu derlemenin amacı obezite ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler

İnfertilite; Erkek; Etiyoloji; Obezite; Spermatogenez

Abstract

Infertility, defined as the inability to conceive after one year of unprotected intercourse, affects approximately 15% of couples. Male factor infertility is the sole cause of infertility in approximately 20% of infertile couples, with an additional 30% to 40% secondary to both male and female factors. Thus, male factor infertility is present in approximately half of all infertile couples. Known etiologies of male infertility include cryptorchidism, testicular torsion or trauma, varicocele, seminal tract infections, anti-sperm antibodies, hypogonadotropic hypogonadism, gonadal dysgenesis, and obstruction of the reproductive channels. Recently in some studies, it has been reported that increased body mass index negatively affect on male fertility or semen parameters. Overweight and obesity have become a major public health concern worldwide. The prevalence of male obesity or overweight in the united states was reported to be 71%. This ratio changes between 10% and 60% in the world. Negative effects of obesity on male fertility are postulated to occur through several mechanisms. Obese men have been shown to exhibit higher levels of circulating estradiol. Several studies reveal a direct correlation between a rise in BMI and a decline in both free and total blood testosterone levels. In addition, obesity may cause to oxidative stress. All these changes may affect to semen parameters in obese cases. However, the relationship between male obesity and fertility parameters has not been well established. The aim of this review is to evaluate the relationship between the obesity and male infertility.

Keywords

Infertility; Male; Etiology; Obesity; Spermatogenesis

DOI: 10.4328/JCAM. 747 Received: 08.07.2011 Accepted: 04.08.2011 Published Online: 01/01/2013 Clin Anal Med 2013;4(1):77-83
Corresponding Author: Fikret Erdemir, Department of Urology, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Türkiye
T.: +90505 69710 52 E-mail: fikreterdemir@mynet.com

Tanım ve Epidemiyoloji

Adipozitler, preadipozitler, makrofajlar ve lenfositler gibi inflamasyon ve metabolizma için önemli yapıları barındıran yağ dokusu vücut ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.[1] Obezite, vücutta aşırı miktarda yağ dokusunun bulunmasını tanımlamakta olup bu kelime latince çok yemek yiyen anlamına gelen "obere (obesusu)" sözcüğünden türemiştir.[2] Obezite ayrıca vücuttaki yağ kitlesinin yağsız olan kitleye oranının artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenilmeyen seviyenin üstüne çıkması olarakta bilinmektedir. Bu durum genellikle kilogram cinsinden vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilen rakamlara göre sınıflandırılır. Bu tanımdan hareketle vücut kitle indeksi (VKİ) 18.5-24.9 kg/m^2 arasında olanlar normal bireyleri oluştururken, 25-29.9 kg/m^2 arasında olanlar orta kilolu, 30-39.9 kg/m^2 arasında olanlar aşırı kilolu ve 40 kg/m^2 ya da üzerinde olanlarda morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır.[3] Dünyada ilk kez 1620 yılında Thomas Venner isimli araştırmacının yazılarında rastlanan obezite bilinenin aksine sadece ABD'de değil gelişen ve gelişmekte olan ülkeler dahil olmak üzere tüm dünyada epidemik bir sorun olmaya başlamıştır.[4-7] Örneğin dünyada normal kilonun altına düşenlerin hızındaki artış, normal kilonun üstüne çıkanların hızındaki artışın oldukça gerisinde kalmıştır. Hatta bazı ülkelerde obezite oranı gelişmiş ülkelerin düzeyine ulaşmıştır.[8-10] Obezite prevalansının ABD'de 1960-1980 yılları arasında nispeten stabil seyrederken 1988-1994 yılları arasında %8 ve 1991-1999 yılları arasında da %50-70 oranında arttığı görülmüştür.[11] 2009 yılı ABD verilerine göre ise Amerikalılarda fazla kilo oranı %66 iken obezite oranı %30 olarak bildirilmiştir.[12] Yapılan hesaplamalarda bu yüzyılın ortalarına doğru bütün ABD'li erişkinlerin VKİ'lerinin normal değerlerin üstünde olacağı belirtilmektedir.[13] İngiltere'de 1990-1991 yıllar arasında obezite prevalansının %100 arttığı görülürken ülkemizde 24788 olgunu incelendiği bir araştırmada (TURDEP, Türkiye diyabet epidemiyolojisi çalışması) obezite prevalansının kadınlarda %30 ve erkeklerde ise %13 olduğu gösterilmiştir.[14-15] Türkiye'de yapılan iki ayrı çalışmada ise erkeklerde obezite prevalansının sırası ile %21.5 ve %21.1 olduğu belirtilmektedir.[16,17] Bu prevalans hızlarına göre 2015 yılında tüm dünyada 2.3 milyar insanın kilolu 700 milyon insanın ise obez olacağı öngörülmektedir.[18]

Obezitenin enerjiden zengin gıdaların alımındaki artış, yağ ve şeker oranlarının arttığı gıdaların tüketimi, fiziksel aktivitenin azalması, sedanter yaşam, işyerinde çalışma ortamından dolayı hareketsizlik, taşıma sistemlerinin fiziksel aktiviteyi önleyecek şekilde değişmesi ve kentleşmenin artmasıyla yaygınlaşması neticesinde tüm dünyada halk sağlığını tehdit ettiği görülmektedir. Gerçektende normal bireylere göre obez bireylerdeki yaşam kaybının yaklaşık 2 kat daha fazla ve şiddetli obezlerde yaşam beklentisinin %22 daha az olduğu gösterilmiştir.[19] Ayrıca, ABD'de yıllık 300000 ölümün obezite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.[20] Sağlık ile ilgili olumsuz etkileri ilk olarak Hipokrat, Galen ve Avicenna tarafından bildirilen obezitenin kanser, insüline bağlı olmayan dibates mellitus, safra kesesi hastalıkları, yüksek kolesterol, ateroskleroz, kalp hastalığı, hipertansiyon, felç, depresyon, böbrek taşları, uyku apne sendromu ve böbrek yetmezliği gibi pek çok kronik hastalıkla ilişkili olabileceği bilinmektedir.[21-26] Bunlara ilave olarak obezitenin son yıllarda infertilite ile ilişkili olabileceği de belirtilmektedir. Obezite ve kadın infertilitesi arasındaki ilişki nispeten iyi bilinirken obezite ve erkek infertilitesi ilişkisinin tam olarak açık olmadığı görülmektedir. Avicenna "The Canon of Medicine" kitabında obezite infertilite ilişkisinden ilk bahseden kişidir. Avicenna'nın kitabında "aşırı kilonun sağlıkla ilgili dezavantajları" bölümünde bu kişilerin soğuk karaktere sahip olduğu ve bu nedenle düşük sperm sayısına sahip olduğu ve gebelik sağlayamadığı bildirilmektedir.[21] Son 50 yıldır sperm sayısında azalma olduğu dikkati çekmektedir. Sperm sayısının ABD'de her yıl %1.5 oranında düştüğü belirtilmektedir. Bu durum diğer batılı ülkelerde yapılan çalışmalarda da ortaya konulmuştur.[27] Dikkati çekecek biçimde bu azalmanın özellikle obezitenin yüksek olduğu bölgelerde bildirildiği anlaşılmaktadır.[27]

