

Livsstilsfaktorer og mannlig reproduksjon

*Hvilken betydning har overvekt på
sædkvalitet?*

Astrid Ringdahl Østergaard



Veileder: Nan Birgitte Oldereid,
Overlege dr.med., Reproduksjonsmedisinsk seksjon,
Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet

Prosjektoppgave ved det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Oktober 2015

© Forfatter

År 2015

Tittel Livsstilsfaktorer og mannlig reproduksjon

Forfatter Astrid Ringdahl Østergaard

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Representeren, Universitetet i Oslo

Forord

Jeg ønsker å gi en stor takk til min veileder Nan Birgitte Oldereid for engasjerende og inspirerende veiledning i prosessen med prosjektoppgaven. Hun har gitt tips og råd, vært svært tilgjengelig, hjelpsom, og hun har delt av sin kunnskap innen fagfeltet sitt fra første veiledningsmøte, noe som gjorde meg nysgjerrig på temaet «Livsstilsfaktorer og mannlig reproduksjon». Ettersom det er kjent at det er en sammenheng mellom overvekt og fedme, og hormonelle forstyrrelser, eggløsning- og menstruasjonsforstyrrelser og infertilitet hos kvinnen, syns jeg det var spennende å undersøke om overvekt og fedme påvirker sædkvaliteten og fertilitet hos mannen.

Abstract

Background: Body mass index (BMI) in the population is increasing. At present, numerous studies have concentrated on the effect of overweight on female reproduction. A decrease in semen quality has paralleled this increasing prevalence of obesity in the developed world. The purpose of this report was to summarize the evidence on the association between semen parameters and BMI.

Methods: This study is a literature review of articles pertaining male obesity and reproduction. Relevant studies published until January 2015 were identified from a systematic search in Pubmed and EMBASE. Abstracts of relevant articles were examined and the articles that satisfied the inclusion criteria were retrieved.

Result: The work is based on 30 primary studies, with a total of 45,730 men and included both men attending fertility clinics and men from the general population. An overview of the association between BMI and semen parameters is presented.

Conclusion: This literature review has shown a preponderance of studies, that have found a correlation between BMI and male fertility. 21 primary studies out of 30 with a total of 36,229 participants did find a significant negative correlation between BMI and semen quality, as opposed to 9 primary studies with a total of 9501 participants who did not find any significant correlation. The results are conflicting, but the majority of the studies indicate that obesity in men is associated with reduced semen parameters. Since the included studies have different research design, it is problematic to draw a clear conclusion.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Utvikling av overvekt i befolkningen.....	2
1.1.1	Definisjon av overvekt og fedme.....	2
1.2	Mannens reproduksjonsfysiologi.....	3
1.2.1	Produksjon av testosteron.....	3
1.2.2	Testosterons virkningsmekanisme og virkninger.....	4
1.2.3	Spermatogenesisen.....	4
1.2.4	Regulering av spermiemodningen og hormonproduksjonen.....	5
1.3	Sædanalyser.....	6
1.3.1	Spermiekonsentrasjon og totalt antall spermier.....	7
1.3.2	Spermiemotilitet.....	7
1.3.3	Spermiemorfologi.....	8
1.3.4	DNA fragmentering.....	8
1.4	Hvordan kan overvekt og fedme påvirke mannlig reproduksjon?.....	8
1.4.1	Hormonforstyrrelser.....	8
1.4.2	Forstyrret funksjon av sertoli-cellene.....	9
1.4.3	Miljøtoksiner og varme.....	9
1.4.4	Genetiske faktorer og forholdet mellom mannlig infertilitet og fedme.....	10
2	Metode.....	11
2.1	Litteratursøk.....	11
2.1.1	Valg av studier.....	12
3	Resultater.....	14
3.1	Beskrivelse av studiene.....	14
3.1.1	Spermiekonsentrasjonen og totalt antall spermier.....	15
3.1.2	Sædvolum.....	16
3.1.3	Spermiemotilitet.....	16
3.1.4	Spermiemorfologi.....	17
3.1.5	DNA fragmentering.....	17
4	Diskusjon.....	18
5	Konklusjon.....	21
6	Referanser.....	22

7	Vedlegg	26
---	---------------	----

1 Innledning

Infertilitet er et stort helseproblem i den vestlige verden, og rammer 10-15 % av par som prøver å bli gravide (1). Verdens Helseorganisasjon (WHO) definerer infertilitet som:

“The failure to conceive following 12 months of unprotected intercourse” (2).

Infertilitet blir beskrevet som en sykdom (3).

Det viser seg at i 25-30 % av tilfellene er det mannlig faktor alene som er årsaken til subfertilitet (2, 4-6), faktorer hos kvinnen forklarer 50 %, og i tillegg antas at en kombinasjon av mannlige og kvinnelige faktorer er årsak til de øvrige 30 % (3).

Forskjellige årsaker som kan være forbundet med infertilitet hos mannen, er eksempelvis varicocele, kryptorkisme, testikkeltorsjon, infeksjon i sædkanal, antisperm antistoffer, systemiske sykdommer, genetiske endringer og hormonforstyrrelser (7, 8). Studier av sædparametre er fortsatt noe mangelfulle, men ifølge WHO er det evaluering av ejakulatet som er nøkkelfaktoren for å vurdere mannlig fruktbarhet/fertilitet (2).

Over tid kan det se ut som sædkonsentrasjonen hos menn er redusert (9). Det forskes nå på om påvirkningen av sædkvaliteten kan forklares av eksponering for miljø- og livsstilsfaktorer som alkohol, røyk, mobiltelefon, koffein og overvekt/fedme. For å kunne gå mer i dybden av tilgjengelig litteratur innen dette, valgte jeg å undersøke sædkvalitet relatert til én livsstilsfaktor, mannlig overvekt.

Forekomst av overvekt og fedme hos menn i reproduktiv alder stiger, og dette har fått økt fokus de siste årene, spesielt i forhold til om det har noen innvirkning på mannlig fertilitet. Man har sett at det er en sammenheng mellom overvekt og fedme, og hormonelle forstyrrelser, eggøsning- og menstruasjonsforstyrrelser og infertilitet hos kvinner (10, 11), og spørsmålet reises også i forhold til mannen.

