

# Metabolik sendromun erkek fertilitesi üzerine etkileri

Dr. Alper Ötünçtemur, Dr. Süleyman Sami Çakır, Dr. Murat Dursun, Doç. Dr. Emin Özbek  
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

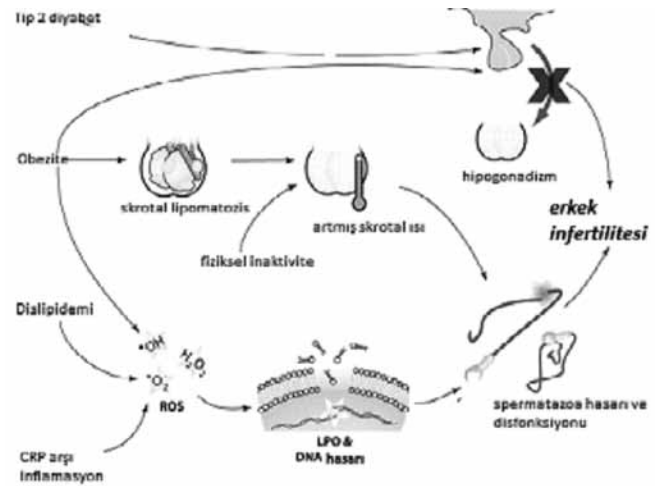
Metabolik sendrom (MetS); insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği kompleks endokrin bozukluğudur. MetS; insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (1,2). Hareketsiz hayat tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişme gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (3). MetS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-69 yaş grubunda ise %43.5 oranında görülmektedir (4). MetS için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır, fakat literatürde yaygın olarak National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) MetS tanı kriterleri tercih edilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1:** NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

<b>Bel Çevresi</b>	Kadınlarda > 88 cm Erkeklerde > 102 cm
<b>Trigliserit</b>	>150 mg/dl
<b>HDL (High-density lipoprotein)</b>	Kadınlarda < 50 mg/dl Erkeklerde < 40 mg/dl
<b>Kan Basıncı</b>	≥130/85 mmHg veya 3 aydan önce tedavi edilmemiş hipertansiyon
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	> 110 mg/dl

Bir yıl korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik gerçekleşmiyorsa çift subfertil sayılır ve bu oran toplumda %15 düzeyindedir. Bunun %20-50 kadarında sebep erkek faktördür (5). Son yıllarda yapılan birçok çalışma erkek reproduktif fonksiyonlarında belirgin bir azalmanın ve subfertil erkek popülasyonunda bir artışın olduğunu göstermektedir (6,7). Erkek fertilitesi pek çok değişik nedene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Geçirilmiş

enfeksiyonlar, genetik sebepler, hormonal bozukluklar, diyabet, böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar, inmemiş testis gibi patolojiler de erkek fertilitésinin başlıca nedenleri arasında yer alır. Bunların yanı sıra beslenme, çevresel kirliliğin artması, radyasyon, kimyasal maddelere maruz kalma, sigara tüketiminin artması alkol ve bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı gibi çevresel sebepler de son dönemde erkek fertilitésinin görülme sıklığını arttıran diğer nedenlerdendir (Şekil 1). Giderek artan oranda görülen sedanter hayat tarzı ve MetS parametreleri de erkek fertilitésini etiolojisinde rol oynamaktadır. Bu nedenle MetS ile erkek fertilitésini arasındaki ilişki birçok çalışmada ele alınmıştır. Biz de bu derlemede; MetS ve parametrelerinin erkek fertilitésini üzerine etkilerini güncel yayınların eşliğinde değerlendirdik.



