

Metabolik sendrom ve erkek infertilitesi

Metabolic syndrome and male infertility

Arzu Ateş¹, Çağatay Özsoy², Ayça Tuzcu³

ÖZ

Metabolik sendrom (MetS), insan sağlığı üzerinde olumsuz etkiye sahip bir dizi durumu temsil eder. MetS'in yaygınlığı dünya çapında hızla artmaktadır ve küresel doğum oranlarında ve fertilitate potansiyelinde bir azalma ile birliktedir. Bu derleme, MetS ile erkek üreme sağlığı arasındaki ilişkiyi ele almaya yöneliktir. Obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direncinin erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri incelenmiş ve her MetS bileşeniyle sperm disfonksiyonunun patofizyolojisini açıklayan destekleyici kanıtlar tarif edilmiştir. Sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemek, MetS'in erkeklerin sağlığı ve fertilitesi üzerinde istenmeyen etkilerini önlemenin tek ve en önemli faktörü gibi görünmektedir. MetS bileşenlerini ele alan ve erkek üreme üzerindeki etkilerini artırmak için yeni terapötik yöntemleri önermek için temel patofizyolojiyi anlamamızı geliştirmek için daha fazla çalışma gereklidir.

Anahtar Kelimeler: metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyon, erkek infertilitesi, sperm

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS) represents a cluster of conditions that have a negative impact on human health overall. Its prevalence has been rapidly increasing worldwide and has coincided with a global decrease in birth rates and fertility potential. This review aims to address this observation through studying the relationship between MetS and male reproductive health. The effects of obesity, dyslipidemia, hypertension, and insulin resistance on male fertility were examined and supporting evidence explaining the pathophysiology of sperm dysfunction with each MetS component were described. Adopting a healthy lifestyle appears to be the single most important intervention to prevent the unwanted effects of MetS on men's health and fertility. Further studies addressing the components of MetS and their impact on male reproduction are required to enhance our understanding of the underlying pathophysiology and to propose new methods for therapeutic intervention

Keywords: metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, hypertension, male infertility, sperm

GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS), obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi bir dizi anormalliği tanımlamaktadır. Keşfi, Kylin'in^[1], hipertansiyon, hiperglisemi ve gut hastalığı gibi metabolik bozuklukların bir kombinasyonunu ilk kez tanımladığı yirminci yüzyılın başlarına kadar gitmektedir. Vague'nun^[2] 1940'larda, üst vücut yağlanması, hipertansiyon ve diyabet arasındaki ilişkiyi fark etmesi, Haller ve Hanefeld'in^[3], 1975'te MetS terimini kullanmalarını sağlamıştır. 1988'de Syndrome X^[4], 1989'da Ölümcül

Dörtlü^[5] ve 1992'de İnsülin Direnci Sendromu^[6] gibi diğer adlandırmalar ortaya çıkmıştır. Yine de, MetS'yi tanımlamak için kullanılan tam tanısal kriterler konusunda hâlâ farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, klinik uygulamada bu durumu tanımlamak için yaygın olarak Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)^[7], Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III)^[8] ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)^[9] tarafından önerilen kılavuzlar kullanılmaktadır (Tablo 1).

Metabolik sendromun sistemik doğası, birçok fizyolojik fonksiyonu etkileyebilme potansiyeli doğurmaktadır. Fertilitate de bu metabolik durumdan olumsuz etkilenebilecek bir konudur. Üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'i korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen, 12 ay içinde gebelik elde edilememesi olarak tanımlanan infertilite sorunu yaşamaktadırlar. İnfertilite etiolojisinde %30-40 erkek faktör, %40-50 kadın faktör, %20-25'inde her iki faktör birden rol oynarken olguların %10-15'inde infertilite nedeni bulunamamaktadır.^[10,11] Son kanıtlar, MetS'in farklı bileşenleri ile sperm üretimi ve fonksiyonu arasında doğrudan bir ilişki olduğunu öne sürmektedir.

¹Nazilli Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Departmanı, Aydın, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Arzu Ateş

T.c. Sağlık Bakanlığı, Nazilli Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Departmanı, 09800,

Nazilli, 09800 Aydın - Türkiye

Tel: +90 506 336 92 16

E-mail: dr.arzulgen@hotmail.com

Geliş/ Received: 20.02.2024

Kabul/ Accepted: 05.03.2024



Tablo 1. Metabolik sendrom tanımları

	WHO ^[9]	NCEP ATP III ^[8]	IDF ^[7]
Santral obezite	<ul style="list-style-type: none">Erkeklerde bel/kalça oranı >0,9Kadınlarda bel/kalça oranı >0,85Ve/veya BMI >30 kg/m²	Bel çevresi: <ul style="list-style-type: none">Erkekler: ≥102 cmKadınlar: ≥88 cm	Bel çevresi etnik kökene göre değişkenlik gösterir.
Yüksek kan basıncı	≥140/90 mmHg	Daha önceden tanı konmuş hipertansiyonun tedavisi veya ≥130/80 mmHg	Daha önceden tanı konmuş hipertansiyonun tedavisi veya ≥130/85 mmHg
Artmış açlık plazma glukozu	<ul style="list-style-type: none">Bozulmuş glukoz toleransıBozulmuş açlık glukozuTip 2 diyabet	Daha önceden tip 2 diyabet teşhisi konmuş veya açlık plazma glukoz testi ≥100 mg/dl	
Düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolünde azalma	<ul style="list-style-type: none">Erkekler: <40 mg/dLKadınlar: <50 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda <50 mg/dL olan düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü için özel tedavi	
Trigliseridler	≥150 mg/dL	Trigliseridleri düşürmek için özel tedavi veya ≥150 mg/dL	