Hensikten med denne litteraturstudien er å se på om forhøyet Body Mass Index (BMI), som defineres som kroppsvekten dividert med kvadratet av høyden (12), påvirker sædkvaliteten.

1.1 Utvikling av overvekt i befolkningen

Fra 1980 og frem til 2014 har antall overvektige kvinner og menn blitt doblet på verdensbasis (13). Flere enn 1,9 milliarder (39 %) voksne fra 18 år og oppover, var overvektige i 2014, og av disse var mer enn 600 millioner (13 %) under kategorien fedme. Det dør i dag flere mennesker av overvekt og fedme, enn av undervekt (13). I følge Statistisk sentralbyrå (14) viser Levekårsundersøkelsen om helse fra 2012 at 27 % av Norges befolkning er overvektige, og at 10 % av disse går under kategorien fedme.

Årsaker til overvekt og fedme, er hovedsakelig relatert til vår hverdag med kaloririk mat og en stillesittende livsstil, som har endret seg de siste tiårene. Forhøyet BMI er hovedsakelig en risikofaktor for kardiovaskulære sykdommer, diabetes mellitus, muskel- og skjelettlidelser, og noen krefttyper (13), men redusert fertilitet er også nå anerkjent som en negativ helsemessig konsekvens av forhøyet BMI (10).

1.1.1 Definisjon av overvekt og fedme

Body Mass Index (BMI) hos voksne svarer til Kroppsmasseindeks (KMI) på norsk, som uttrykkes i kg/m^2 og beregnes ved å dividere kroppsvekten med kvadratet av høyden – $\text{kg}/(\text{høyde} * \text{høyde})$. Den forteller noe om balansen mellom høyde og vekt, og indikerer om en person er over- eller undervektig eller har normal vekt (12, 13). I teksten brukes BMI.

Undervekt: $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$

Normalvekt: $\text{BMI} 18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$

Overvekt: $\text{BMI} 25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$

Fedme: $\text{BM} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Fedme deles inn i tre undergrupper: Fedme grad 1: $\text{BMI} 30\text{--}34 \text{ kg/m}^2$

Fedme grad 2: $\text{BMI} 35\text{--}39 \text{ kg/m}^2$

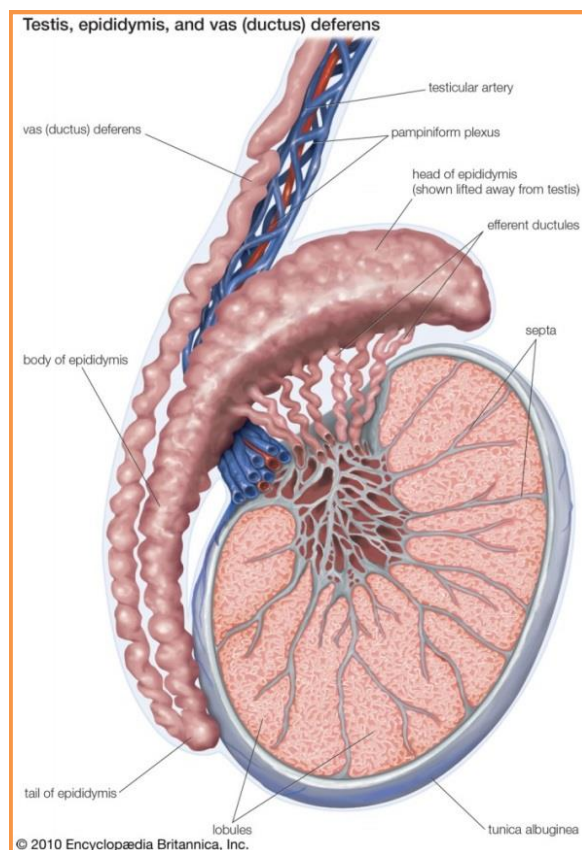
Fedme grad 3: $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$

1.2 Mannens reproduksjonsfysiologi

Ved fertilitetsutredning brukes sædanalyse. Det er klare retningslinjer fra Verdens helseorganisasjon (WHO) om hvordan den skal gjennomføres (2). For å kunne se på sædparametre i relasjon til BMI, er det relevant å kjenne til de biologiske og laboratorietekniske perspektivene, for at den kliniske betydningen skal bli forståelig (15).

1.2.1 Produksjon av testosteron

Testiklenes (figur 1) to hovedfunksjoner er spermieproduksjon, og testosteronproduksjon (3). Androgenene, de mannlige kjønns hormonene, er steroidhormoner som dannes fra kolesterol. Leydig-cellene i testiklene produserer testosteron som sirkulerer i blodet bundet til seksualhormon-bindende globulin (SHBG) (65-70 %) og albumin (30-35 %). Konsentrasjonen av SHBG reguleres av androgener og østrogener. 1-2 % av total testosteron er biologisk aktiv, mens testosteron bundet til SHBG og albumin er testosteronlager som sirkulerer (3).



Figur 1 Testis, epididymis og vas deferens (16)

1.2.2 Testosterons virkningsmekanisme og virkninger

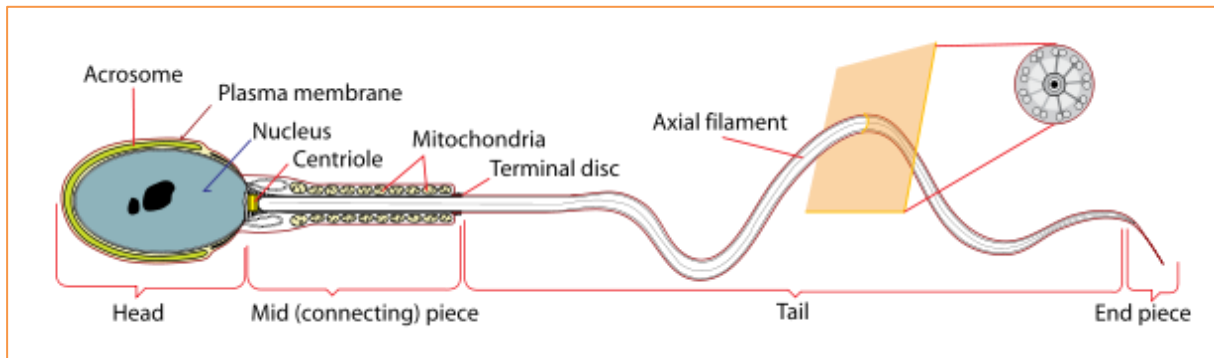
Testosteron virker uten omdannelse i testiklene, hypofysen, musklene og benvevet, mens det i penis, skrotum, prostata og hud er et prohormon som omdannes til dihydrotestosteron av et enzym. Hjerne, lever, fettvev og benvev omdanner androgener til østrogener, som er $\frac{3}{4}$ av mannens østrogenproduksjon, ved hjelp av aromatase (3).