Klinik çalışmalarla obezite ve infertilite ilişkisi özellikle son 5 yılda yoğun olarak incelenmeye başlanmıştır. Danimarka'da Ramlau-Hensen ve arkadaşlarının 47835 kadın olguyu inceledikleri bir çalışmada erkek partnerleri aşırı kilolu olan kadınlarda çocuk olmama olasılığı normal ağırlıktaki erkek partneri olan bireylere göre 1.49 kat daha fazla saptanmıştır.[28] Benzer tarzda Norveç'te yapılan bir başka çalışmada ise 26303 kadın değerlendirilmiş olup eşlere göre yapılan incelemede VKİ 25-29.9 kg/m^2 arasında olan erkeklerin çocuk olmama olasılığının normal ağırlıktaki bireylere göre 1.19 kat fazla saptandığı belirtilmektedir. Ancak en büyük riskin VKİ 35 kg/m^2 ve üzerinde olduğunda ortaya çıktığı anlaşılmaktadır.[29] Buna göre VKİ daha yüksek olanlarda daha fazla riskin olduğu anlaşılmaktadır.[30] Örneğin, Magnusdottir ve arkadaşlarının çalışmalarında 72 çiftin incelenmesi sonrası VKİ'nin 30 kg/m^2 ve üzerinde olmasının subfertilite riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı saptanmıştır.[31] Benzer sonuçlar pek çok çalışmada bildirilmiştir.[32,33] Bundan başka her iki eşin obez olmasının tek bir eşin obez olmasına göre infertilite riskini daha fazla arttırdığı bildirilmiştir.[34] Literatürde çoklu değişkenli analizlere göre obezite infertilite ilişkisinin daha az incelendiği anlaşılmaktadır. ABD'den toplam 1329 olgunun incelendiği bir çalışmada gebelik düşünen çiftlerde VKİ'nin bağımsız bir faktör olduğu belirtilmiştir.[35] Obezite ve infertilite ilişkisinin klinik çalışmalarda yoğun olarak araştırıldığı görülmekte olup bu konudaki deneysel çalışmaların son derece nadir olduğu görülmektedir. Shalaby ve arkadaşlarının çalışmalarında yüksek kolesterol ile beslenen ratlarda kontrol grubuna göre fertilite oranlarının azaldığı, sperm karakteristiklerinin ise bozulduğu gösterilmiştir.[36] Yine Ghanayem ve arkadaşlarının diet ile oluşturdukları obez fare modelinde sperm motilitesinin olumsuz olarak etkilendiği bildirilmiştir.[37] Literatürdeki bu çalışmaların aksine pek çok çalışmada obezite ile infertilite ilişkisinin tam olarak açık olmadığı belirtilmektedir.[38-41] Bununla ilişkili olarak MacDonald ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları bir metaanalizde de VKİ ile sperm konsantrasyonu ve sperm sayısı arasında ilişki bulunmadığı belirtilmektedir.[42] Ancak bu metaanalizde incelenen 31 çalışmanın sadece 5'inin verilerinin tam olarak uygun olması önemli bir eksiklik olarak değerlendirilebilir.

Obezite ve semen parametreleri arasındaki ilişkinin sperm sayısı, motilite ve volümü açısından yapılan ayrıntılı incelenmesinde farklı sonuçların alındığı görülmektedir. Literatürdeki geniş olgu sayısına sahip çalışmaların birinde VKİ ile sperm konsantrasyonu arasında anlamlı ilişkinin olmadığı belirtilmektedir.[43] Sperm sayısı ve obezite arasında ilişki olmadığı benzer çalışmalarda da gösterilmiştir.[43-45] Buna karşın Jensen'in çalışmasında 1558 gönüllü olgu incelenmiş ve VKİ >25 kg/m^2 olanların %22'sinde sperm konsantrasyon ve sayısı normal bireylere göre düşük saptanmıştır.[46] Yine oligoosperminin normal VKİ'si olanlardaki oranı %21.7 olarak saptanırken bu oranın VKİ >25 kg/m^2 olanlarda %24.4 olduğu belirtilmiştir. Bu durum pek çok araştırmacıların sonuçlarında belirtilmiştir.[47-49] Yukarıdaki çalışmalara göre geniş olgu sayısına sahip araştırmalarda ağırlıklı olarak obezite ve infertilite ilişkisinin olduğu ön plana çıkarken sperm sayısı ve VKİ ilişkisinin incelenmesinde en karışık sonuçların özellikle olgu sayısı 100 ve altında olan çalışmalarda elde edildiği anlaşılmaktadır (Tablo 1).

Obezite ile ilişkili olarak incelenen bir diğer semen parametresi sperm motilitesidir. Bir araştırmada obez fertil grup ve obez infer-

til grupta sperm motilitesi sırası ile %57.50 ve %13.25 olarak belirtilmektedir. Bu çalışmada sperm konsantrasyonuna ilave olarak VKİ ile sperm motilitesi arasında da negatif bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Fejes ve arkadaşları ise bel çevresi oranlarının total motil sperm sayısı ve hızlı ileri hareket ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.[48] Martini ve arkadaşlarının 794 erkek olguyu VKİ'lerine göre gruplara ayırıp inceledikleri çalışmalarında ise olguların %77.4'ünün VKİ'lerinin 30-35 kg/m^2, %16.8'inin 35-40 kg/m^2 ve %5.8'inin de 40-50 kg/m^2 aralığında olarak bildirilmiştir.[49] Bu çalışmada VKİ ile total motilite ve ileri motilite arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Pek çok yazar özeklikle VKİ >30 kg/m^2 olduğunda sperm motilitesinin etkilendiğini belirtmektedirler. Buna karşın bazı çalışmalarda obezitenin sperm motilitesine etki etmediği belirtilmiştir.[31]

Sperm sayısı ve VKİ arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda sonuçların nispeten çelişkili olduğu görülse de VKİ ile morfoloji arasındaki ilişkinin incelenmesinde daha net sonuçların elde edildiği anlaşılmaktadır. Geniş serili çalışmalar başta olmak üzere pek çok araştırmada obezite ile sperm morfolojisi arasında ilişki olmadığı bildirilmektedir (Tablo 2).[2,32,44,46] Küçük serili çalışmalarda ise karışık sonuçların olduğu görülmektedir. Obezler ile normal bireylerdeki sperm morfolojisinin karşılaştırılması farklı çalışmalarda farklı yöntemlerin kullanılması nedeni ile kimi zaman zor olmaktadır. Sınırlı sayıda çalışma olsa da semen volümü ve obezite ilişkisinin incelendiği anlaşılmaktadır. Bu konu ile ilgili toplam 6 çalışmanın içinde Chavarro ve arkadaşlarının çalışması hariç beşinde VKİ ile semen volümü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.[31,32,44,46,50]

Obezite Erkek İnfertilitesini Nasıl Etkilemektedir ?

Obez erkeklerde DNA kırılma oranlarının arttığı bildirilmiştir.[51] Sallmen ve arkadaşları VKİ artması ile DNA kırılmalarının arttığını buna karşın motilitenin azaldığını saptamışlardır.[35] Bu durumun kötü kaliteli spermatogenez ve dolayısı ile azalmış sperm sayısı ve azalmış motilite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.[52] Bir başka çalışmada ise sperm jel elektroforez yöntemi ile sperm proteinleri incelenmiş ve 12 spot proteinden 9'unun obezite ile ilişkili olduğu bahsedilmiştir.[53] Buna göre obezitenin spermde bulunan proteinlerin kompozisyonunu da değiştirdiği belirtilmiştir.