METABOLİK SENDROM TANIMLARI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Metabolik Sendrom için obezite, kan basıncı, kan glukoz ve lipit seviyeleri gibi fizyolojik parametrelere dayanan çeşitli tanımlamalar bulunmaktadır.^[7-9,12,13] İnsülin direncinin MetS'nin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığı düşünüldüğünden, WHO ilk kez 1998'de geliştirdiği tanımında insülin direncini mutlak gerekli bir kanıt olarak bildirmiştir.^[14] Buna göre, insülin direnci olmadığı takdirde, diğer tüm kriterler karşılanmış olsa bile hasta MetS olarak kabul edilmeyecektir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ATP III^[8] kriterleri, Tablo 1'de tanımlanan beş bileşenden üçüne sahip bir bireyi MetS olarak tanımlamaktadır. Yüksek bel çevresine sahip santral obez bir bireyde Tablo 1'de bulunan kriterlerden herhangi ikisinin bulunması halinde ise o birey IDF'ye göre MetS olarak kabul edilmektedir.^[7]

Metabolik Sendrom prevalansını analiz ederken, birçok faktörü hesaba katmak gerekir. MetS'in dünya çapındaki prevalansı %10-%84 olup; bu yüksek varyasyon, coğrafi konuma, yaşa, ırka ve etnik kökene, kabul edilen tanıma bağlıdır.^[15] Prevalans eğitim düzeyi, yaşam tarzı (yüksek yağlı diyet ve egzersiz eksikliği) ve sosyoekonomik durum ile ters orantılıdır. Hızlı kentleşme, MetS'in artan insidansı için temel bir faktör olarak kabul edilmiştir.^[15] Genetik geçmiş, diyabet aile öyküsü ve sigara içme, MetS ve bileşenlerinin prevalansını etkileyen ek risk faktörleridir. Günümüzde, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin yaklaşık beşte birinin MetS için kriterleri karşıladığı düşünülmektedir.^[16]

OBEZİTE İLE ERKEK FERTİLİTESİ ARASINDAKİ BAĞLANTI

Son raporlar, obezite oranlarının artması ile doğum oranlarının düşmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Aşırı kilo ve obezitenin erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri günümüzde güncel bir konudur ve birçok çalışma, aşırı kilonun semen parametreleri ve/veya erkeklerin hormonal profili üzerinde önemli etkilerini bildirmektedir.

Toplam 13.077 bireyin sperm sayısı ile vücut kitle endeksi (BMI) arasındaki ilişkinin değerlendirildiği sistematik bir derlemede, normal kilolu erkekler göre oligozoospermi görülmesi riski aşırı kilolu erkeklerde 1,11 kat, obez erkekler için 1,28 kat, morbid obez erkeklerde 2,04 kat artmış bulunmuştur.^[17] Başka çalışmalar da BMI ile çeşitli sperm parametreleri arasındaki bu negatif ilişkiyi doğrulamıştır. Tang ve ark.^[18], infertil hastaların BMI ile sperm motilitesi arasında önemli bir negatif korelasyon göstermiştir. Benzer bir çalışma da, BMI ile sperm konsantrasyonu arasında önemli negatif bir korelasyon bildirilmiştir.^[19] Bieniek ve ark.^[20], BMI ile sperm konsantrasyonu, sperm morfolojisi, total testosteron ve testosteron:estradiol oranı arasında önemli bir ters ilişki ortaya koymuştur. Ayrıca, BMI'nin ileri sperm fonksiyon testi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar da olumsuz etkiler göstermiştir; obez erkeklerde normal kilolu erkeklerle kıyasla sperm DNA hasarının belirgin bir şekilde arttığı ve mitokondriyal aktivitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir.^[21,22] Bununla birlikte, total veya serbest testosteron^[23-25], luteinizan hormon (LH)^[23,24], seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)^[24,25], inhibin B^[25] ve anti-Müllerian hormon (AMH)^[25] ile artan BMI arasında negatif bir korelasyon bildirilmiştir.