Testosteron bidrar i spermieproduksjonen, ved at testosteron diffunderer fra Leydig-cellene, gjennom vevsvæsken og inn i Sertoli-cellene i veggen i sædkanalen. Testosteron virker på Sertoli-cellene, og stimulerer utvikling av udifferensierte stamceller til modne spermier. FSH bidrar i tillegg til testosteron til å opprettholde normal spermieproduksjon (3), (figur 3).

1.2.3 Spermatogenesisen

Spermier dannes via regulering av hormoner, som nevnt i neste avsnitt. Follikkelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH), testosteron og inhibin B er de viktigste hormonene. I tillegg produseres det vekstfaktorer lokalt i testikkelen, som har betydning for at spermatogenesisen reguleres. Produksjon av spermier skjer i de ca 800 sædkanalene som finnes i hver testikkel (3). Utviklingen fra stamcellen, spermatogoniet, til en spermie i testikkelen hos mennesket, tar ca 75 dager. Spermien modnes ytterligere i 2 uker i bitestikkelen. Testosterontilgang i kanalvæsken og i bitestiklene er viktig for at spermene skal modnes. 100-200 millioner spermier dannes i testiklene hver dag. Frigjøringen av modne spermier kontrolleres av Sertoli-cellene, og de fagocytterer defekte spermier (3). Spermiogenesen, de siste tre ukene av spermatogenesisen, er temperatursensitiv. Temperaturen i skrotum er 1-2 grader lavere enn kroppstemperaturen, som er en forutsetning for at spermieproduksjonen skal foregå normalt. Prosessen kan blant annet påvirkes av infeksjoner som forårsaker temperaturstigning. Ved kryptorkisme der testiklene ligger i lyskekanalen eller i bukhulen, er spermieproduksjonen oftest kraftig redusert, mens produksjonen av testosteron likevel er normal (3).

En spermie kan deles i 3 deler; hodet, kropp og hale (figur 2). Hodet bidrar til at spermien kan smelte sammen med en eggcelle, ved at det inneholder akromosomet med de proteolytiske enzymene. Mitokondriene som produserer ATP er i midtstykket, kroppen, mens spaltingen av ATP som frigjør energi slik at spermien kan bevege seg, skjer i halen (3).



Figur 2 En spermie (17)

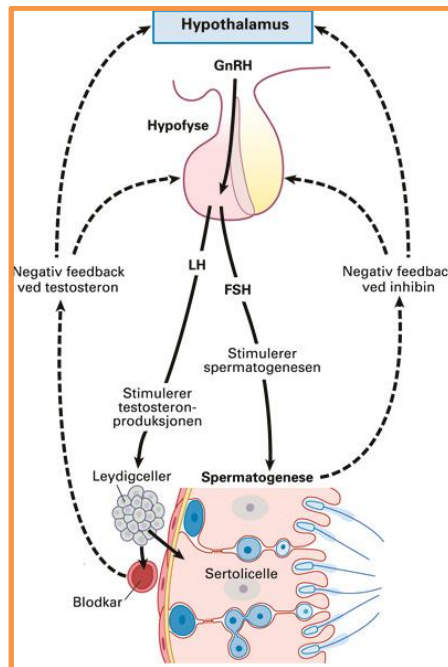
Miljø- og livsstilsfaktorer, sykdommer og enkelte medikamenter kan virke inn på spermatogenesisen (15).

1.2.4 Regulering av spermie modningen og hormonproduksjonen

Gonadotropinene fra hypofysen har i oppgave å bringe frem spermier som er befruktningsdyktige, og å regulere androgenproduksjonen i testiklene. LH og FSH fra hypofyseforlappen regulerer testiklenes funksjon. Nevroendokrine celler i hypothalamus skiller ut GnRH, som transporteres til hypofyseforlappen gjennom portåresystemet. Der kontrollerer GnRH syntesen og sekresjonen av LH og FSH. Testosteron aromatiseres delvis til østradiol i hypothalamus, som medfører at aktiviteten i det pulsatoriske senteret hemmes, og LH-sekresjonen blir mindre pulsatil. LH stimulerer testosteronproduksjonen i Leydig-cellene, og de har dermed en indirekte virkning på spermie modningen, ettersom spermieproduksjonen er avhengig av normal testosteronproduksjon. Videre kontrolleres spermie modningen av Sertoli-cellene, som stimuleres av FSH. Det er en negativ tilbakekoblingsregulering som styrer samspillet mellom hypothalamus, hypofysen og testiklene. Når testosteron virker på hypothalamus og hypofyseforlappen, hemmer den sekresjon av LH og FSH, mens hvis det er lite testosteron i plasma, øker frigjøringen av LH, og testosteronproduksjonen øker (3), (figur 3).

Peptidet inhibin B produseres av Sertoli-cellene, og hemmer FSH-sekresjonen fra hypofysen hos mannen. Det er spermieproduksjonen som regulerer inhibinsekresjonen, og en lav spermieproduksjon medfører redusert inhibinsekresjon. Dette fører til økt sekresjon av FSH, og spermieproduksjonen stimuleres. Konsentrasjonen av inhibin B i blodet, er relatert til spermieproduksjonen, og kan derfor sies å være et mål på mannens fertilitet (3).

Det hormonproduserende vevet synes ikke å skades like lett som det germinative vevet. Både libido, ereksjon og ejakulasjon er ofte normale hos infertile menn. Patologisk sæd/redusert sædkvalitet er vanligste «årsak» til infertilitet hos mannen. Redusert produksjon av sædceller og svikt i sædcellens evne til å bevege seg frem til egget, og til å fusjonere sammen med egget, kan føre til at befruktning av egget ikke skjer (3).