Klinefelter sendromu ile Prader-Willi ve Laurence-Moon-Bardet-Biedl gibi sendromlarda genetik mutasyonlara bağlı olarak hem obezite hem de infertilite bulunduğundan obezitenin herediter kaynaklı olabileceği belirtilmektedir.[54] Yine ALMS1 genindeki bozukluğa bağlı olarak oluşan Alström sendromunda metabolik ve endokrinolojik bozukluklara bağlı olarak çocukluk döneminde başlayan obezite, metabolik sendrom ve infertilite bulunması herediter etiyolojiyi desteklemektedir.[55] Yakın zamanlarda Hammoud ve arkadaşları kilo ile östradiol seviyeleri arasında denge sağlayan aromataz enzim polimorfizmi olduğunu bildirmişlerdir.[56] Bu durum obez olanlarda neden östradiol seviyelerinin arttığını ve infertiliteyi açıklayabilmektedir. Östradiolün erkek infertilitesi üzerine olumsuz etki ettiği bildirilmektedir. Etinil östradiol verilmesinin fertil erkeklerde sperm sayı ve motilitesini azalttığı gösterilmiştir.[57] Ayrıca, yüksek östrojen seviyelerinin hayvan modellerinde de spermatogenez için olumsuz etki yaptığı gösterilmiştir.[58] Östradiol normal olarak leydig hücrelerinden ve periferal aromatizasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesi ile elde edilir.[59] Aromataz enzimi bilindiği üzere yağ dokusunda bulunmakta olup adipoz doku periferal aromatizasyonun yapıldığı temel yerdir.[60] Aromataz enzimi testosteronun östradiol ve östrona dönüşümünü sağladığından obez bireylerde yağ dokusunda bu enzimin ekspresyonunun artmasına bağlı olarak androjenlerin östrojene dönüşümünün arttığı bildirilmektedir.[61] Hipotalamus ve hipofizde östrojen reseptörlerinin keşfedilmesi östrojenin hipotalamus ve hipofiz üzerine negatif etki ederek testosteron seviyelerini azaltacağını düşündürmüştür. Buna göre östrojenin hipotalamustaki GnRH salınımı ile hipofizdeki LH ve FSH'ın salınımını bloke edeceği bildirilmiştir. Çalışmalar östradiolün leydig hücrelerinden androjenlerin sentezini LH reseptörlerini azaltarak oluşturduğunu göstermiştir.[62,63]

Obezite ile artmış östradiol seviyelerinin bağlantılı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[64] Jarow ve arkadaşlarının çalışmasında 120 olgu fertil obez olmayan, infertil obez olmayan, fertil obez ve infertil obez olanlar olmak üzere 4 gruba ayrılmışlardır.[65] Bu gruplar arasında infertil obez grupta testosteron seviyeleri diğer gruplara göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca, bu grupta testosteron östradiol oranları diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Buna göre araştırmacılar obezitenin derecesi ile östradiol seviyelerinin ilişkili olduğunu belirtmektedirler.[65] Ancak yukarıdaki çalışmada infertil obez erkeklerin anlamlı serum östradiol seviyesi artışına sahip olmadıkları belirtilmektedir. Ortalama yaşları 28.2 yıl olan 42 oligoospermik erkeğin VKİ'ne göre 25 kg/m^2'in altında ve üstünde olarak ayrılıp incelendiği bir çalışmada sperm konsantrasyonunun anlamlı olarak VKİ yüksek olanlarda azaldığı T/E2 oranının ise östradiol lehine arttığı gösterilmiştir.[48] Pavlovich ve arkadaşlarının çalışmalarında ise şiddetli erkek infertilitesi olanlarda serum T seviyelerinin azaldığı buna karşılık östradiol seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir.[66] Bu sonuçlar pek çok çalışmada doğrulanmakla beraber Mendoz ve arkadaşlarının çalışmalarında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmektedir.[67]

1970'li yıllarda beri obezitenin testosteron ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) seviyelerinde azalma yaptığı belirtilmektedir.[68-70] Başta geniş olgu sayısına sahip çalışmalar olmak üzere pek çok araştırmada testosteron seviyesinin obezite ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Tablo 3). Ancak serbest testosteron ve VKİ arasındaki negatif ilişkinin testosteron ve SHBG kadar güçlü olmadığı bildirilmektedir.[71-73] Laaksonen ve arkadaşları 2003 yılında metabolik sendromlu olgularda total T seviyelerinin %19 daha düşük, serbest T seviyelerinin %11 daha düşük ve SHBG seviyelerinin ise %18 daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.[74] Yapılan istatistiksel araştırmalarda glukoz, trigliserid ve insülin seviyelerinin T, SHBG ve serbest T ile ters korelasyon gösterdiğini belirtmektedirler. Bu durum pek çok çalışmada gösterilmiştir.[75] Chavarro ve arkadaşlarının çalışmasında 183 hasta değerlendirilmiş olup subfertil populasyondan VKİ ile östradiolün pozitif, total T ve SHBG seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.[32] Ancak her östradiol artışının infertilite ile ilişkili olmayabileceğininde unutulmaması gerekmektedir. Bununla ilişkili olarak Strain ve arkadaşları 21 obez olguluk çalışmalarında östradiol seviyelerinin artmasına testosteron ve FSH seviyelerinin düşmesine rağmen spermatogenezin etkilenmediğini belirtmiştir.[76] Çalışmaların çoğunda östradiol ve VKİ arasında ilişkinin olmadığı belirtilmektedir ki 8 Avrupa ülkesinden toplam 1989 olgunun incelendiği Aggerholm ve arkadaşlarının çalışmaları da buna dahildir.[43] Buna karşın toplam 4 çalışmada ilişki saptandığı belirtilmektedir. Obez olgularda çalışmalar FSH ve LH seviyelerin düşük ya da normal olabileceğini göstermiştir.[68-69] Strain ve arkadaşları ise obezlerdeki T ve FSH gibi bozulmuş hormonal bozuklukların spermatogenezle ilişkisiz olduğunu göstermişlerdir.[76]

Blank ve arkadaşları obez olan ve olmayan bireylerde GnRH ve naloksan infüzyonlarının etkilerini incelemişlerdir.[77] Çalışmaya her iki gruptan 10 olgu alınmıştır. GnRH infüzyonu sonrası hem obez hem de obez olmayan erkeklerde LH seviyeleri anlamlı olarak artmıştır. Bununla birlikte FSH seviyeleri yalnızca obez olmayanlarda artmıştır. Bu durum obezlerde FSH seviyelerinin hipofizer düzeyde