**Şekil 1:** Metabolik sendromun fertilité üzerine etki mekanizmaları (80)  
Kısaltmalar: CRP; C reaktif protein, ROS; reaktif oksijen radikalleri, OH; serbest hidroksil, O<sub>2</sub><sup>-</sup>; süperoksit anyon, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; hidrojen peroksit, LPO; lipid peroksidasyonu

## A) Obezitenin Fertilité Üzerine Etkileri

Obezite; Enerjiden zengin gıdaların alımındaki artış, yağ ve şeker oranlarının arttığı gıdaların tüketimi, fiziksel

aktivitenin azalması, sedanter yaşam ve hareketsizliğin artmasıyla günümüzde gittikçe yaygınlaşan ve tüm dünyada halk sağlığını tehdit eden bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite genellikle kilogram olarak vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilen rakamlara göre sınıflandırılır (Vücut Kitle İndeksi=VKI). VKI 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar normal bireyleri oluştururken, 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar aşırı kilolu ve 40 kg/m<sup>2</sup> ya da üzerinde olanlar morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır (8). 2009 yılında yapılan bir çalışmada Amerikalılarda obezite oranının %30, fazla kilolu oranının %66 olduğu rapor edilmiştir (9). Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada erkeklerde obezite prevalansının sırasıyla %21.5 ve %21.1 olduğu gösterilmiştir (10,11).

Obezitenin son yıllarda infertilite ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Klinik çalışmalarla obezite ve infertilite ilişkisi özellikle son 5 yılda yoğun olarak incelenmeye başlanmıştır. Yeni yapılan bir çalışmada kilo vermenin semen parametrelerinde ve seks hormon seviyelerinde düzelme ile birlikte olduğu gösterilmiştir(12). Danimarka'da Ramlau-Hensen ve ark.larının 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 (13). Benzer şekilde Magnusdottir ve ark.larının çalışmalarında 72 çiftin incelenmesi sonrası VKI'nin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olmasının subfertilite riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı saptanmıştır (14). Deneysel çalışmalarda, yüksek kolesterol ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre fertilite oranlarının azaldığını, sperm karakteristiklerinin ise bozulduğunu göstermişlerdir (15), başka bir çalışmada diet ile oluşturdukları obez fare modelinde sperm motilitesinin olumsuz olarak etkilendiği bildirilmiştir (16). Aynı şekilde VKI ile sperm konsantrasyonu arasında da ters bir ilişki saptanmıştır (17). Bunların aksine sperm sayısı ve konsantrasyonu ile obezite arasında ilişki olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (18-20). Obezite ile ilişkili olarak incelenen bir diğer semen parametresi sperm motilitesidir. Bir araştırmada obez fertil grup ve obez infertil grupta sperm motilitesi sırası ile %57.50 ve %13.25 olarak belirtilmektedir. Bu çalışmada sperm konsantrasyonuna ilave olarak VKI ile sperm motilitesi arasında da negatif bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Fejes ve ark.ları ise bel çevresi oranlarının total motil sperm sayısı ve hızlı ileri hareket ile ilişkili olduğunu orta-

ya koymuşlardır (21-23). Buna karşın bazı çalışmalarda obezitenin sperm motilitesine etki etmediği belirtilmiştir (24).

Obezite erkek fertilitesi üzerine çeşitli mekanizmalarla etki etmektedir. Bilindiği üzere östradiol erkek infertilitesi üzerine olumsuz etki etmektedir. Etilin östradiol verilmesinin fertil erkeklerde sperm sayı ve motilitesini azalttığı gösterilmiştir (25). Östradiol (E2) normal olarak Leydig hücrelerinden ve periferel aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesi ile elde edilir (26). Aromataz enzimi yağ dokusunda bulunmakta olup adipoz doku periferel aromatisasyonun yapıldığı temel yerdir (27). Aromataz enzimi testosteronun östradiol ve östrona dönüşümünü sağladığından obez bireylerde yağ dokusunda bu enzimin ekspresyonunun artmasına bağlı olarak androjenlerin östrojene dönüşümünün arttığı bildirilmektedir (28). Obezite ile artmış östradiol seviyeleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ortalama yaşları 28.2 yıl olan 42 oligospermik erkeğin VKI'ne göre 25 kg/m<sup>2</sup>'in altında ve üstünde olarak ayrılıp incelendiği bir çalışmada sperm konsantrasyonunun anlamlı olarak VKI yüksek olanlarda azaldığı Testosteron(T)/E2 oranının ise östradiol lehine arttığı gösterilmiştir (21). Pavlovich ve ark.larının çalışmalarında ise şiddetli erkek infertilitesi olanlarda serum T seviyelerinin azaldığı buna karşılık östradiol seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (29). 1970'li yıllardan beri obezitenin testosteron ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) seviyelerinde azalma yaptığı belirtilmektedir (30-32). Chavarro ve ark.larının çalışmasında 183 hasta değerlendirilmiş olup subfertil popülasyondan VKI ile östradiolün pozitif, total T ve SHBG seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (24).