Figur 3 Regulering av spermieproduksjon og hormonproduksjon (18)

1.3 Sædanalyser

Analyser av ejakulatet utføres etter masturbasjon vanligvis to til seks dager etter forrige utløsning. Laboratoriet analyserer sædvolum, sædcellekonsentrasjon, motilitet og morfologi (3). Selv om det ikke er en sikker nedre grense for spermiekonsentrasjon og spermie motilitet for å oppnå graviditet, er det funnet en sammenheng mellom sædvariabler som spermiekonsentrasjon, progressiv spermie motilitet og spermie morfologi, og hvor lang tid det tar til graviditet oppnås (15).

Normalt inneholder to tredel av ejakulatet sekret fra sædblæreene, mens prostatasekret står for en tredel. Omtrent 10 % består av spermie, væske fra testikkelen og væske fra bulbourethrale kjertler. Sekretproduksjonen fra prostata og sædblærer, er avhengig av graden av stimulering (19). Ved ejakulasjonen tømmes spermie ut først sammen med prostatasekretet. Sædblæreens sekret tømmes ut sist, sammen med noen få spermier (20).

Spermierne har større overlevelse og bevegelse i prostatasekretet, enn i sædblæresekretet, og spermiekromatinet beskyttes bedre. Sæmprøven som leveres til laboratoriet, produseres ved masturbasjon. Den er avhengig av tilgang på oksygen og lys ved oppbevaring, og er muligens da ikke representativ for ejakulatet som produseres under samleiet. Mannens genitaliafunksjon, i forhold til produksjon av spermier, transport og uttømming, kan prøven si noe om, men den gir begrenset informasjon om sjansen paret har til å oppnå graviditet. Dersom prøvesvarene er avvikende anbefales det at det gjøres en ny sædanalyse etter tre måneder (15). WHO sin manual bidrar til at sædanalysene er standardisert, ved at de har utgitt retningslinjer for hvordan metodene skal utføres, i tillegg til at de beskriver prosedyrer for kvalitetskontroll og kvalitetssikring, slik at man skal kunne sammenlikne sæmprøver fra tidligere, eller fra andre laboratorier (2).

1.3.1 Spermiekonsentrasjon og totalt antall spermier

Produksjon, transport, uttømming av spermier, og seminal plasmavolum, bidrar til spermiekonsentrasjonen. Når spermiekonsentrasjonen og totalt antall spermier i ejakulatet undersøkes, telles antallet spermier og sæmprøvens volum måles ved å veies (15). WHO har i manualen fra 2010 oppgitt en konsentrasjon på minst 15 millioner spermier per milliliter (12-16) som en nedre normalgrense (2). I en studie av fertile menn fra Norge, er det derimot en lavere nedre grense enn WHO, 5-persentilen, og derved var nedre referansegrense i denne studien beregnet til 11 millioner per milliliter (21).

1.3.2 Spermimotilitet

Ved hjelp av mikroskopering (15), eller ved hjelp av et Computer Assisted Sperm Analysis apparat (22), vurderes spermienes motilitet. Dette gjøres innen en time etter at prøven er avlagt (15). Over tid kan motiliteten reduseres. Energi tilgjengelig og forekomst av reaktive, skadelige oksygenforbindelser som kan være produsert av spermierne selv eller av leukocytter i seminalplasma påvirker motiliteten (15).

Ut fra bevegelighet, kan spermier klassifiseres i fire kategorier. Progressivt vil si at de beveger seg fremover: raskt progressivt motile spermier, langsomt progressivt motile spermier, ikke-progressivt motile spermier, og immotile spermier, som ikke beveger seg (15).

1.3.3 Spermimorfologi

I en normal sædprøve, har ikke de fleste spermier normal morfologi, form og størrelse (15). 5-persentilen for morfologisk normale (ideelle) spermier i den norske studien av fertile menn, var 3 % (21).

1.3.4 DNA fragmentering

Metoden som brukes for å undersøke DNA-fragmentering, krever avansert teknisk utstyr. Resultatene av flere studier i forhold til DNA-fragmentering de siste årene, tyder på at infertile menn har økt forekomst av spermie-DNA som er mer utsatt for skader, enn fertile menn (23).

1.4 Hvordan kan overvekt og fedme påvirke mannlig reproduksjon?

Hvordan overvekt og fedme kan påvirke sædparametre eller mannlig subfertilitet, bygger på flere faktorer, og det finns flere hypoteser. I likhet med hos kvinner, kan en ubalanse i kjønnshormoner påvirke reproduksjonen hos menn (24-28). Et biologisk grunnlag for sammenhengen mellom fedme og endring i spermieproduksjonen kan forklares ved:

1.4.1 Hormonforstyrrelser

Hos flere overvektige og menn med fedme (BMI>25), har det blitt observert en spesifikk hormonprofil med en signifikant redusert testosteron-østradiol-ratio, lavere serum testosteronverdier og økte østrogenverdier, i forhold til hos menn med BMI<25 (24-28).

Reduksjonen i androgenverdiene, er proporsjonell med hvor overvektig man er (29). I forhold til kontroller, er både østron og østradiol økt hos menn med fedme, noe som skyldes at steroider/androgener i perifert vev utsettes for økt aromatisering (30). Østrogener påvirker både hypothalamus med endret frekvens av GnRH sekresjon, og hypofysen med redusert sekresjon av gonadotropinene FSH og LH. Redusert FSH og LH medfører redusert testikkelfunksjon, testosteronproduksjon og sirkulerende testosteron i testiklene (29, 31). Fedme er assosiert med insulinresistens, som medfører økt sirkulerende insulinnivåer, som videre fører til redusert kjønnshormonbindende globulin.

1.4.2 Forstyrret funksjon av sertoli-cellene

Inhibin B er assosiert med spermatogeneseaktivitet, og er en markør for funksjonen til sertoli-cellene i testiklene. Inhibin B er vist å ha endrede verdier ved fedme (32). En mulig forklaring kan være at økte østrogenverdier som forekommer ved fedme medfører en reduksjon i gonadotropinnivået, og dermed lav inhibin B (33). Andre mener dette er en for enkel forklaring, og har hypoteser om at fedme direkte ødelegger sertoli-cellenes funksjon og spermatogenesisen, da økt østrogen ved fedme ikke er tilsvarende med nedgangen i inhibin B. Det andre motargumentet er at det ikke er en sterk sammenheng mellom en liten reduksjon i FSH og en større nedgang i inhibin B relatert til økende grad av fedme.