Obezitenin erkek üreme sağlığı ve sperm fonksiyonları üzerindeki etkileri birkaç mekanizmanın sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir:

- i) Yağ hücrelerinde aşırı aromatisasyon nedeniyle testosteron ve estradiol oranında dengesizlik oluşması ve bunun sonucunda diğer cinsel hormonlarda değişiklikler yaşanması
- ii) obez erkeklerin yağ dokusundaki yüksek adipokin ve toksin seviyelerinden kaynaklanan aşırı enflamasyon ve oksidatif stres
- iii) Skrotal bölgede yağ dokusunun birikmesine bağlı olarak gonadal sıcaklığın artması, buna bağlı spermatogenezin bozulması
- iv) Leptin gibi birçok hormonun disregülasyonunun hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) aksı üzerinde değişikliklere neden olması.^[26]

Obez erkeklerde testosteron seviyeleri genellikle hipogonadal erkeklerdekine benzer seviyelerdedir.^[27,28] Obez erkeklerin yağ hücrelerindeki aromataz enzim aktivitesindeki artış, testosteronun estradiole periferik dönüşümüne yol açmaktadır.^[27,28] Estradiol seviyeleri yükseldiğinde, LH salınımında negatif feed-back etki sonucu HPG aksı baskılanır ve Leydig hücreleri tarafından testosteron üretimi azalmaktadır.^[28] Estradiol ayrıca, germ hücrelerinin gelişiminde kritik bir rol oynar ve östrojen seviyelerindeki değişiklikler spermatogenez üzerinde etkili olabilmektedir.^[29]

Adipositler, leptinin başlıca üreticileridir ve bu hormonun kendisi hipofizden LH ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını etkilemektedir; bu durum, sadece salınımın amplitüdünü değil, aynı zamanda pulsabilitesini de değiştirmekte; bu, aşırı yağ dokusu durumunda HPG aksının dengesini etkilemektedir.^[30,31] Skrotal damarlar etrafındaki yağ dokusunun birikimi, obez erkeklerde kanın soğutulmasını azaltabilmekte ve sonuç olarak testiküler sıcaklığı artırabilmektedir.^[32,33] Hatta, bir çalışma, skrotal veya suprapubik lipektominin ardından sperm kalitesinde bir iyileşme göstermiştir.^[33]

Oksidatif stres, sperm disfonksiyonunun kabul edilen bir nedenidir çünkü sperm membran lipid peroksidasyonuna, DNA fragmentasyonuna ve apoptozun kötüleşmesine neden olur.^[34] Obez erkekler özellikle oksidatif stres açısından daha hassastır. Yağ dokusundaki fazlalık, lokal ve sistemik olarak pro-enflamatuvar adipositokinlerin üretiminde artışla ilişkilidir.^[35], bu da reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetiklemektedir. Dahası, artan oksidatif stres, yağ dokusunda önemli değişikliklere yol açar ve sistemik düşük dereceli bir enflamatuvar yanıtı teşvik ederek, vücut genelinde, üreme sistemi dâhil olmak üzere olumsuz etkilere neden olmaktadır.^[36]

GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUĞU İLE ERKEK FERTİLİTESİ ARASINDAKİ BAĞLANTI

Obeziteye benzer şekilde, çalışmalar, diabetes mellitus (DM) ile erkek infertilitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[37] Tip 2 DM'li hastaları ve non-diyabetik erkekleri karşılaştıran bir çalışma, diyabetik hastalarda progresif sperm motilitesinde azalma ve sperm DNA fragmentasyonunda artış bildirilmiştir.^[38] Aynı çalışmada, erkek partnerin diyabetik olduğu durumlarda klinik gebelik ve abortus oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur.^[38] Başka bir çalışmada, diyabetik erkeklerde sağlıklı bireylere göre daha düşük sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı bildirilmiştir.^[39] Normozoospermik Tip 2 DM ve non-diyabetik erkeklerde yapılan bir çalışma, diyabetli hastalarda oksidatif stresin bir belirleyicisi olan malondialdehit'in daha yüksek seviyelerini tespit etmiş ve bu durumun, diyabetli erkeklerde sperm konsantrasyonunun, hareketliliğinin ve normal morfolojisinin düşük olmasıyla tutarlı olduğunu göstermiştir.^[40] Diyabetli erkeklerde sperm sayısı, hareketliliği ve DNA bütünlüğü üzerindeki negatif etkilerin yanı sıra, daha düşük ejakülat volümü de gözlemlenmiştir.^[41] Yukarıda bahsedilen çalışmalar, diyabetin erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkilerine dair sağlam kanıtlar sunmaktadır. Bu etkilerin patofizyolojisi, birçok insan ve hayvan modelinde çalışılmış ve testis çevresindeki değişiklikler, testosteron homeostazı, ejakülat fonksiyonu ve libido değişikliklerinin ikincil olarak meydana geldiği düşünülmektedir.^[42]

Hayvan çalışmaları, DM'nin erken gelişim aşamasında seminifer tübüllerde aşırı hasar ile gonadosomatik endeksin ve sperm kalitesinin bozulduğunu bildirmiştir.^[43] Farelerde DM'nin deneysel endüksiyonunun hemen beş gün sonrasında, testiste (sitoplazma ve mitokondri) ve epididimal spermde artan lipid peroksidasyonu ve artmış ROS üretimi görülmüştür.^[44] Böylece, ROS'un aşırı üretimi nedeniyle diyabetli hastalarda oksidatif stresin arttığı öne sürülmektedir. Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile ilişkilendirilen bir diğer durum ise antioksidan savunmaların verimliliğinde azalma olup, bu süreç hastalığın seyri boyunca çok erken başlayan ve kötüleşen bir süreçtir.