Obez olgularda çalışmalar FSH ve LH seviyelerinin düşük ya da normal olabileceğini göstermiştir (30,31). 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. Bu sonuçlar doğrultusunda bu grupta artmış infertilite riski gözükmektedir. Yağ dokusunun aşırı artması nedeni ile bazı hormonların ((leptin,adinopektin rezistin, adipokinler ) seviyesi artmakta ve bu durum obezite ile ilişkili mekanizmaların anormal çalışmasını

sağlamaktadırlar. 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 (33,34). Bununla ilişkili olarak Zorn ve ark.ları leptin'in FSH ve LH'dan bağımsız olarak leydig hücreleri üzerinden T ve SHBG aracılığı ile testiküler fonksiyonu bozabileceğini belirtmiştir (35). Başka bir çalışmada diyete bağlı olarak oluşturdukları obezite modelinde erkek sıçanlarda motilite ve ileri hareketli spermelerde azalma olduğu serum leptin seviyelerinin 5 kat arttığı ve dişi ratlarda gebelik oranlarının anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (16). Dolayısıyla bu çalışmalarda obezite ile ilişkili olarak artmış leptin düzeylerinin infertilite yol açabileceği gösterilmiştir.

İnfertilitenin bazı sendromlarla (Prader Willi, Klinefelter v.s.) birlikte olması ve bu sendromlara obezitenin eşlik etmesi, bu ilişkinin genetik kökenli olabileceğini düşündürmektedir (36). 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 (37). Yeni yapılan bir çalışmada obez olanlarda VKI normal değerler arasında olan bireylere göre hareketli sperm sayısı oranının daha az ve spermlerdeki DNA hasar oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (38). Yine yakın zamandaki deneysel bir çalışmada, obez farelere diet ve egzersiz uygulanması neticesinde sperm motilitesinde düzelmeye, DNA hasarı ve oksidatif stres elemanlarında azalma tespit edilmiştir (39).

Obez kişilerde skrotal yağ oranlarında belirgin artış olduğu gösterilmiştir (40). Obez olgularda hem skrotal yağın artması hem de bu olgularda sedanter yaşamın hakim olması skrotal ısıyı arttırmaktadır. Skrotal ısı artışının infertilite ile ilişkili olabileceği yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda ortaya konulmuştur (41).

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 da kabul edilebilir (19,42). 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 (43).

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 (44). Unutulmaması gereken bir noktada obezitenin erkek üreme sistemini erektil disfonksiyona neden olarak indirekt bir şekilde etkileyebileceğidir ki bu durum çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.

### Dislipideminin Fertilité Üzerine Etkileri

Metabolik sendromun diğer bir parametresi olan dislipidemi, semen kalitesinde ve dolayısıyla fertilizasyonda etkilidir. 2000 yılında yapılan bir çalışmada 106 infertil erkek hastanın % 65'inde dislipidemi saptanmış. Dislipidemi hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi veya her ikisinin birlikteliği olarak belirtilmiştir (45). Deneysel bir çalışmada yüksek kolesterolü diyet uygulanan grupta fertilitede, testis boyutunda ve sperm karakterlerinde anlamlı olarak bozulma saptanmıştır(46).Yine aynı çalışmada yüksek kolesterolü diyet uygulanan gruba antioksidan tedavi ve statin tedavisi verilmiş ve fertilité indeksinin tedavi alan grupta anlamlı olarak düzeldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada sadece yüksek kolesterolü diyetin azalmış fertilité ile ilişkisi gösterilmemiş, ayrıca antioksidan tedavi ve lipid düzenleyici tedavinin fertilité üzerinde terapötik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar dislipideminin neden olduğu testislerdeki oksidatif stresin azalmış fertilitede etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bugüne kadar serum lipid seviyeleri ve semen parametreleri arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Fakat yapılan bir çalışmada azospermik erkeklerde serum lipid seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (47), ayrıca tavşanlarla yapılan bir çalışmada hipertrigliserideminin akrozom reaksiyonu esnasında azalmış sperm kapasitasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (48). Hiperkolesterolemik hastalarda gösterilen epididimal disfonksiyon, sperm epididimal maturasyonu sırasında bazı modifikasyonlara uğramasına ve biyokimyasal değişikliklere bağlı olabilir. Bu da sperm motilitesinde azalmaya