1.4.3 Miljøtoksiner og varme

Studier har vist at mannens fertilitet kan påvirkes av miljøtoksiner og hormonforstyrrende faktorer. Disse akkumulerer i fettvevet da de fleste er fettløselige (34).

Hvis testikkeltemperaturen stiger med 1-2 grader, til kroppens kjernetemperatur, kan spermatogenesisen påvirkes negativt (35). Redusert aktivitet og mye sitting, og økte fettlagre på mage og hofter, kan medføre økt lokal testikkeltemperatur. En karakteristisk fettdeponering i

skrotum hos infertile menn kan observeres hos noen, og kan bidra til økt testikkeltemperatur (36).

1.4.4 Genetiske faktorer og forholdet mellom mannlig infertilitet og fedme

Flere gener spiller en rolle for fedme. Ved sykdom som Prader Willi og Laurence-Moon-Bardet-Biedel syndrom, er det en definert genetisk defekt som medfører fedme og infertilitet (37).

2 Metode

Før prosessen med litteratursøk startet, ble PICO-spørsmål brukt for å gjøre problemstillingen min mer presis og tydelig, og for å få frem de beste søkeordene for problemstillingen (38).

P – pasient/problem	Male, reproductive health, fertility, infertility
I - intervention	Overweight/obese male
C - comparison	Normal weight male
O – outcome	Semen quality overweight male vs normal weight

2.1 Litteratursøk

I samråd med bibliotekar ved Medisinsk Bibliotek på Rikshospitalet, ble det foretatt systematiske søk hovedsakelig i PubMed, for å finne tilgjengelig litteratur som undersøker om det er en sammenheng mellom BMI og sædkvalitet. Det ble også gjort søk i Ovid Embase og Google Scholar, men det ble ikke funnet nye aktuelle artikler. Jeg har valgt å ta med relevante studier fra PubMed, publisert innen januar 2015, ved og blant annet bruke MeSH søkestrategi som angitt nedenfor. MeSH står for «The Medical Subject Headings». Dette er ord/termer som er laget og kontrollert av National Library of Medicine, og brukes til indeksering, katalogisering, og til å søke på helserelaterte dokumenter og informasjon, og innen biomedisin, blant annet i søkebasen PubMed (39).

Den 13.01.15 ble søket avgrenset til MeSH-ord i samråd med bibliotekar, men fikk likevel opp flere tusen artikler. Følgende søkestreng ble benyttet:

(male and (obesity or adipositas or adiposity or BMI or weight or obese or overweight)) AND (male and (reproduction or reproductive health or fertility or infertility or sperm quality or sperm count or semen quality or semen volume or sperm concentration or sperm quantity or sperm motility or sperm morphology or spermatogenesis or sperm parameters)).

Totalt 35 165 artikler ble identifisert.

Den 14.01.15 ble søkestrengen spisset, og avgrensning til MeSH-ord ble ikke gjort, slik at jeg sikret at jeg ikke mistet noen artikler ved at MeSH-ord begrenset det. Følgende søkestreng ble benyttet for å begrense søket:

(male infertility OR "male reproductive health" OR "male fertility" OR (sterility and male) OR spermatogenesis OR "semen quality" OR "sperm quality" OR "semen analysis" OR "sperm count" OR "sperm parameters" OR "semen volume" OR "sperm concentration" OR "sperm quantity" OR "sperm motility" OR "sperm morphology") AND (obesity OR "overweight" OR "body mass index" OR "body wight" OR adipositas).

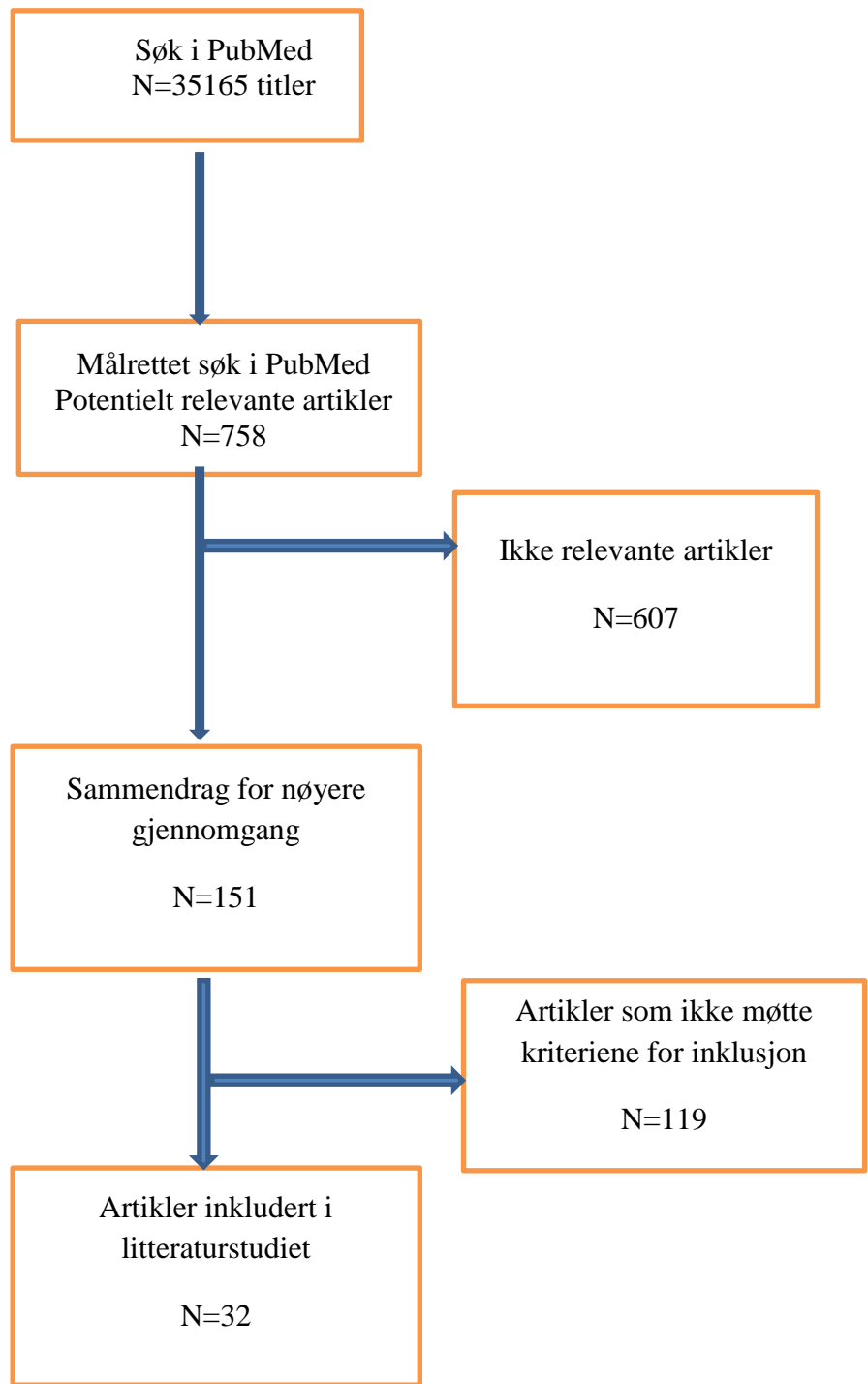
Totalt 758 artikler ble identifisert.