baskılandığını düşündürmüştür. Naloksan infüzyonundan sonra ise LH yalnızca obez bireylerde artarken normal kilolu olgularda artmamıştır. Obez erkeklerde LH salınım frekansı naloksan infüzyonu sonrası başlangıç değerlerine göre %15 artmıştır. Bu sonuçlar araştırmacılara göre endojen opioidlerin özellikle obezlerde hipogonadotropik hipoandrojenizm patofizyolojisinde önemli olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda sadece üreme hormonlarının obezite ile ilişkili infertiliteyi açıklayamayacağı bildirilmektedir. Yağ dokusu endokrin ve sekretuvar organ olarak yaklaşık 30 adet biyolojik aktif peptid ve proteinleri üretmekte olup bunlar yağ doku kaynaklı (leptin, adiponektin, rezistin) yapılar ve adipokinler gibi (immünmodülatör ajanlar) iki gruba ayrılmışlardır.[78] Yağ dokusunun aşırı artması nedeni ile bu hormonların seviyesi artmakta ve obezite ile ilişkili olmak üzere yukarıdaki mekanizmaların anormal çalışmasını sağlamaktadırlar ki bunların içine erkek üreme sistemi de dahildir. Bu yağ dokusu kaynaklı hormonlardan biri leptin olup bu hormonun hipotalamus ile ilişkili olmak üzere gıda alımı ve enerjinin harcanmasında temel rol aldığı oldukça iyi bilinmektedir.[79,80] Yapılan çalışmalarda artan serum leptin seviyelerinin hem insanlarda hem de hayvanlarda vücut yağ oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[81,82] Goncharov, obezlerde serum T ve leptin seviyeleri arasında negatif ilişki olduğunu ortaya koymuştur.[83] Leptinin normal seviyelerinin genel üreme sağlığı için önemli olduğunun bilinmesinin yanısıra aşırı leptin üretiminin erkek obezitesinde androjenlerin üretimini azalttığı belirtilmiştir.[84] Leptin reseptörlerinin sadece testiküler dokuda değil aynı zamanda sperm plazma membranında da bulunduğu Jope ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.[85] Bu durum leptinin doğrudan endokrin sistem aracılığı ile spermi etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu durumun hipotalamo-hipofizer-gonad aksın çalışmasındaki değişikliklerden bağımsız olduğu düşünülmektedir.[86] Bununla ilişkili olarak Zorn ve arkadaşları leptin'in FSH ve LH'dan bağımsız olarak leydig hücreleri üzerinden T ve SHBG aracılığı ile testiküler fonksiyonu bozabileceğini belirtmiştir.[87] Ishikwa ve arkadaşları ise spermatogenik disfonksiyonun artmış leptin seviyesi ve leptin reseptörlerinin testisteki ekspresyonu ile ilgili olduğunu göstermiştir.[88] Ayrıca leptin'in PI3K aktivitesi ile AktS473 ve GSK-3S9 fosforilasyonunu arttırarak spermatozoada sperm enerji substratlarının kapasitasyon sırasındaki durumunu düzenlediği ortaya konulmuştur.[89] Tena-Sempere ile Barreiro ise leptin'in direkt olarak testiküler steroidogenezi inhibe ettiğini bununda obezlerde azalan T ve artmış leptin seviyelerini açıklayacağını belirtmektedir.[90] Yu ve arkadaşları serum leptin ve hipofizer hormonlarının korele olduğunu belirlemişlerdir.[91] Leptinin sperm yapımı ve leydig hücreleri tarafından androjenlerin salgılanmasını azaltacağı gösterilmiştir. Bunun tersine leptin azlığının farelerde bozulmuş spermatogenez ve artmış germ hücre apoptozisi ya da testislerde artmış proapoptotik gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[92] Quensel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada leptinin indirekt olarak GnRH'ın nöronal fonksiyonlarını etkileyerek görev yaptığını ve ön beyindeki nöronları etkileyerek infertiliteye neden olduğunu göstermişlerdir.[93] Ghanayem ve arkadaşlarının ratlarda diyete bağlı olarak obezite modeli oluşturdukları bir çalışmanın sonunda erkek ratlarda motilite ve ileri hareketli spermlerde azalma olduğu serum leptin seviyelerinin 5 kat arttığı ve dişi ratlarda gebelik oranlarının anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır.[37] Yine yapılan deneysel çalışmalarda genetik olarak obeziteye yatkın ratlarda leptin tedavisinin steriliteyi engelleyebileceği gösterilmiştir.[94] Ancak bunun infertiliteye neden olmayacağını belirten deneysel çalışmalarda bulunmaktadır.[95] Leptinin yüksekliğine bağlı olarak ROS aracılığı ile oksidatif stresin olabileceği de belirtilmiştir.[96,97] Buna göre leptinin testislerde azalması serum lipidlerinin kan testis bariyerinden geçerek obez ratlarda yağ asitleri ve serbest radikallerin birikerek testiküler fonksiyon ve azalmış gebelik oranları ile ilişkili olabileceği Ghanayem'in çalışmasında speküle edilmiştir.[37] Ghrelin bir hormon olup midedeki sekretuvar hücrelerden salınmakta ve iştah ile vücudun enerji dengesini sağladığı belirtilmektedir. Bu hormonunda infertilite ile ilişkili olabileceği speküle edilmektedir.[98]

Birçok araştırmacı tarafından obezitenin insülin rezistansı ve dislipidemi gibi durumlarla bağlantılı olmak üzere oksidatif stresi artırdığını göstermişlerdir.[99,100] Buna bağlı oluşan ROS olası patolojik mekanizmada rol almaktadır. Agarwal ve arkadaşları ROS'un anormal artması ile sperm sayı, motilite ve morfolojinin obez erkeklerdeki ilişkisini göstermiştir.[101]

İnhibin B'nin erkeklerde spermatogenezi göstermede en önemli belirteçlerden biri olduğu ve bu nedenle obez erkeklerde sperm kalitesini göstermede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, inhibin B sertoli hücrelerinin normal olup olmadığının göstergesi olarak ta kabul edilebilir.[44,102] Sertoli hücreleri de germ hücrelerini desteklediği için bunların olmayışı sperm sayısının azlığına yol açmaktadır. Maymunlarda inhibin B seviyelerinin sertoli hücreleri sayısı ile korele olduğu bu durumda obez kişilerde inhibin B seviyelerinin düşmesinin normal bireylere göre azalmış sertoli hücre sayısını açıklayacağı bildirilmektedir.[103] Winters ve arkadaşlarının yaşları 18-24 yıl arasında değişen 72 erkek olguda VKİ ile inhibin B arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında hipotalamo-hipofizer-gonad aksında görevli hormon olan inhibin B'nin obezitenin artması ile azaldığı normal bireylere göre obezlerde %26 azaldığı bildirilmiştir.[104] Globerman ve arkadaşları da

Tablo 1. Sperm sayısı ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki

Araştırmacı	Yıl	Olgu Sayısı	Olgu Yaşı (Yıl)	Sonuç	VKİ (kg/m^2)
Martini AC[50]	2010	794	34.9±0.2	Motilite ile ilişkili Sayı ile ilişkisiz	
Jensen TK[46]	2004	1558		Anlamlı ilişki	
Magnusdottir EV[31]	2005	72	37.0±5.4	Anlamlı ilişki	
Fejes I[48]	2005	81	28.2±5.3	Anlamlı ilişki	
Hofny ER[47]	2010	122	Obez fertil :29.79±1.1 Obez infertil :29.31±0.9	Anlamlı ilişki	
Aggerholm AS[43]	2008	2139	29.5-36.4	Anlamlı ilişki yok	
Pauli EM[44]	2008	807	31.3-32.4	Anlamlı ilişki yok	29.3
Hammoud AO[58]	2008	526	32.8±0.3	Anlamlı ilişki	
Chavarro JE[32]	2010	483	36.3±5.4	Sadece VKİ ≥35 üzerinde olanlarda anlamlı ilişki var	
Qin D[49]	2007	732		Anlamlı ilişki	
Kolaszar S[33]	2005	274	26±4.9	Anlamlı ilişki	17-39
Kort HI[52]	2006	520	34.6	Anlamlı ilişki	27.5±0.49
Parazzini F[38]	1993	323		Anlamlı ilişki yok	
Ayers JW[39]	1985	20		Anlamlı ilişki yok	24.4

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Vücut kitle indeksi ile sperm motilite ve morfolojisi arasındaki ilişki

Araştırmacı	Yıl	Olgu Sayısı	Olgu Yaşı (Yıl)	Sperm Motilitesi	Sperm Morfoloji
Martini AC[50]	2010	794	34.9±0.2	Anlamlı ilişki	Anlamlı ilişki yok
Jensen TK[46]	2004	1558		Anlamlı ilişki yok	Anlamlı ilişki yok
Kort HI[52]	2006	522	34.6	Anlamlı ilişki	Anlamlı ilişki yok
Hofny ER[47]	2010	122	Obez fertil :29.79±1.1 Obez infertil :29.31±0.9	Anlamlı ilişki	Anlamlı ilişki
Hammoud AO[58]	2008	526	32.8±0.3	Anlamlı ilişki	Anlamlı ilişki
Chavarro JE[32]	2010	483	36.3±5.4	Anlamlı ilişki yok	Anlamlı ilişki yok
Parazzini M[38]	1993	323		Anlamlı ilişki	
Pauli EM[44]	2008	87	29.3±6.5	Anlamlı ilişki yok	

Tablo 3. Üreme ile ilgili hormonlar ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki

Araştırmacı	Yıl	Olgu Sayısı	Yaşı	T	ST	SHBG	E_2	FSH	LH	VKİ (kg/m^2)
Wu FCW[64]	2008	3200		+	+	+		-		27.7
Aggerholm AS[43]	2008	1989	29.5-36.4	+		+	-	-	-	
Mohr BA[141]	2005	1009	53.8	+	+					
Jensen TK[46]	2004			+		+	+	+	-	22.4
Svartberg J[142]	2004	1548		+	+	+				26.1
Qin D[49]	2007	990	38.9±9.7	+			-	+	-	23.2
Allen NE[71]	2002	696		+	+	+			+	23.5
Schatzl G[143]	2003	561	20-89	+	+					
Muller M[75]	2003	400	40-80	+		+	+			26.3
Mecker JD[144]	2007	388		+		+				28
Meikle AW[145]	1989	323		+	-	+	T/E etkisiz	-	-	
Ukkola O[146]	2001	324	33.9-26.9	+		+				27.1
Jankowska EWA[147]	2000	236	22-39 >40	Gençler+ İleri yaş -	-		-			25.2
Andersson A[40]	2004	178						-		19.4-34.5
Haffner SM[148]	1993	178		+	+	+	-			27.6
Hofstra J[149]	2008	160		+	+	-	+	-	-	42.7
Hautanen A[150]	1994	159		+		+				
Gomez JM[151]	2007	134		-		+				
Jarow JP[65]	193	120		+		+	-		-	
Kley HK[75]	116			+	+					
Giagulli VA[72]	1994	110		+	-	+			Şiddetli obezite +	
Chavarro JE[32]	2010	183	36.3±5.4	+		+	+		Şiddetli obezite +	
Pauli EM[44]	2008	807	29.3±6.5	+			+	+		29.3