Testosteron ve DM arasında bir nedensel ilişki bulunmaktadır, çünkü diyabetli erkeklerde tipik olarak düşük testosteron seviyeleri bulunmakta ve testosteron konsantrasyonları düşük olduğunda Tip 2 DM gelişme riski artmaktadır.^[45] Bu, testosteronun insülin duyarlılığını artırması ve dolayısıyla glukoz homeostazını iyileştirmesi nedeniyle. Testosteron ayrıca spermatogenezin önemli bir düzenleyicisidir çünkü Sertoli hücrelerindeki birçok gen ve kinaz doğrudan testosteron seviyelerinden etkilenir.

[46] Bu nedenle, azalan testosteron seviyeleri, diyabetli hastalarda görülen sperm üretimindeki değişikliği açıklamaya yardımcı olabilir. Diyabetli hastalarda sıkça görülen cinsel işlev bozuklukları arasında erektil ve ejakülasyon bozuklukları ile azalmış libido bulunmaktadır.[47] Retrograd ejakülasyon (RE), diyabetik otonom nöropatinin bir sonucu olarak ortaya çıkar.[48] Bu, ejakülat miktarını azaltarak ve dolayısıyla sperm miktarını azaltarak erkek fertilité potansiyeli üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir. Sempatik sinir sistemi, ejakülasyonun emülsiyon ve ekspülsiyon fazlarında önemli bir rol oynar. Seminal veziküllerin ve ejakülasyon kanallarının düz kas kasılmasını düzenler ve aynı anda mesane boynunun kapanmasını sağlayarak spermin mesaneye retrograd akışını önler. Diyabetli hastalarda sempatik sinir sistemi işlev bozukluğu tespit edilmiş olup, bu da RE'ye neden olur.[49] Bir çalışma, diyabetli erkeklerin %34,6'sında RE varlığını rapor ederken, diyabetik olmayan erkeklerde %0 olduğunu, böylece RE olan diyabetli erkeklerde aspermi varlığını göstermiştir.[48]

DİSLİPİDEMİ İLE ERKEK FERTİLİTESİ ARASINDAKİ BAĞLANTI

Kolesterolün, sperm plazma membran bileşimi ve dinamiğinin post-testiküler değişimindeki rolü fertilité için esastır; ancak, yüksek kolesterol ve diğer dislipidemilerin fertilité üzerindeki etkisi hâlâ aydınlatılması gereken bir konudur. Schisterman ve ark.[50], intakt akrozomlu ve küçük sperm baş alanına sahip spermatozoa yüzdesinin daha düşük olduğu hastalarda serum total kolesterol, serbest kolesterol ve fosfolipitlerin daha yüksek seviyelerde olduğunu tespit etmiştir. Başka bir çalışmada ise, gebeliğin geç olduğu çiftlerde kolesterol seviyelerinin daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir.[50] Hagiuda ve ark.[51], dislipidemi ile sperm kalitesi ve serum hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Serum trigliserid düzeyinin sperm morfolojik özellikleri ile pozitif, serum testosteron düzeyi ile negatif bir ilişkisi olduğunu gösterdi. Başka bir çalışma, serum trigliseridlerine ek olarak VLDL'in sperm motilitesi ile ters bir ilişkisi olduğunu ve bu lipitlerin fazlasının spermatogenez üzerinde zararlı etkileri olabileceğini öne sürmüştür.[52] Shalaby ve ark.[53], yüksek kolesterol diyetinin ve anti-kolesterol tedavisinin erkek sıçan fertilitési üzerindeki etkilerini incelemiş, yüksek kolesterol diyetiyle beslenen erkek sıçanlarda, kolesterol içermeyen bir diyetle beslenenlere kıyasla fertilitéde, testis ağırlığında ve sperm parametrelerinde önemli bir düşüş olduğunu göstermişlerdir. Yüksek kolesterol diyetindeki erkek sıçanlar daha sonra bir antioksidan olan alfa-tokoferol, bir lipit düşürücü ajan olan simvastatin veya her iki terapötik ajanla tedavi edilmiştir. Alfa-tokoferol, simvastatin ve ikisinin kombinasyonu

ile tedavi, testis ağırlığını ve sperm parametrelerini belirgin şekilde artırdı ve fertilité endeksinde bir iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu iyileşme, her iki bireysel tedaviye kıyasla kombinasyon tedavisi ile daha belirgin saptanmıştır. Böylece yalnızca yüksek kolesterol diyeti ile fertilitéde azalma değil aynı zamanda antioksidan ve lipit düşürücü ajanlar ile fertilitéde terapötik kazanım da gösterilmiştir.