2.1.1 Valg av studier

Da første søk ga 35 165 artikler, ble søkestrengen begrenset i samarbeid med bibliotekaren, og resultatet ble 758 artikler ved andre søk, se figur 2. Jeg så gjennom titlene og abstraktene på artikler jeg var i tvil om, og ekskluderte studier som ikke så på forholdet mellom BMI og sædkvalitet. 151 artikler, både primærstudier og oversiktsartikler, virket aktuelle. Ved gjennomgang av tittel og abstrakt på disse artiklene, ble min veileder og jeg enige om hvilke artikler vi mente undersøkte forholdet mellom BMI og sædkvalitet. Vi ekskluderte artikler som var skrevet på et annet språk enn engelsk eller nordisk, oversiktsartikler, artikler som kun omhandlet overvekt og «time to pregnancy», overvekt og IVF, og studier som omhandlet menn med patologi som kan påvirke fertiliteten, for eksempel varicocele. Noen av de utvalgte studienes referanseliste ble sett igjennom for å se om det var flere potensielle studier som burde inkluderes, men det var det ikke. Dette burde vært gjort systematisk med alle de utvalgte artiklene, inkludert metaanalysene, noe som ville blitt for omfattende. Artiklene ble skrevet ut i fulltekst, uansett i fra hvilket land studien var foretatt, populasjon studien undersøkte, eller størrelse på studiet. Under gjennomgangen fant vi at noen artikler bygget på samme populasjon, og kun den siste artikkelen ble da inkludert. Vi satt tilslutt igjen med 30 aktuelle studier og 2 metaanalyser, som var interessante for min problemstilling.

Ved analyse av artiklene, er følgende BMI-grupper foretrukket å bruke, ut fra WHO sine retningslinjer (2010): undervekt (<18,5), normalvekt (18,5-24,9), overvekt (25,0-29,9), og fedme (>30). Gruppen med normalvektig brukes som referansegruppe i studiene (13).

Figur 4 Flowdiagram av litteratursøket



3 Resultater

De 30 utvalgte artiklene som tar for seg forholdet mellom BMI og sædkvalitet, vurdert ved sædparametre som spermiekonsentrasjon, motilitet, normal spermimorfologi, sædvolum og DNA fregmentering, er gjennomgått, se avsnitt 7 Vedlegg, for tabell med de inkluderte studiene.

3.1 Beskrivelse av studiene

Studiene som er inkludert har noe forskjellig forskningsdesign. 18 tversnittstudier, 9 kohortstudier, 3 case-controll studier og to meta-analyser. Bortsett fra to studier, ser alle på forholdet BMI og tradisjonelle sædparametre som konsentrasjon, motilitet og morfologi. Dupont og medarbeidere ser på forholdet mellom BMI og skader på spermienes DNA, som kan påvirke sædkvaliteten (40), og studien til Schisterman og medarbeidere sammenligner blant annet menns lipidkonsentrasjon i serum som er assosiert med overvekt og fedme, med sædkvalitet (41), og er likevel inkludert.

I 5 av studiene har de brukt deltakernes egne mål på vekt og høyde for å beregne BMI (26, 42-45), i en annen studie var det kona som oppga mannens vekt og høyde (46), mens i de fleste andre studiene har forskeren selv målt deltakerne før beregning av BMI (24, 27, 40, 47-61). I 6 av studiene, er det ikke oppgitt om deltagerne har oppgitt vekt og høyde selv, eller om det er målt på konsultasjonen (41, 62-66).

Deltakerne i noen av studiene er tatt fra den generelle befolkning, til sammen 21 967 menn (24, 26, 41, 46, 50, 54, 57, 59, 66), mens andre studier har brukt menn i par som har oppsøkt fertilitetsklinikker med sin partner, og som utredes for infertilitet, til sammen 21 509 menn (27, 40, 42, 43, 45, 47-49, 51, 52, 55, 56, 58, 60-65). Hofny og medarbeidere sammenliknet en gruppe på 42 overvektige fertile menn, med en gruppe på 80 overvektige infertile menn (53), mens Povey og medarbeidere sammenliknet en casegruppe med 939 menn på en fertilitetsklinikk, med en referansegruppe på 1310 menn (44).

Ved fertilitetsutredning hos mannen, kan det være aktuelt med både sædprøve, klinisk undersøkelse og laboratorieprøver for en andrologisk undersøkelse (3). Jeg har valgt kun å

fokusere på resultater fra sædanalysene. Praktiske forhold vedrørende sædanalysen er beskrevet i innledningskapittelet.