+: Anlamlı ilişki, -: Anlamsız ilişki

obez olguların anlamlı olarak daha az inhibin B seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir.[105] Buna göre genel görüş obez kişilerin normal bireylerden daha düşük inhibin B seviyelerine sahip olduklarıdır. Bu oran normal ağırlıktaki bireylere göre %25-32 daha düşüktür.[43] Obeziteye bağlı olarak artan östrojen seviyelerinin oluşturduğu gonadotropin supresyonunun düşük inhibin B seviyelerini açıklayabileceği Winters ve arkadaşları tarafından belirtilmektedir.[103] Ancak iki çalışma zıt sonuçlar vermektedir. Bu iki çalışmaya göre obezitenin dolaylı olarak değil de doğrudan spermatogenez ve sertoli hücrelerini etkilediğini göstermektedir. Bunlardan birinde obeziteye bağlı artan östrojenin azalan inhibin B ile ilişkili olmadığı belirtilirken ikinci çalışmada azalan düşük miktardaki FSH ile belirgin azalan inhibin B arasında güçlü ilişki olmadığını belirtilmektedir.[106] Yukarıdaki çalışmaların haricinde obezite ve yağ dokusu kaynaklı inhibin B ve leptin gibi yapıların sperm fonksiyonları ile ilişkilerini inceleyen araştırmaların yoğun olarak araştırıldığı anlaşılmaktadır.[106,107]

Çevresel toksinlerin çoğunun suda eriyebilir olduğunu bu nedenle yağ dokusunda birikebileceğini biliyoruz. Bu birikim sadece skrotum ve testis çevresinde değil vücudun başka yerlerinde de birikerek hormon dengesini bozup erkek infertilitesine neden olabilmektedir.[108] Obez erkeklerde vücudun diğer yerlerinde olduğu gibi skrotum civarındaki yağ dokusu da artacağı için toksinlerin bu bölgede birikerek doğrudan spermatogenezi etkileyebilecekleri bildirilmektedir. Organokloridler gibi lipofilik bileşiklerin skrotal alanda olmasa bile spermatogenezi olumsuz olarak etkileyebilecekleri bildirilmiştir.[109] Yine akrilamid isimli kimyasal verilmesinin obezlerde infertiliteyi daha fazla arttırdığı gösterilmiştir.[95] Buna karşın Magnusdottir ve arkadaşları çevresel toksinlerden ziyade sedanter yaşam ve obezitenin sperm kalitesini bozduğunu belirtmiştir.[31]

Skrotal ısı artışının infertilite ile ilişkili olabileceği yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda ortaya konulmuştur.[110] Örneğin bisiklet sürücüleri ve kamyon şoförlerinde skrotal ısının artarak spermatgenezi olumsuz olarak etkileyebileceği belirtilmektedir.[110,111] Obezitenin skrotal ısıyı arttırması da infertilite ile ilişkili bulunmuştur.[112,113] Buna göre skrotal lipomatozis skrotal ısıyı artırarak spermatogenezi bozabilmektedir. Obez olguların belirgin artmış skrotal yağ oranlarının olduğu gösterilmiştir.[114] Obez olgularda hem skrotal yağın artması hem de bu olgularda sedanter yaşamın hakim olması skrotal ısıyı arttırmaktadır. Shafik ve Olfat'ın çalışmalarında skrotal lipomatozisin obez olguların %63'ünde olduğu gösterilmiştir.[114] Bu çalışmada obez infertil olgularda spesifik skrotal yağ oranlarının infertil obez olmayanlara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir. Obezitenin DM'le ilişkili olduğu ve DM'ünde hipogonadizm yaparak spermatogenezi etkilediği bilinmektedir. Uyku apne sendromu obezlerin üçte ikisini genel toplumun ise %4'ünü etkilemektedir. Bu sendromda testosteron seviyesi azalmakta bu da spermatogenezi bozabilmektedir.[115] Bazı çalışmalarda ise tartışılmakla birlikte hipertansiyonun arteriyel yapılarda meydana getirdiği değişiklikle (arteriyel sertlik) androjenleri azaltıp infertilite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[116,117]

Unutulmaması gereken bir noktada obezitenin erkek üreme sitemini erektil disfonksiyona neden olarak indirekt bir şekilde etkileyebileceğidir ki bu durum çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bundan başka Wegner ve arkadaşlarının çalışmasında 107 olgu fertilite açısından değerlendirilmiş olup olgular VKİ'ne göre normal, aşırı kilolu ve obez olanlar olmak üzere gruplara ayrılmışlardır.[118] Bu çalışmada VKİ ile sperm HA-bağlanma arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. VKİ'nin spermin hyaluran kaplı yapılara bağlanmayı azalttığı gösterilmiştir.

Tedavi

Erkeklerde kilo kaybının fertilite ve sperm fonksiyonları ile olan ilişkisini inceleyen veriler dağınık ve yetersiz olsa da egzersiz uygulamaları ve kırmızı et tüketiminin azaltılması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin son derece önemli olduğu bildirilmektedir. Kilo kaybının üreme hormonları ile olan ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda obez erkeklerin düşük kalorili diyetle beslenmeleri sonucu SHBG ve testosteron seviyelerinde artış görüldüğü belirtilmektedir (serbest ve total T).[119,120] Pek çok araştırmada diyet ve egzersiz ile sağlanan doğal kilo vermenin androjen seviyelerini arttırmasının yanısıra, inhibin seviyelerini arttırdığı buna karşılık insülin ve leptin seviyelerini azaltarak obezlerde sperm parametrelerini düzelttiği gösterilmiştir.[121,122] Ayrıca uyku apnesi olanlarda kilo kaybedilmesi sonrası serum testosteron seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.[123] Yine diabetik obezlerde kilo kaybı sonucu ED'nin düzeldiği gösterilmiştir.[124] Ayrıca, egzersiz ve diyet ilişkili kilo kaybı ile birlikte yağ dokusunun azalması infertilite ile ilişkili olan Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF alfa), interlökin-6 (IL-6) ve diğer inflamatuvar sitokinlerin seviyesini azalmaktadır. Çalışmalar özellikle intraabdominal bölgede bulunan yağ oranlarının azalmasının üreme fonksiyonlarını arttırdığını göstermiştir.