ve morfolojide bozulmalara yol açmaktadır (49,50). Buna karşın yapılan bir çalışmada HDL ve LDL seviyelerinin anormal değerlerinde sperm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (51). Sonuç olarak dislipidemi saptanan hastalarda erkek infertilitesi yaygın olarak saptanmaktadır ve dislipidemiye yönelik tedaviler erkek infertilitesinde terapötik olarak olumlu etki gösterebilir.

### **Diyabetin Fertilite Üzerine Etkileri**

İnsülin direnci birçok araştırmacı tarafından metabolik sendromdaki patolojik sapmaların altta yatan sebebi olarak kabul edilir. Diyabetli hastalarla yapılan çalışmalarda metabolik sendrom-infertilite paradigmasını doğrulayacak önemli ipuçları sağlanmıştır.

Literatür tarandığında diyabet ve hipogonadizm arasındaki ilişkiyi inceleyen ve hipogonadizmin diyabet için risk faktörü olduğunu gösteren 3 epidemiyolojik çalışmayı da içeren birçok makalenin mevcut olduğu görülmektedir. Haffner and ve ark.ları kohort bir çalışmanın verilerini analiz etmişler ve düşük SHBG'ye sahip katılımcılar arasında insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus(NIDDM) gelişme riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (52,53). Stellato ve ark.ları, Massachusetts Male Aging Study dotalarından faydalanarak yaptıkları analizde, düşük seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) değerlerinin ve yanı sıra düşük serbest testosteron seviyelerinin NIDDM gelişmesinde öncül olduğunu bulmuşlardır(54). Yine Oh ve ark.ları yaptıkları prospektif bir çalışmada benzer veriler rapor etmişlerdir. Bu üç çalışmada da hipogonadizmin sonradan gelişecek NIDDM 'in habercisi olduğunu vurgulamış ancak altta yatan patofizyolojiyi tam olarak aydınlatamamıştır. İnsülin direnci hem hipogonadizm hem de NIDDM için ortak etiyoloji olabilir (55).

Diğer birçok çalışmada hipogonadizm oranının NIDDM tanısı almadan önceki erkekler arasında yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Serum testosteron ve SHBG seviyelerinin, NIDDM erkeklerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tesbit edilmiştir (56). Andersson ve ark.ları da total testosterona ek olarak serbest testosteron seviyesini de değerlendirmiş ancak fark bulamamışlardır (57). Chang ve ark. da yaşlı NIDDM erkeklerde düşük serum testosteron seviyeleri bildirmelerine rağmen, FSH ve LH seviyelerinde kontrol grubuna göre bir fark tesbit etme-