HİPERTANSİYON İLE ERKEK FERTİLİTESİ ARASINDAKİ BAĞLANTI

Mevcut veriler, hipertansiyon ile bozulmuş semen kalitesi arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Guo ve ark.[54], hipertansiyonu olan erkeklerin, hipertansiyonu olmayan erkeklerle karşılaştırıldığında daha düşük semen hacmi, sperm motilitesi, total sperm sayısı ve total motil sperm sayısına sahip olduklarını ortaya koymuştur. Semen kalitesi ile mevcut sağlık durumu arasındaki ilişkiyi incelemek için, Eisenberg ve ark.[55], özellikle hipertansif hastalık, periferik vasküler hastalık ve iskemik olmayan kalp hastalığı gibi dolaşım sistemi hastalıklarına sahip erkeklerde semen anormalliklerinin daha fazla bulmuştur. Bu tür bir ilişki tam olarak araştırılmamıştır ve hipertansiyonun testislere doğrudan etkileri iyi şekilde tanımlanmamıştır. Hipertansiyonun üreme bozuklukları ile ilişkilendirilmesine dair teoriler, genellikle bu hastalığın eşlik edebileceği endokrin bozukluklar veya erektil disfonksiyon'a (ED) dayanmaktadır. Bir kesitsel çalışma, testosteron ile sistolik kan basıncı arasında negatif bir korelasyon belirlemiştir.[56] Bu bulgu, normotansif erkeklerle karşılaştırıldığında hipertansif erkeklerde total testosteron seviyelerinde %10'luk bir azalma olduğunu gösteren Fogari ve ark.[57] tarafından da desteklenmiştir. Ancak, hipertansiyonu testiküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendiren ikna edici kanıtlar hâlâ eksiktir ve daha fazla deneysel araştırma gerektirir.

METABOLİK SENDROM'UN TEDAVİSİ FERTİLİTEYİ ETKİLER Mİ?

Metabolik sendromun tedavisi için temel taş, düzenli fiziksel aktiviteye ek olarak sağlıklı bir yaşam tarzının benimsenmesi ve kilo kaybıdır. Kilo kaybindan beklenen sperm kalitesinde bir iyileşmedir. Bu inanç, erkek fertilitési üzerinde doğal kilo kaybının etkisini araştırarak çalışmalarda kanıtlanmıştır. Håkonsen ve ark.[58], 33 kg/m²'den yüksek BMI'ye sahip erkeklerin 14 haftalık bir kilo verme programına katıldığındaki semen örneklerini incelenmiştir. Müdahaleden sonra, medyan kilo kaybının %15 olduğu gözlemlenmiştir. Total sperm sayısında, semen hacminde, testosteronda, SHBG'de ve AMH'de bir

artış da gözlenmiştir. Jaffar'ın^[59] yaptığı daha geniş çaplı bir çalışma, obez erkekleri içeriyordu ve diyet danışmanlığı ve egzersizden sonra ortalama BMI kaybının 2,2 kg/m² olduğu sonucuna varılmıştır. Kilo kaybı ile progresif sperm motilite yüzdesi ve statik yüzdesi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlenmiştir. Öte yandan, bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının semen parametreleri ve erkek fertilitesi üzerindeki etkisi hâlâ tartışmalıdır, bazı çalışmalar hiç etkisi olmadığını veya kötüleştiğini bildirirken, bazıları bariatrik cerrahi sonrası semen parametrelerinde bir iyileşme bulmuştur. Bu malabsorptif cerrahiler sonrası gözlenen elektrolit ve besin dengesizliği, cerrahi sonrası kısa bir süre sonra semen parametrelerinde gözlenen kötüleşmeyi açıklayabilir.^[60,61] Ancak, cerrahi sonrası takip sürelerinin uzaması ile semen parametrelerinde belirgin iyileşmelerin tespit edildiği yeni kanıtlar bulunmaktadır.^[62]

PATERNAL METABOLİK SENDROM ÇOCUĞUN SAĞLIĞINI ETKİLER Mİ?

Babaların yaşam tarzı faktörlerinin çocuklarının uzun vadeli sağlığını etkileyebileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Özellikle, farelerde ve insanlarda yapılan çalışmalar, diyet faktörlerinin dolaylı olarak sperm epigenetik programlanmasını değiştirebileceğini göstermiştir.^[63-66] Sonuç olarak, bu değiştirilmiş sperm epigenomu kalıtsaldır ve çocuklarda gen ifadesini değiştirerek, yetişkinlikte hastalık gelişme riskini artırabilir. Bugüne kadar, sıçanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, babanın metabolik durumunun çocuğun fenotiplerine olan etkisini göstermiştir. Farelerde, yüksek yağlı diyetle beslenen erkeklerin, hem yenidoğan ağırlığında hem de yetişkin büyüme eğrilerinde değişiklikler gösteren yavrulara sahip olduklarını, obezite, glukoz ve insülin intoleransı ve her iki cinsiyette de infertilitede artış geliştiği gösterilmiştir.^[67-71] Metabolik sendromlu babalardan gelen erkek ve dişi yavruların, glukoz metabolizması kusurları ve karaciğer steatozu olduğu rapor edilmiştir.^[70] Dahası, babanın ve yavrunun diyetlerinin yavrunun metabolik ve üreme sağlığı üzerinde sinerjik bir etkisi olduğu farelerde ve sıçanlarda gösterilmiştir.^[67,71]

Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin sperm RNA'larının normal tek hücreli embriyolara enjekte edilmesinin, embriyolarda modifiye edilmiş gen ifadesine ve yetişkin hayvanlarda metabolik bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir^[72-74], bu da sperm RNA'larının MetS'in transjenerasyonel sinyalleri olarak işlev gördüğünü desteklemektedir.^[75] Ayrıca, seminal plazma bileşenlerinin, döllenme ve erken embriyo gelişimi sırasında uterus ve oviduktal dokularla etkileşime geçerek, dişi üreme ortamını etkileyebileceği öne sürülmüştür.^[76] Ancak, Huypens ve ark.^[77], herhangi bir miras

alınan fenotipin sadece gametler aracılığıyla aktarıldığından emin olmak için in vitro fertilizasyonu kullanarak yüksek yağlı diyetle beslenen erkeklerden gelen yavruların metabolik değişikliklere daha duyarlı oldukları gözlemlenmiştir.