Yaşam tarzı değişikliklerinden başka obezitenin azaltılmasına yönelik olarak ilaç kullanılabileceği de bildirilmiştir. Bu amaçla Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan orlistat ve sibutramin olmak üzere iki farklı ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlardan ilki pankreatik lipazı inhibe ederek intestinal yağ absorbsiyonunu azaltmakta diğeri de beyinde nörepinefrin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin deaktivasyonunu inhibe ederek iştahı azaltmaktadırlar. Ancak bu ilaçların kullanımına bağlı olarak kilo kaybedilmesi orta derecededir.[125] Obez erkeklerde özellikle artmış östrojen ve azalmış testosteron seviyeleri ile ilişkili olan infertilite durumundaki olgularda aromataz inhibitörleri verilmesi de bir diğer seçenektir. Bilindiği üzere aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene aşırı dönüşümlerini inhibe ederler. Zumoff ve arkadaşları östrojen biyosentezinin aromataz inhibitörü olan testolakton ile inhibe edilmesi ile obezlerde hipogonadotropik hipgonadizme bağlı infertilitenin giderildiği belirtmektedir.[126] Bir başka çalışmada da aromataz inhibitörü anastrazol kullanılması ile bir olguda testosteron, FSH ve LH seviyelerinin normale gelerek östrojen seviyelerinin, spermatogenezin ve fertilitenin düzeldiği gösterilmiştir.[127] Aşırı kilolular, obezler ve normal olguların bulunduğu bir çalışmada anastrazol tedavisinin testosteron östradiol oranını arttırdığı bununda artan semen parametreleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[128] Anastrazol ve testolakton'un semen parametreleri ve hormon seviyelerine olan etkilerinin benzer olduğu ortaya konulmuştur. Raman ve Schlegel isimli araştırmacılar ise testosteron seviyeleri düşük ya da normal olan azoospermik olgulara bir aromataz inhibitörü olan anastrazol verilmesi ile testosteron östrojen oranları ile serum testosteron seviyelerinin normale geldiğini ve semen parametrelerinin düzeldiğini belirtmişlerdir.[129] Ancak bu çalışmada bunun gebelik oranlarına yansıyıp yansımadığı belirtilmemektedir. Yine obez hipogonadotropik hipogonadizmi olan olgulara letrozol verilmesi ile serum testosteron seviyelerinin artarak normale geldiği ve aynı tedavinin obez olgularda serum testosteron seviyelerini düzelttiği Loves ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir.[130] Benzer çalışmalarla bu durumun ortaya konulduğu anlaşılmaktadır.[131] Buna karşın kontrollü, randomize çalışmalar ihtiyaç olduğu açıktır. Gelecekte yağ doku kaynaklı olup enerji balansı, iştah ve üreme fonksiyonunda önemli olan leptinin regülasyonu ile ilgili tedavilerin önemli olacağı bildirilmektedir.[131]

Obezlerde bariatrik cerrahi (kilo kaybetme cerrahisi) mide ve ince barsaktaki bazı bölümlerin bypass edilmesini sağlayan bir cer-

rahi yaklaşımdır. Bu tedavi şekli diğer tedavi şekilleri ile yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz olduğu şiddetli obez (VKİ >40 kg/m^2) olgulara önerilmektedir. Obezite nedeni ile uygulanan bu ameliyatın kadınlarda ovulasyon siklusları ile postoperatif gebelikleri arttırdığı gösterilse de erkeklerde bu durumun daha az araştırıldığı anlaşılmaktadır. Hammoud ve arkadaşlarının 22 obez erkeğin 42 obez erkek grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada 22 olguda gastrik cerrahi sonrası serum östradiol seviyelerinin düştüğü buna karşılık testosteron oranlarının arttığı bildirilmiştir.[132] Bir incelemede bu cerrahiler sonrası östrojenin azaldığı, testosteronun normale döndüğü ve adipokinlerin düzenlendiği bildirilmiştir.[133] Bastounis ve arkadaşlarının çalışmalarında vertikal band gastroplasti operasyonu geçiren obez olgularda östrojen seviyelerinin belirgin olarak düştüğü buna karşılık testosteron, SHBG ve FSH seviyelerinin ise anlamlı olarak yükseldiği belirtilmektedir.[134] Cinsel işlevlerin düzeldiği de rapor edilmiştir. Di Frega ve arkadaşlarının çalışmalarında daha önce sağlıklı olan 6 olgu Roux-en Y gastrik bypass cerrahi sonrası azoospermik hale gelmişlerdir.[135] Buna göre normal hormon seviyelerine rağmen biyopsi testiste spermatogenetik arrestin olduğu azoospermiyi göstermiştir. Bu nedenle kontrolsüz kilo kaybetmenin olumsuz etkiler yapabileceği de anlaşılmaktadır.

Obezitenin kadınlarda invitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonuçları üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinse de bu durumun erkek ilişkili infertilitedeki sonuçları tam olarak bilinmemektedir.[136] Çalışmalar erkeklerdeki obezitenin IVF ya da embriyo transferi olan kadınlardaki sonuçları etkilemediğini göstermektedir.[137] Skrotal lipektomi skrotal yağ birikimi olanlarda yapılabilen bir diğer seçenektir. Shafik, skrotal lipektominin sperm sayı ve kalitesini olguların %65'inde arttırdığını bildirmiştir. Ayrıca olguların %20'sinde lipektomi sonrası gebelik sağlandığını bildirmiştir.[114]