mişlerdir (58). Dhindsa ve ark. diyabet hastalarının takip edildiği bir merkezde hipogonadizm insidansının %33 olduğunu bildirmiştir (59). Pitteloud ve ark. artmış insülin direncinin düşük testiküler seviyedeki (Leydig hücreleri) testosteron sekresyonuyla ilişkili olduğunu rapor etmiştir (60). Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada diyabeti sperm parametrelerinde bozulma ve testosteron düşüklüğü ile birlikte değerlendirmişlerdir ve olası infertilite etkeni olarak tespit etmişlerdir (61). Bütün bu çalışmalar NIDDM ve hipogonadizm birlikteliğini göstermektedir, ancak NIDDM ve hipogonadizm arasındaki spesifik ilişki hala tam olarak aydınlatılamamıştır ve daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Testosteronun, NIDDM ve hipogonadizm tanısı almış erkeklerde metabolik etkileri de değerlendirilmiştir. Boyanov ve ark.larının yaptığı kontrollü-randomize çalışmada, NIDDM, obez ve androjen yetersizliği semptomları olan orta yaş erkeklerin 3 ay boyunca testosteron ile tedavisinin ardından tüm parametrelerde istatistiksel olarak belirgin düzelme görülmüştür. Özellikle kan glukoz seviyesi ve HbA1c değerlerinde düşme androjen eksikliği semptomlarındaki düzelme ile birlikte izlenmiştir (62). Benzer bir çalışmada Kapoor ve ark.ları 24 hipogonadal NIDDM erkek hastada 3 ay boyunca intramusküler testosteron uygulanmasının glisemik kontrol, insülin direnci, total kolesterol ve visceral yağlanma üzerine yararlı etkilerini göstermişlerdir. Bu çalışmalar testosteronun diyabetik ve hipogonadal hastalarda çok sayıdaki metabolik bozukluklar üzerindeki olası tedavi edici etkisini göstermektedir. Böyle çalışmalar ilerleyen zamanlarda daha da önemli olacaktır, çünkü testosteron replasman tedavisi spermatogenezi baskılamaktadır ve gebelik elde etmeye çalışan hipogonadal erkeklerde kontrendikedir.

Ali ve ark.ları 314 nöropati ile birlikte olan diyabet hastasını değerlendirmişler ve bu hastaların nöropatisi olmayan diyabetik erkeklere ve kontrol grubuna göre yüksek sperm konsantrasyonu ve düşük sperm motilitesi olduğunu rapor etmişlerdir (63). Veriler diyabetin sperm disfonksiyonuna neden olabileceğini göstermektedir (61,63).

Diyabet, erektil disfonksiyon(ED), seminal emisyonunda yetersizlik ve retrograd ejakülasyon gibi erkek reproduktif potansiyeline etki eden komplikasyonlara neden olur. Diyabet hastalarında ED otonomik nöropati ve vasküler bozukluklardan kaynaklanır. Birçok epidemiyolojik çalış-



ma diyabet hastalarında artmış ED riskini göstermektedir (64-67). Başarısız emisyon ve retrograd ejakülasyonda otonomik nöropatiden kaynaklanır ve diyabet hastalarının %32'sinde çeşitli derecelerde ejakülatuar disfonksiyon mevcuttur (68). Sonuç olarak ejakülatuar bozukluklar diyabetik erkeklerde en sık infertilite sebebi olabilir (69). Bu nedenle metabolik sendromla birlikte olan diyabetik hastaların klinik bulgular varlığında retrograd ejakülasyonun ekartasyonu için postejakülatuar idrar analizi yapılmalıdır.

### Hipertansiyonun Fertilite Üzerine Etkileri

Hipertansiyon ATP III kriterlerine göre sistemik kan basıncının 130/85 mmHg'den fazla olması olarak tarif edilir ve kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Hipertansiyon ED için köklü bir risk faktörüdür ve doğrudan erkek infertilitesi üzerine etkilidir. Son organ hasarı hipertansiyon hastalarında iyi dökümanite edilmiştir. Ancak hipertansiyonun testiküler hipertansiyona neden olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Birçok çalışma hipertansif erkeklerde kan basıncı ile serum testosteron seviyesi arasında belirgin bir ters ilişki olduğunu göstermiştir ki bu erkeklerde reproduktif potansiyelde, serbest testosteronda ve SHBG'de düşüklüğe neden olabilir (70-74). Bu çalışmalarda gözlenen artmış kan basıncı ve düşmüş androjen seviyesi arasındaki ilişki net değildir ancak bazı araştırmacılara göre androjen eksikli-

ğinin vasküler hasara neden olarak hipertansiyona neden olabileceği düşünülmüştür (75). Diğer çalışmalar androjen süpresyon tedavisi alan erkek hastaların aortik ve arteriyel damarlardaki sertliğin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığına arttığını göstermiştir (76). Testosteron düzeyleri üzerine antihipertansif ajanların etkisini inceleyen çalışmalarda ajanların testosteron üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (77-79). Hipertansiyon ve reproduktif potansiyelde azalma arasında ilişki olduğuna dair veriler yeterli değildir ve bu konu üzerinde daha titiz çalışmalar yapılmalıdır.