3.1.1 Spermiekonsentrasjonen og totalt antall spermier

“Totalt antall sædceller” klassifiseres ut fra WHO sine retningslinjer (67), som normozoospermia ($>40 \times 10^6$ sædceller per ejakulat), oligozoospermia ($<40 \times 10^6$, men > 0 sædceller per ejakulat), og azoospermia som er fravær av sædceller. Flere av forskerne i de utvalgte artiklene undersøkte utfall på spermiekonsentrasjon eller spermieantallet i sædprøven, blant annet Jensen og medarbeidere (24). Blandt 1558 danske militærrekrutter, sammenlignet de overvektige menn, og menn med fedme ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) med normalvektige militærrekrutter ($BMI 20-25 \text{ kg/m}^2$), og fant at de overvektige hadde lavere gjennomsnittlig spermiekonsentrasjon (39 million sperm/ml), i forhold til de normalvektige (46 million sperm/ml). Det var også flere av de overvektige som hadde oligozoospermi (spermiekonsentrasjon < 20 million sperm/ml), sammenlignet med normalvektige. Aggerholm og medarbeidere (26) fant også at overvektige menn hadde noe lavere spermiekonsentrasjon og totalt sædcelleantall enn menn som var normalvektige, men de fant ikke en signifikant reduksjon i sædkvaliteten likevel. I tillegg til Jensen og medarbeidere, var det 9 studier, publisert fra 2010-2014, som fant signifikant negativ korrelasjon mellom BMI og totalt antall spermier (42, 43, 50-53, 59, 61). Chavarro og medarbeidere (63) mener at ekstrem fedme ($BMI > 35$) kan medføre lavere spermieantall enn normalvektige, men at de ikke fant signifikant forskjell i spermiekonsentrasjonen, mens Wegner og medarbeidere mener at spermieantallet reduseres ved økt BMI, men at ikke spermiekonsentrasjonen, spermimotoiliteten eller morfologien var signifikant korrelert med BMI (45). Meta-analysen til Sermondade og medarbeidere finner også at overvekt og fedme er assosiert med økt forekomst av azoospermi eller oligozoospermi, som indikerer at forhøyet BMI kan påvirke spermieproduksjonen (68). Derimot er det andre studier som konkluderte med at de ikke fant sammenheng mellom BMI og sædkonsentrasjon eller spermieantall (27, 40, 47, 62, 64), i likhet med meta-analysen fra 2010, som ikke fant noen sammenheng mellom BMI og spermiekonsentrasjonen eller total sædkvalitet (69).

I tillegg til disse studiene, er det en studie som skiller seg ut. Qin og medarbeidere publiserte et helt annet resultat, da de mente at høy BMI beskytter mot lavt spermieantall (57). Men når

de sammenlikner gjennomsnittet av sædparametrene i hver BMI-kategori, fant de ikke at menn med økt BMI hadde signifikant forskjellige sædparameterverdier i forhold til de normalvektige.

3.1.2 Sædvolum

En stor kohortstudie fra Frankrike i 2014 med 10665 menn, konkluderte med at BMI var signifikant negativt korrelert med sædvolum i tillegg til de andre parametrene (43). Dette resultatet støtter også tre studier til (52, 60, 65). Duits og medarbeidere derimot fant ikke at sædkvalitet var statistisk signifikant påvirket av BMI, men likevel mente de at sædvolumet var lavere enn normalt når BMI var under 20 eller over 25 (47).

I motsetning til disse studiene, fant hverken Jensen og medarbeidere (24), eller Qin og medarbeidere (57) et signifikant forhold mellom BMI og sædvolum.

3.1.3 Spermimotoilitet

Studier har funnet ulike resultater på dette punktet. Jensen og medarbeidere (24) fant en signifikant negativ korrelasjon mellom BMI og spermiekonsentrasjon, men ikke i forhold til BMI og spermimotoilitet. Kort og medarbeidere (54) derimot, fant at BMI korrelerte negativt med det motile spermieantallet. De fant at normalvektige hadde 18,6 millioner motile spermier, overvektige hadde 3,6 millioner motile spermier, mens menn med fedme hadde 0,7 millioner motile spermier.

Den store kohortstudien fra 2014 med 10665 deltakere i Frankrike, fant at BMI er signifikant negativt korrelert med både sædvolum, spermiekonsentrasjon, totalt spermieantall, spermievitalitet og spermimotoilitet (43). En annen studie er også enig i at økt BMI medfører lavere spermimotoilitet, og finner i tillegg økt forekomst av DNA skader i sæden (40). Flere studier støtter opp om en signifikant negativ korrelasjon mellom BMI og spermimotoilitet (42, 49, 52, 53, 56, 59, 65, 66).

En annen studie hevder at BMI>35 reduserer antall sædceller, men finner ingen signifikant forskjell i spermiekonsentrasjon, spermimorfologi eller spermimotoilitet i de ulike BMI-

gruppene når de undersøker menn i subfertile par (63). Flere studier støtter opp om at de ikke finner noen signifikant korrelasjon mellom BMI og spermimotoilitet (26, 27, 47, 51, 62, 64).

3.1.4 Spermimorfologi

I 2010 og 2011 fant Hofny og medarbeidere (53) og Shayeb og medarbeidere (60) at BMI har en signifikant positiv korrelasjon med unormal spermimorfologi. Dette ble også konklusjonen i en kohortstudie gjort i 2014 som en del av LIFE-studien i USA, der de så på menns lipidkonsentrasjon i serum og sædkvalitetsparametre. De konkluderte med at lipidkonsentrasjonen kan påvirke sædparametre, spesielt spermiehodemorfologien (41). En studie gjort i 2010 fant ikke signifikante forskjeller i spermimorfologi i de ulike BMI-gruppene (63), i likhet med tre studier gjort i 2004, 2013 og 2014 (24, 51, 64). I likhet med disse studiene, fant Sekhvat og medarbeidere at det ikke var noen forskjell på spermimorfologien i ulike BMI grupper, til tross for at de fant at spermiekonsentrasjonen var lavere ved overvekt og fedme (59).

3.1.5 DNA fragmentering

Man har sett at infertile menn har økt DNA fragmenteringsindex (DFI). DFI er prosent av spermier i en sædprøve som etter å ha blitt utsatt for et definert stress (eksempel varme eller kjemisk) viser splittelse eller brudd i DNA-trådene. En studie (54) fant at overvektige og menn med fedme hadde 25,8 % og 27 % DNA fragmentering, sammenlignet med normalvektige med 19,9 %. Relativt til graden av overvekt, vil spermier ved BMI > 25, ha økt DNA fragmentering, og en reduksjon i normale spermieceller med intakt kromatin. To studier (40, 49) har også kommet frem til at man ved overvekt finner økt forekomst av DNA skader på spermiecellene, mens en annen studie fra 2014 ikke finner signifikant sammenheng (64).