Sonuç olarak vücut kitle indeksi ile erkek infertilitesi ve bununla ilişkili olan sperm sayısı, hareketi ve morfolojisi ya da sperm DNA hasarı ilişkisi ile ilgili araştırmaların klinik ve deneysel anlamda giderek artan oranlarda ortaya çıktığı görülmektedir.[138-140] Bu çalışmaların sonuçlarına göre vücut kitle indeksinin artış seviyesi ile sperm fonksiyonlarının bozulma oranlarının paralel olarak etkilendiği belirtilmekle beraber özellikle olgu sayısı düşük çalışmalarda farklı sonuçların alındığı görülmektedir.[32,33,38,39,141-151] Bu nedenle başta deneysel araştırmalar olmak üzere gebelik oranlarını da içeren geniş prospektif randomize klinik çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerektiği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ ? A review article. Dig Dis Sci. 2009;54:1847-56.
2. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. Fertil Steril. 2008;90:897-904.
3. Arslan B, Kadıoğlu A. Obezite ve üreme sağlığı. Çevrenin erkek cinsel sağlığına etkisi ve korunma yolları. The effect of environment on male sexual health and prevention methods. Çayan S, Ayyıldız A. Editörler. Güneş Tıp Kitabevi. 2010:221-227.
4. Barnett R. Obesity. Lancet 2005;3;365:1843.
5. Villamor E, Msamanga G, Urassa W, Petraro P, Spiegelman D, Hunter DJ, Fawzi WW. Trends in obesity, underweight, and wasting among women attending prenatal clinics in urban Tanzania, 1995-2004. Am J Clin Nutr. 2006;83:1387-94.
6. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. Fertil Steril. 2010:1;93:2222-31.
7. Jones PH. Management of obesity in the prevention of cardiovascular disease. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2010;2011;6:33-6.
8. Riviera J, Baquera S, Gonzalez CT, Olais G, Sepulveda J. Nutrition transition in mexico and other Latin Amarican countries. Nutr Rv. 2004:62:148-57.
9. Mohamad WB, Mokhtar N, Mafauzy M, Mustaffa BE, Musalmah M. Prevalance of obesity and overweight in northeastern peninsular Malaysia and their relationship with cardiovascular risk factors. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1996;27:339-42.
10. Olatunbosun ST, Kaufman JS, Bella AF. Prevalence of obesity and overweight in urban adult Nigerians. Obes Rev. 2010 (6). doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00801.x.
11. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22:39-47.
12. National cancer for health statistics national health and nutrition examination surbey fast stast. Obesity and overweight. www.cdc.gov/nchs/fastats/overwt.html.
13. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. Obesity (Silver Spring). 2008;16:2323-30.
14. Björntorp P. Obesity. Lancet. 19979;350:423-6.
15. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25 :1551-6.
16. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları. The results of obesity and hypertension screening in Turkey. Endokrinolojide yönelişler. 2002:11:1-15.
17. Onat A, Şensoy V, Erer V, Başar O, Ceyhan K. Onat A (editör). Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri çalışması. The study of heart health and risk factors in adults in Turkey. Argos iletişim, 2001;103.
18. World Health Organization. Obesity and overweight; 2006. Retrieved from www.who/int/en.
19. Consensus development conference panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Ann Intern Med. 1991:115:956-61.
20. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA. 1999;27;282:1530-8.
21. Abdel-Halim RE. Obesity: 1000 years ago. Lancet. 2005;16-22;366:204.
22. Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, Cobbe S, Ford I, Sattar N. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. Heart. 2011;97:564-8.
23. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol. 2007;52:331-43
24. Zimmerman M, Hrabosky JI, Francione C, Young D, Chelminski I, Dalrymple K, Galione JN. Impact of obesity on the psychometric properties of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria for major depressive disorder. Compr Psychiatry. 2011;52:146-50.
25. Kutlutürk F, Öztürk B, Yıldırım B, Özuğurlu F, Çetin İ, Etikan İ, Sazlıdere H, Tetikçok R, Akbaş A, Şahin İ. Obezite Prevalansı ve Metabolik Risk Faktörleri ile İlişkisi: Tokat İli Prevalans Çalışması. Obesity Prevalence and Its Association with Metabolic Risk Factors: Tokat Province Prevalence Study. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2011;31:156-63.
26. Gupta RK, Chandra A, Verm AK, Kumar S. Obstructive sleep apnoea: a clinical review. J Assoc Physicians India. 2010;58:438-41.
27. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. Environ Health Perspect. 2000;108:961-6.
28. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007;22:1634–1637.
29. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. Hum Reprod. 2007;22:2488-93.
30. Sekhavat L, Moein MR. The effect of male body mass index on sperm parameters. Aging Male. 2010;13:155-8.
31. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. Hum Reprod. 2005;20:208-15.
32. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. 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;1;93:2222-31.
33. Koloszár S, Fejes I, Závaczki Z, Daru J, Szöllosi J, Pál A. Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. Arch Androl. 2005;51:299-304.
34. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007;22:1634-7
35. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. Epidemiology. 2006;17:520-3.
36. Shalaby MA, el-Zorba HY, Kamel GM. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. Pharmacol Res. 2004;50:137-42.
37. Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U. Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. Biol Reprod. 2010;82:96-104.
38. Parazzini F, Marchini M, Tozzi L, Mezzopane R, Fedele L. Risk factors for unexplained dyspermia in infertile men: a case-control study. Arch Androl. 1993;31:105-13.
39. Ayers JW, Komesu Y, Romani T, Ansbacher R. Anthropomorphic, hormonal, and psychologic correlates of semen quality in endurance-trained male athletes. Fertil Steril. 1985;43:917-21.
40. Andersson AM, Petersen JH, Jørgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2873-9.
41. Rybar R. Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. Andrologia. 2009;41:141–149.
42. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16:293-311.
43. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile ? Fertil Steril. 2008;90:619-26.
44. Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. Fertil Steril. 2008;90:346-51.
45. Nicopoulou SC, Alexiou M, Michalakis K, Ilias I, Venaki E, Koukkou E, Mitios G, Billa E, Adamopoulos DA. Body mass index vis-à-vis total sperm count in attendees of a single andrology clinic. Fertil Steril. 2009;92:1016-7.
46. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. Fertil Steril. 2004;82:863-70.
47. Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal Eel-D, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, Mostafa T. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. Fertil Steril. 2010;94:581-4.
48. Fejes I, Koloszár S, Závaczki Z, Daru J, Szöllösi J, Pál A. Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. Arch Androl. 2006;52:97-102.
49. Martini AC, Tissera A, Estofán D, Molina RI, Mangeaud A, de Cuneo MF, Ruiz RD. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. Fertil Steril. 2010;94:1739-43.
50. Qin DD, Yuan W, Zhou WJ, Cui YQ, Wu JQ, Gao ES. Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality ? Asian J Androl. 2007;9:827-34.
51. Pacey AA. Environmental and lifestyle factors associated with sperm DNA damage. Hum Fertil. 2010;13:189-93.
52. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. J Androl. 2006;27:450-2
53. Kriegel TM, Heidenreich F, Kettner K, Pursche T, Hoflack B, Grunewald S, Poenicke K, Glander HJ, Paasch U. Identification of diabetes- and obesity-associated proteomic changes in human spermatozoa by difference gel electrophoresis. Reprod Biomed Online. 2009;19:660-70.
54. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. J Androl. 2003;24:41-8.
55. Pirgon O, Ataberk ME, Tanju IA. Metabolic syndrome features presenting in early childhood in alström syndrome: a case report. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1:278-80.
56. Hammoud A, Carrell DT, Meikle AW, Xin Y, Hunt SC, Adams TD, Gibson M. An aromatase polymorphism modulates the relationship between weight and estradiol levels in obese men. Fertil Steril. 2010;94:1734-8.
57. Lübbert H, Leo-Rossberg I, Hammerstein J. Effects of ethinyl estradiol on semen quality and various hormonal parameters in a eugonadal male. Fertil Steril. 1992;58:603-8.
58. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. J Androl. 2006;27:619-26.
59. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. J Clin Endocrinol Metab. 1979;49:905-16.
60. Bolt HM, Göbel P. Formation of estrogens from androgens by human subcutaneous adipose tissue