### Sonuç

Metabolik sendrom medikal ve epidemiyolojik açıdan önemli bir antitedir ve klinik açıdan önemi giderek artmaktadır. Metabolik sendrom hastalarında erkek infertilitesi birçok sebebe bağlı olarak görülebilir. Geçmişten günümüze kadar gelen çalışmalar incelendiğinde infertilite ve metabolik sendrom arasında bağlantı olduğuna dair tatmin edici kanıtların olduğu görülmektedir (80). Obezite veya aşırı kilo hipogonadizme, artmış skrotal sıcaklığa, bozulmuş spermatogeneze, azalmış sperm konsantrasyonuna ve motilitesine ve artmış sperm DNA hasarına neden olabilir. Benzer olarak diyabet/insülin direnci de aynı senaryoya katkıda bulunabilir. Dislipidemi ile birlikte testiküler dokularda artan oksidatif stres fertilite üzerine etkilidir. MetS ve fertilite arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatılabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar:

1. Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2004;80: 887-95.
2. Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome. *Life Sci* 2003;73: 2395-411.
3. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic Obesity and the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2003;108: 1541-1545.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3): 356-359.
5. Sigman M, Jarow J. Male infertility. In: Walsh, ed. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002; 1475-1531.
6. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years.; *BMJ*. 1992;305: 609-613.
7. Auger M, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years.; *N Eng J Med*. 1995;332: 281-285.
8. Arslan B, Kadioğlu 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.
9. National cancer for health statistics national health and nutrition examination surbey fast stast. Obesity and overweight.
10. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları. The results of obesity and hypertension sreening in Turkey. *Endokrinolojide yönelişler*. 2002;11: 1-15.
11. 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 hearth health and risk factors in adults in Turkey*. Argos iletişim. 2001;103.
12. Linn Berger Håkonsen, Ane Marie Thulstrup, etc. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men *Reprod Health*. 2011; 8: 24.
13. 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.
14. Magnúsdóttir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdóttir S, Heimisdóttir M, Ólafsdóttir K. Persis-tent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod*. 2005;20:208-15.
15. 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.