İnsanlarda, babanın MetS'ye katkıda bulunabilecek olası kalıtsal bileşenlerini incelemek için ailevi çalışmalar da yapılmıştır. Dört farklı çalışmada, babalarla oğullar arasında MetS insidansında önemli bir ilişki bildirilmesine rağmen, babalarla kızlar arasında ya hiç^[78,79] ya da zayıf^[80,81] bir ilişki bildirilmiştir.

SONUÇ

MetS dünya genelinde neredeyse pandemi durumuna yaklaşarak artmaktadır. Obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi ana bileşenleri, insan sağlığının çeşitli yönlerine zararlı etkiler yapabilir. Erkek üreme yeteneği, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla MetS tarafından etkilenebilecek bir durumdur. Endokrin sistem düzensizliği, skrotal sıcaklık artışı, oksidatif stres ve erektil ve ejakülatuar fonksiyonların değişimi, spermelerin üretimini ve fonksiyonunu bozabilen ve nihayetinde erkek üreme yeteneğini etkileyebilecek iyi tanınmış MetS sonuçlarıdır. Sağlıklı bir yaşam tarzı, sadece üreme yeteneği üzerinde değil, aynı zamanda genel sağlık ve iyilik üzerinde de MetS'nin istenmeyen etkilerini önlemenin anahtarıdır; iyi beslenme ve düzenli fiziksel aktivite bu tarz bir yaşam tarzının temelidir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. Zentbl Inn Med. 1923;44:105-27.
2. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. Presse Med. 1947;30:339-40.
3. Haller H, Hanefeld M. Synoptische Betrachtung metabolischer Risikofaktoren. Haller H, Hanefeld M, Jaross W, editors. Lipidstoffwechselstörungen. Jena: Gustav Fischer Verlag; 1975. pp. 254-64.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607. [CrossRef]

5. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989;149:1514–20. [\[CrossRef\]](#)
6. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome [syndrome X]. *Diabetes.* 1992;41:715–22. [\[CrossRef\]](#)
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23:469–80. [\[CrossRef\]](#)
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486–97. [\[CrossRef\]](#)
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Geneva: World Health Organization; 1999.
10. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril [Internet].* 1983;39(1):5–21. [\[CrossRef\]](#)
11. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, Naus GJ. Infertility: Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod [Internet].* 1994;9(12):2306–10. [\[CrossRef\]](#)
12. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance [EGIR]. *Diabet Med.* 1999;16:442–3. [\[CrossRef\]](#)
13. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract.* 2004;10 Suppl 2:4–9. [\[CrossRef\]](#)
14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539–53. [\[CrossRef\]](#)
15. Ahima RS. Overview of metabolic syndrome. In: Ahima RS, editor. *Metabolic syndrome: a comprehensive textbook.* Cham: Springer International Publishing; 2016. pp.3–12. [\[CrossRef\]](#)
16. Falkner B, Cossrow NDFH. Prevalence of metabolic syndrome and obesity-associated hypertension in the racial ethnic minorities of the United States. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(7):449. [\[CrossRef\]](#)
17. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JB, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19:221–31. [\[CrossRef\]](#)
18. Tang WH, Zhuang XJ, Ma LL, Qiao J, Hong K, Zhao LM, et al. Correlation between body mass index and semen quality in male infertility patients. *Turk J Med Sci.* 2015;45:1300–5. [\[CrossRef\]](#)
19. Alshahrani S, Ahmed A-F, Gabr AH, Abalhassan M, Ahmad G. The impact of body mass index on semen parameters in infertile men. *Andrologia.* 2016;48(10):1125–9. [\[CrossRef\]](#)
20. Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril.* 2016;106(5):1070–5. [\[CrossRef\]](#)
21. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl.* 2013;15(5):622–5. [\[CrossRef\]](#)
22. 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;110(6):863–7. [\[CrossRef\]](#)
23. Al-Ali BM, Gutsch T, Pummer K, Zigeuner R, Brookman-May S, Wieland WF, et al. Body mass index has no impact on sperm quality but on reproductive hormones levels. *Andrologia.* 2014;46(2):106–11. [\[CrossRef\]](#)
24. Macdonald AA, Stewart AW, Farquhar CM. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: a cross-sectional study in fertility clinics. *Hum Reprod.* 2013;28(12):3178–87. [\[CrossRef\]](#)
25. Andersen JM, Herning H, Aschim EL, Hjeltnes J, Mala T, Hanevik HI, et al. Body mass index is associated with impaired semen characteristics and reduced levels of anti-Müllerian hormone across a wide weight range. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130210. [\[CrossRef\]](#)
26. Martins AD, Majzoub A, Agawal A. Metabolic syndrome and male fertility. *World J Mens Health.* 2019;37(2):113–27. [\[CrossRef\]](#)
27. Pozza C, Isidori AM. What's behind the obesity epidemic. Cham: *Imaging in Bariatric Surgery.* Springer International Publishing AG; 2018. pp. 1–8. [\[CrossRef\]](#)
28. Repaci A, Pasquali R. Reproductive disorders and obesity in males and females and focus on the polycystic ovary syndrome. *Metabolic syndrome: a comprehensive textbook.* Cham: Springer International Publishing AG; 2014. pp. 1–19. [\[CrossRef\]](#)
29. O'Shaughnessy PJ. Hormonal control of germ cell development and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;29:55–65. [\[CrossRef\]](#)
30. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone [LH] pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1140–6. [\[CrossRef\]](#)
31. George JT, Millar RP, Anderson RA. Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology.* 2010;91(4):302–7. [\[CrossRef\]](#)
32. Shafik A, Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br J Urol.* 1981;53:50–4. [\[CrossRef\]](#)
33. Shafik A, Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol.* 1981;53:55–61. [\[CrossRef\]](#)
34. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril.* 1997;68(3):519–24. [\[CrossRef\]](#)
35. Sengenès C, Miranville A, Lolmède K, Curat CA, Bouloumié A. The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *J Intern Med.* 2007;262(4):415–21. [\[CrossRef\]](#)
36. Rzheshvsky AV. Fatal "triad": lipotoxicity, oxidative stress, and phenoptosis. *Biochemistry [Moscow].* 2013;78(9):991–1000. [\[CrossRef\]](#)
37. Lutz W. Fertility rates and future population trends: will Europe's birth rate recover or continue to decline? *Int J Androl.* 2006;29(1):25–33. [\[CrossRef\]](#)
38. Rama Raju GA, Jaya Prakash G, Murali Krishna K, Madan K, Siva Narayana T, Ravi Krishna CH. Noninsulin-dependent diabetes mellitus: effects on sperm morphological and functional characteristics, nuclear DNA integrity and outcome of assisted reproductive technique. *Andrologia.* 2012;44 Suppl 1:490–8. [\[CrossRef\]](#)
39. An T, Wang Y-F, Liu J-X, Pan Y-Y, Liu Y-F, He Z-C, et al. Comparative analysis of proteomes between diabetic and normal human sperm: Insights into the effects of diabetes on male reproduction based on the regulation of mitochondria-related proteins. *Mol Reprod Dev.* 2018;85(1):7–16. [\[CrossRef\]](#)