in vitro. Horm Metab Res. 1972;4:312-3.
61. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. Med Hypotheses. 2001;56:702-8.
62. Kalla NR, Nisula BC, Menard R, Loriaux DL. The effect of estradiol on testicular testosterone biosynthesis. Endocrinology. 1980;106:35-9.
63. Wang C, Erickson GF, Hopper B, Bsueh AJ. Direct inhibitory effect of enclomiphene citrate and estradiol on testis functions in hypophysectomized rats. Biol Reprod. 1980;22:645-53.
64. Wu FC, Swanston IA, Baird DT. Raised plasma oestrogens in infertile men with elevated levels of FSH. Clin Endocrinol (Oxf). 1982;16:39-47.
65. Jarow JP, Kirkland J, Koritnik DR, Cefalu WT. Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. Urology. 1993;42:171-4.
66. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. J Urol. 2001;165:837-41.
67. Mendoza SG, Zerpa A, Velazquez E, Schwarzenberg A, Hynd B, Kashyap ML, Laskarzewski P, Glueck CJ. Sex hormones, lipids, lipoprotein cholesterols, and apolipoproteins in normal and obese subjects: atherogenic relationships. Int J Obes. 1986;10:427-41.
68. Amatruda JM, Harman SM, Pourmotabbed G, Lockwood DH. Depressed plasma testosterone and fractional binding of testosterone in obese males. J Clin Endocrinol Metab. 1978;47:268-71.
69. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. J Clin Endocrinol Metab. 1977;45:1211-9.
70. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, Rosenfeld RS. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:929-31.
71. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. Cancer Causes Control. 2002;13:353-63.
72. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:997-1000.
73. Kley HK, Krüskemper HL. Total and free testosterone in the male depending on body weight. Dtsch Med Wochenschr. 1979;19;104:1478-82
74. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. Eur J Endocrinol. 2003;149:601-8.
75. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2618-23.
76. Strain GW, Zumoff B, Kream J, Strain JJ, Deucher R, Rosenfeld RS, Levin J, Fukushima DK. Mild Hypogonadotropic hypogonadism in obese men. Metabolism. 1982;31:871-5.
77. Blank DM, Clark RV, Heymsfield SB, Rudman DR, Blank MS. Endogenous opioids and hypogonadism in human obesity. Brain Res Bull. 1994;34:571-4.
78. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:64-73.
79. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc Nutr Soc. 2001;60:329-39.
80. Bhat GK, Sea TL, Olatinwo MO, Simorangkir D, Ford GD, Ford BD, Mann DR. Influence of a leptin deficiency on testicular morphology, germ cell apoptosis, and expression levels of apoptosis-related genes in the mouse. J Androl. 2006;27:302-10
81. Hoffler U, Hobbie K, Wilson R, Bai R, Rahman A, Malarkey D, Travlos G, Ghanayem BI. Diet-induced obesity is associated with hyperleptinemia, hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and glomerulopathy in C57Bl/6J mice. Endocrine. 2009;36:311-25.
82. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med. 1996;1;334:292-5.
83. Goncharov NP, Katsya GV, Chagina NA, Gooren LJ. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years. Andrologia. 2009;41:76-83.
84. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. Mol Cell Endocrinol. 2010;25;316:180-6.
85. Jope T, Lammert A, Kratzsch J, Paasch U, Glander HJ. Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa. Int J Androl. 2003;26:335-41.
86. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3673-80.
87. Zorn B, Osredkar J, Meden-Vrtovec H, Majdic G. Leptin levels in infertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. Int J Androl. 2007;30:439-44.
88. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. Andrologia. 2007;39:22-7.
89. Aquila S, Gentile M, Middea E, Catalano S, Morelli C, Pezzi V, Andò S. Leptin secretion by human ejaculated spermatozoa. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4753-61.
90. Tena-Sempere M, Barreiro ML. Leptin in male reproduction: the testis paradigm. Mol Cell Endocrinol. 2002;25;188:9-13.
91. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;4;94:1023-8.
92. Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Jørgensen N, Brown EH, Baker HW. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. Hum Reprod. 2009;24:1561-8.
93. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, Herbison AE, Grattan DR, Anderson GM. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. Endocrinology. 2009;150:2805-12.
94. Mounzih K, Lu R, Chehab FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. Endocrinology. 1997;138:1190-3.
95. Tortoriello DV, McMinn JE, Chua SC. Increased expression of hypothalamic leptin receptor and adiponectin accompany resistance to dietary-induced obesity and infertility in female C57BL/6J mice. Int J Obes (Lond). 2007;31:395-402.
96. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. FASEB J. 1999;13:1231-8.
97. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. Diabetes Res Clin Pract. 2008;79:156-63.
98. Panidis D, Goulis DG, Katsikis I, Koliakos G, Georgopoulos NA, Diamanti-Kandarakis E. Serum and seminal plasma ghrelin levels in men with normospermia and dyspermia. Gynecol Endocrinol. 2008;24:320-5.
99. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. Andrologia. 2011;43:121-8.
100. Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. Int J Androl. 2010;1-9.
101. Puchau B, Ochoa MC, Zulet MA, Marti A, Martínez JA, Members G. Dietary total antioxidant capacity and obesity in children and adolescents. Int J Food Sci Nutr. 2010;61:713-21.
102. Pierik FH, Burdorf A, de Jong FH, Weber RF. Inhibin B: a novel marker of spermatogenesis. Ann Med. 2003;35:12-20.
103. Bernard DJ, Woodruff TK, Plant TM. Cloning of a novel inhibin alpha cDNA from rhesus monkey testis. Reprod Biol Endocrinol. 2004;7;2:71.
104. Winters SJ, Wang C, Abdelrahaman E, Hadeed V, Dyky MA, Brufsky A. Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells Int J Food Sci Nutr. 2010;61:713-21.
105. Globerman H, Shen-Orr Z, Karnieli E, Aloni Y, Charuzi I. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. Endocr Res. 2005;31:17-26.
106. Fernandez CD, Bellentani FF, Fernandes GS, Perobelli JE, Favareto AP, Nascimento AF, Cicogna AC, Kempinas WD. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. Reprod Biol Endocrinol. 2011;11:9:32.
107. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ. Obesity and age affect male fertility potential. Fertil Steril. 2010;94:2898-901.
108. Piroli L. Management of Chronic Toxin Accumulation. Journal of Biomedical Therapy. 2007:1:4-7.
109. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. Diabetes Care. 2004;27:861-8.
110. Jung A, Strauss P, Lindner HJ, Schuppe HC. Influence of heating car seats on scrotal temperature. Fertil Steril. 2008;90:335-9.
111. Banks S, King SA, Irvine DS, Saunders PT. Impact of a mild scrotal heat stress on DNA integrity in murine spermatozoa. Reproduction. 2005;129:505-14.
112. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. Andrologia. 2007;39:203-15.
113. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Olsen J. Diurnal scrotal skin temperature and semen quality. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. Int J Androl. 2000;23:309-18.
114. Shafik A, Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. Br J Urol. 1981;53:55-61.
115. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. Obes Res. 2005;13:780-6.
116. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. J Am Geriatr Soc. 2003;51:1627-32.
117. Fogari R, Zoppi A, Preti P, Rinaldi A, Marasi G, Vanasia A, Mugellini A. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males. Am J Hypertens. 2002;15:217-21.
118. Wegner CC, Clifford AL, Jilbert PM, Henry MA, Gentry WL. Abnormally high body mass index and tobacco use are associated with poor sperm quality as revealed by reduced sperm binding to hyaluronan-coated slides. Fertil Steril. 2010;93:332-4.
119. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. Int J Obes (Lond). 2010;34:1396-403.
120. Monteiro R, Assunção M, Andrade JP, Neves D, Calhau C, Azevedo I. Chronic green tea consumption decreases body mass, induces aromatase expression, and changes proliferation and apoptosis in adult male rat adipose tissue. J Nutr. 2008;138:2156-63.
121. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab. 2004;6:208-15.
122. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. Obes Res. 2003;11:689-94.
123. Semple PA, Graham A, Malcolm Y, Beastall GH, Watson WS.. Hypoxia, depression of testosterone, and impotence in pickwickian syndrome reversed by weight reduction. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;29;289:801-2.
124. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. J Sex Med. 2009;6:254-61.
125. Yun JW. Possible anti-obesity therapeutics from nature--a review. Phytochemistry. 2010;71:1625-41.
126. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. Metabolism. 2003;52:1126-8.
127. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4:415-9.
128. Itoh N, Kumamoto Y, Maruta H, Tsukamoto T, Takagi Y, Mikuma N, Nanbu A, Tachiki H. Therapeutic efficacy of testolactone (aromatase inhibitor) to oligozoospermia with high estradiol/testosterone ratio. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1991;82:204-9.
129. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. J Urol. 2002;167:624-9.
130. Loves S, Ruinemans-Koerts J, de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. Eur J Endocrinol. 2008;158:741-7.
131. Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. Fertil Steril. 2011;95:809-11.
132. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolotkin RL, Meikle AW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1329-32.
133. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6:87-102.
134. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, Alexiou D. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. Eur Surg Res. 1998;30:43-7.
135. di Frega AS, Dale B, Di Matteo L, Wilding M. Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report. Hum Reprod. 2005;20:997-8.
136. Awartani KA, Nahas S, Al Hassan SH, Al Deery MA, Coskun S. Infertility treatment outcome in sub groups of obese population. Reprod Biol Endocrinol. 2009;27;7:52.
137. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;127:88-93.
138. Cabler S, Agarwal A, Flint M, du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. Asian J Androl. 2010;12:480-9.
139. Mydlo JH. The impact of obesity in urology. Urol Clin North Am. 2004;31:275-87.
140. Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Paternal diet-induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse. Fertil Steril. 2011;15;95:1349-53.
141. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, O'Donnell AB, McKinlay JB. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. Eur J Endocrinol. 2006;155:443-52.
142. Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. Eur J Epidemiol. 2004;19:657-63.
143. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenn-Schinkel K, Nader A, Sregi G, Lapin A, Hermann M, Berger P, Marberger M. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. Urology. 2003;61:629-33.
144. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. J Androl. 2007;28:397-406.
145. Meikle AW, Bishop DT, Stringham JD, Ford MH, West DW. Relationship between body mass index, cigarette smoking, and plasma sex steroids in normal male twins. Genet Epidemiol. 1989;6:399-412.
146. Ukkola O, Gagnon J, Rankinen T, Thompson PA, Hong Y, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Age, body mass index, race and other determinants of steroid hormone variability: the HERITAGE Family Study. Eur J Endocrinol. 2001;145:1-9.
147. Jankowska EW, Medras M, Rogucka EA. Body mass index, waist/hip ratio and androgen-estrogen activity in younger versus older Polish men. Aging Male. 2000;3:177-84.
148. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. Int J Obes Relat Metab Disord. 1993;17:643-9.
149. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. Neth J Med. 2008;66:103-9.
150. Hautanen A, Mänttäri M, Manninen V, Tenkanen L, Huttunen JK, Frick MH, Adlercreutz H. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. Atherosclerosis. 1994;105:191-200.
151. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Navarro MA, Soler J. Determinants of sex hormone-binding globulin concentrations in a cross-sectional study of healthy men randomly selected. J Nutr Health Aging. 2007;11:60-4.