16. 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.
17. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Lévy R, Czernichow S. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Intern Med.* 2012 Mar 12;172(5):440-2.
18. 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.
19. 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.
20. Nicopoulou SC, Alexiou M, Michalakakis K, Ilias I, Venaki E, Koukkou E, Mitios G, Billa E, Ad-amopoulos DA. Body mass index vis-à-vis total sperm count in attendees of a single andrology clinic. *Fertil Steril.* 2009;92:1016-7.
21. Fejes I, Kolozsár 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.
22. Carla DB Fernandez, Fernanda F Bellentani, Glaura SA Fernandes, etc. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 32.
23. Mamdoh Eskandar, Manal Al-Asmari, Suresh Babu Chaduvula, etc. Impact of Male Obesity on Semen Quality and Serum Sex Hormones. *Adv Urol.* 2012; 2012.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Bolt HM, Göbel P. Formation of estrogens from androgens by human subcutaneous adipose tissue in vitro. *Horm Metab Res.* 1972;4:312-3.61.
28. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogen-ic-disease and aging connection. *Med Hypotheses.* 2001;56:702-8.
29. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol.* 2001;165:837-41.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endo-crine and secretory organ. *Proc Nutr Soc.* 2001;60:329-39.80.
34. 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 apopto-sis-related genes in the mouse. *J Androl.* 2006;27:302-10.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int.* 2012 Sep;110(6):863-7.
39. Palmer NO, Bakos HW, Owens JA, Setchell BP, Lane M. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Apr 1;302(7):E768-80.
40. Shafik A, Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol.* 1981;53:55-61.
41. Jung A, Strauss P, Lindner HJ, Schuppe HC. Influence of heating car seats on scrotal temperature. *Fertil Steril.* 2008;90:335-9.
42. Pierik FH, Burdorf A, de Jong FH, Weber RF. Inhibin B: a novel marker of spermatogenesis. *Ann Med.* 2003;35:12-20.
43. Bernard DJ, Woodruff TK, Plant TM. Cloning of a novel inhibin alpha cDNA from rhesus monkey testis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;7;2:71.
44. 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.
45. Ramirez-Torres MA, Carrera A, Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men. *Ginecol Obstet Mex.* 2000;68(1): 216-220.
46. Shalaby MA, el-Zorba HY, Kamel GM. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. *Pharmacol Res.* 2004;50(2): 137-142.
47. Tania E. Saez Lancellotti, Paola V. Boarelli, Maria A. Monclus, Maria E. Cabrillana, Marisa A. Clementi, Leandro S. Espinola, Jose L. Cid Barria, Amanda E. Vincenti, Analia G. Santi, Miguel W. Fornés. Hypercholesterolemia Impaired Sperm Functionality in Rabbits. *PLoS One.* 2010; 5(10).
48. Pardon RS, Mas I, Boston P. Lipid and testicular function. *Int Urol Nephrol.* 1989;21:515-519.
49. Diaz-Fontdevilla M, Bustos-Obregon E. Cholesterol and polyunsaturated acid enriched diet: Effects on kinetics of the acrosome reaction in rabbit spermatozoa. *Mol Reprod.* 1993;35: 176-180.
50. Glander HJ, Schiller J, Süß R, Paasch U, Grunewald S, Arnhold J. Deterioration of spermatozoal plasma membrane is associated with an increase of sperm lysophosphatidylcholines. *Andrologia.* 2002;34:360-366.
51. Mohammad Ali Khalili PhD et al. Correlation between serum lipids profile with sperm parameters of infertile men with abnormal semen analysis. *Iranian J of Rperod M.* 2009;7(3): 123-127.
52. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006; 97(2A): 3A-11A.
53. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. *MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol.* 1996; 143(9): 889-897.
54. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000; 23(4): 490-494.
55. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care.* 2002; 25(1): 55-60.
56. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1990; 132(5): 895-901.
57. Andersson B, Mårin P, Lissner L, Vermeulen A, Björntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care.* 1994; 5(17): 405-411.
58. Chang TC, Tung CC, Hsiao YL. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity. *Gerontology.* 1994; 40(5): 260-267.
59. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dadonda P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11): 5462-5468.
60. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2636-2641.
61. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J Androl.* 2012 Mar-Apr;33(2):145-53.
62. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male.* 2003; 6(1): 1-7.

63. Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi NA, Siddiqi PQ. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. *Arch Androl.* 1993; 30(1): 47-54.
64. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey.' *Int J Impot Res.* 2000; 12(6): 305-311.
65. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000; 163(2): 460-463.
66. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology.* 2003; 61(1): 201-206.
67. Isidro ML. Sexual dysfunction in men with type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2012 Mar;88(1037):152-9.
68. Sexton WJ, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology.* 1997; 49(4): 508-513.
69. Shaban S, Seaman E, Lipschultz LI. Treatment of abnormalities of ejaculation. In: Lipschultz LI, Howards SS eds. *Infertility in the Male.* 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1991: 423-438.
70. Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *J Hypertens.* 1988; 6(4): 329-332.
71. Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A, Mugellini A. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58(3): 177-180.
72. 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(3): 217-221.
73. Phillips GB, Jing TY, Resnick LM, Barbagallo M, Laragh JH, Sealey JE. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens.* 1993; 11(7): 699-702.
74. Hughes GS, Mathur RS, Margolius HS. Sex steroid hormones are altered in essential hypertension. *J Hypertens.* 1989; 7(3): 181-187.
75. Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(1): 65-71.
76. 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(11): 1627-1632.
77. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T. Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens Suppl.* 1988; 6(4): S649-S651.
78. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermann I, Holme I. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31(5): 677-683.
79. Koshida H, Takeda R, Miyamori I. Lisinopril decreases plasma free testosterone in male hypertensive patients and increases sex hormone binding globulin in female hypertensive patients. *Hypertens Res.* 1998; 21(4): 279-282.
80. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl.* 2008 May-Jun;29(3):251-9.