40. Singh AK, Tomarz S, Chaudhari AR, Singh R, Verma N. Type 2 diabetes mellitus affects male fertility potential. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2014;58(4):403–6.
41. Bhattacharya SM, Ghosh M, Nandi N. Diabetes mellitus and abnormalities in semen analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):167–71. [\[CrossRef\]](#)
42. Jangir RN, Jain GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10(3):147–57. [\[CrossRef\]](#)
43. Seethalakshmi L, Menon M, Diamond D. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. *J Urol.* 1987;138(1):190–4. [\[CrossRef\]](#)
44. Shrilatha B, Muralidhara. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences. *Reprod Toxicol.* 2007;23(4):578–87. [\[CrossRef\]](#)
45. Beatrice AM, Dutta D, Kumar M, Kumbenahalli Siddegowda S, Sinha A, Ray S, Chowdhury S. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:481–6. [\[CrossRef\]](#)
46. Walker WH. Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis. *Steroids.* 2009;74(7):602–7. [\[CrossRef\]](#)
47. Burke JP, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Roberts RO, Girman CJ, et al. Diabetes and sexual dysfunction: results from the Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men. *J Urol.* 2007;177(4):1438–42. [\[CrossRef\]](#)
48. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Højgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology.* 2013;1(4):602–6. [\[CrossRef\]](#)
49. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553–79. [\[CrossRef\]](#)
50. Schisterman EF, Mumford SL, Browne RW, Barr DB, Chen Z, Louis GMB. Lipid concentrations and couple fecundity: the LIFE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2786–94. [\[CrossRef\]](#)
51. Hagiuda J, Ishikawa H, Furuuchi T, Hanawa Y, Marumo K. Relationship between dyslipidaemia and semen quality and serum sex hormone levels: an infertility study of 167 Japanese patients. *Andrologia.* 2014;46(2):131–5. [\[CrossRef\]](#)
52. Ergün A, Köse SK, Aydos K, Ata A, Avci A. Correlation of seminal parameters with serum lipid profile and sex hormones. *Arch Androl.* 2007;53(1):21–3. [\[CrossRef\]](#)
53. Shalaby MA, El-Zorba HY, Kamel GM. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. *Pharmacol Res.* 2004;50(2):137–42. [\[CrossRef\]](#)
54. Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg ML. Hypertension and male fertility. *World J Mens Health.* 2017;35(2):59–64. [\[CrossRef\]](#)
55. Eisenberg ML, Li S, Behr B, Pera RR, Cullen MR. Relationship between semen production and medical comorbidity. *Fertil Steril.* 2015;103(1):66–71. [\[CrossRef\]](#)
56. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(1):65–71. [\[CrossRef\]](#)
57. 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):217–21. [\[CrossRef\]](#)
58. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health.* 2011;8:24. [\[CrossRef\]](#)
59. Jaffar M. Does weight loss improve fertility with respect to semen parameters? Results from a large cohort study. *Int J Infertil Fetal Med.* 2016;7:94–9.
60. Reis LO, Zani EL, Saad RD, Chaim EA, de Oliveira LC, Fregonesi A. Bariatric surgery does not interfere with sperm quality – a preliminary long-term study. *Reprod Sci.* 2012;19(10):1057–62. [\[CrossRef\]](#)
61. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724–37. [\[CrossRef\]](#)
62. El Bardisi H, Majzoub A, Arafa M, AlMalki A, Al Said S, Khalafalla K, et al. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(5):606–11. [\[CrossRef\]](#)
63. Siklenka K, Erkek S, Godmann M, Lambrot R, McGraw S, Lafleur C, et al. Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. *Science.* 2015;350(6261):aab2006. [\[CrossRef\]](#)
64. Lambrot R, Xu C, Saint-Phar S, Chountalos G, Cohen T, Paquet M, et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nat Commun.* 2013;4:2889. [\[CrossRef\]](#)
65. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, et al. In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science.* 2014;345(6198):1255903. [\[CrossRef\]](#)
66. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, Wang F, Huang Z, Bernal A, et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study [NEST] cohort. *BMC Med.* 2013;11:29. [\[CrossRef\]](#)
67. Fullston T, McPherson NO, Owens JA, Kang WX, Sandeman LY, Lane M. Paternal obesity induces metabolic and sperm disturbances in male offspring that are exacerbated by their exposure to an “obesogenic” diet. *Physiol Rep.* 2015;3(3):e12336. [\[CrossRef\]](#)
68. McPherson NO, Lane M. Metformin treatment of high-fat diet-fed obese male mice restores sperm function and fetal growth, without requiring weight loss. *Asian J Androl.* 2020;22(6):560–8. [\[CrossRef\]](#)
69. McPherson NO, Fullston T, Bakos HW, Setchell BP, Lane M. Obese father’s metabolic state, adiposity, and reproductive capacity indicate son’s reproductive health. *Fertil Steril.* 2014;101(3):865–73. [\[CrossRef\]](#)
70. Ornellas F, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Programming of obesity and comorbidities in the progeny: lessons from a model of diet-induced obese parents. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124737. [\[CrossRef\]](#)
71. Sanchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Velasco I, Barroso A, Fernandois D, Heras V, et al. Intergenerational influence of paternal obesity on metabolic and reproductive health parameters of the offspring: Male-preferential impact and involvement of kiss1-mediated pathways. *Endocrinology.* 2018;159(2):1005–18. [\[CrossRef\]](#)
72. Grandjean V, Fourré S, De Abreu DAF, Derieppe M-A, Remy J-J, Rassoulzadegan M. RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders. *Sci Rep.* 2015;5:18193. [\[CrossRef\]](#)
73. Chen Q, Yan M, Cao Z, Li X, Zhang Y, Shi J, et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science.* 2016;351(6271):397–400. [\[CrossRef\]](#)
74. Sharma U, Conine CC, Shea JM, Boskovic A, Derr AG, Bing XY, et al. Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science.* 2016;351(6271):391–6. [\[CrossRef\]](#)

75. Rassoulzadegan M, Cuzin F. Nutrition meets heredity: a case of RNA-mediated transmission of acquired characters. *Environ epigenetics*. 2018;4(2):dvy006. [\[CrossRef\]](#)
76. Sinclair KD, Watkins AJ. Parental diet, pregnancy outcomes and offspring health: metabolic determinants in developing oocytes and embryos. *Reprod Fertil Dev*. 2013;26(1):99–114. [\[CrossRef\]](#)
77. Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D, Tschöp M, Theis F, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016;48(5):497–9. [\[CrossRef\]](#)
78. Sabo RT, Lu Z, Deng X, Ren C, Daniels S, Arslanian S, Sun SS. Parental and offspring associations of the metabolic syndrome in the Fels longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:461–6. [\[CrossRef\]](#)
79. Lee K. Metabolic syndrome in Korean adolescents and young adult offspring and their parents. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26:713–8. [\[CrossRef\]](#)
80. Luo BF, Du L, Li JX, Pan BY, Xu JM, Chen J, et al. Heritability of metabolic syndrome traits among healthy younger adults: a population based study in China. *J Med Genet*. 2010;47:415–20. [\[CrossRef\]](#)
81. Klijs B, Angelini V, Mierau JO, Smidt N. The role of life-course socioeconomic and lifestyle factors in the intergenerational transmission of the metabolic syndrome: Results from the LifeLines Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2016;45:1236–46. [\[CrossRef\]](#)