4 Diskusjon

Det er uenighet om overvekt og fedme påvirker fertiliteten, og det er gjort studier i generelle populasjoner (24, 26, 57), og av subfertile par i utredning (42, 54, 63). Noen studier viser til redusert spermiekvalitet, spermiekonsentrasjon, spermimotoilitet og spermimorfologi (24, 54, 66), i motsetning til andre studier som avkrefter dette (26, 48, 63).

Oppgaven ble avgrenset til BMI og sædparametre, men det er flere måter å måle om overvekt påvirker fertiliteten enn å analysere sædparametre. En måte er å se på mulige effekter av overvekt og mannlig reproduksjon er tid-til-graviditet (TTP, Time To Pregnancy). Ramlau-Hansen og medarbeidere (70) gjennomgikk data om fruktbarhet hos overvektige par og par med fedme som hadde oppnådd graviditet. Informasjon om BMI og tid til graviditet ble samlet inn fra 47 835 par, og de fant en dose-respons sammenheng mellom økende BMI og TTP hos kvinner og menn. De konkluderte med at par der begge er overvektige, har større risiko for å være mindre fruktbare (70). Et minus ved studien er at de ikke så på om overvekt kun hos mannen ville påvirke i like stor grad.

En annen studie som også omhandler mannlig BMI og reproduksjon, er studien til Thomsen og medarbeidere (71), som ønsket å undersøke om økt mannlig BMI påvirker sædkvaliteten og utfallet av assistert befruktning (ART - assisted reproduction technology) hos par der mannen er overvektig eller har fedme, og partneren ikke er overvektig. Tilsammen 612 infertile par ble inkludert i studien. De fant ingen statistisk signifikant effekt av mannlig BMI på sædparametre eller på ødeleggelse av spermienes DNA. I forhold til utfall ved assistert befruktning, fant de at befruktningsrate, antall gode embryoer, implantasjon og svangerskapsutfall ikke ble påvirket av at mannen hadde økt BMI (71).

Denne litteraturgjennomgangen har vist en overvekt av studier, spesielt fra de siste 5 årene, som i likhet med Ramlau-Hansen og medarbeidere (70), har funnet en sammenheng mellom BMI og mannlig reproduksjon. Arbeidet er basert på 30 primærstudier, med til sammen 45 463 menn. 20 primærstudier (24, 40-43, 45, 46, 49, 50, 52-54, 56, 57, 59-61, 63, 65, 66) med til sammen 36 070 deltakere finner en signifikant negativ korrelasjon mellom BMI og sædkvalitet, da er det også medregnet studier som for eksempel har funnet en signifikant forskjell på en av sædparametrene, slik at sædkvaliteten påvirkes. Disse funnene støtter meta-analysen til Sermondade og medarbeidere fra 2013 (68), i motsetning til 10 primærstudier

(26, 27, 44, 47, 48, 51, 55, 58, 62, 64) med til sammen 9393 deltakere som ikke finner en signifikant korrelasjon, i likhet med meta-analysen til Mac Donald og medarbeidere fra 2010 (69). Meta-analysen inkluderte kun 5 av 31 identifiserte studier, relatert til egnethet i meta-analysen, og kun to studier så på sædparametre, spermiekonsentrasjon og totalt spermieantall (69). De konkluderte med at det var en negativ korrelasjon mellom økt BMI og testosteron, SHBG og frie testosteronverdier, men fant ikke noe forhold mellom BMI og spermiekonsentrasjon eller totalt spermieantall. Det er altså motstridende resultater, men med et flertall av studiene som har funnet en signifikant sammenheng, der de viser til at fedme hos menn er assosiert med lavere spermiekonsentrasjon og/eller totalt antall spermier (42, 43, 50-53, 59, 61), totalt motile spermier (40, 42, 43, 49, 52-54, 56, 59, 65, 66), spermimorfologi (41, 53, 60) og økt DNA fragmentering (40, 49, 54).

De inkluderte studiene har forskjellige forskningsdesign. 18 av studiene er tverrsnittstudier, «diagnostiske studier» som ser på utbredelse (72). Disse studiene tar for seg en gruppe mennesker på et bestemt tidspunkt og måler her utbredelse av endrede sædparametre ved overvekt. 3 av studiene er kasus-kontroll studier, «årsak», og ser for eksempel på en gruppe overvektige menn, og sammenlikner dem med en gruppe normalvektige for å undersøke om de har annerledes sædparametre enn de overvektige. Dette er retrospektive studier (72). 9 av studiene er kohortstudier, «prognosestudier» og «årsaksstudier», som følger en gruppe friske mennesker over tid, for eksempel for å se hvem av dem som blir syke, som her å følge en gruppe overvektige over tid, for å se hvordan sædparametrene utvikler seg, en prospektiv studie (72). Randomisert kontrollerte forsøk ser på effekt av tiltak, der forsøkspersonene fordeles tilfeldig til intervensjons og kontrollgruppene, men dette forskningsdesignet ble ikke brukt i noen av de inkluderte studiene (72). Dette er den mest effektive måten å sikre at gruppene blir sammenliknbare på. Derfor er resultatene fra slike forsøk mer pålitelige enn andre design, der faren er større for at andre forhold (enn intervensjonen) virker inn på resultatet.

Å sammenlikne resultatene når de inkluderte studiene har forskjellige forskningsdesign kan som nevnt være problematisk (72). Dette ble det ikke tatt hensyn til ved utvelgelse av studier, og man finner også utvalgsskjevhet (selection bias) (73) i de inkluderte studiene, da studiene undersøker alt fra menn rekruttert fra den generelle befolkning, friske menn i begynnelsen av 20 årene i militæret, normalvektige menn, overvektige menn, fertile menn, og menn som utredes for infertilitet. Antallet deltakere var også varierende i studiene, med noen studier med

få deltakere, til store studier med flere tusen deltakere. Og i tillegg er publiseringsbias et moment, i forhold til at det muligens er flere artikler som har gjort funn i studien sin som har blitt publisert, enn artikler som ikke har funnet signifikante resultater og derfor ikke blitt publisert(72).

En meta-analyse slår sammen tallmaterialer fra flere primærstudier for å øke statistisk styrke, og dette ville krevd en mer systematisk utvelgelse av studiene for å oppsummere primærstudier på en systematisk måte (72), som delvis er gjort i metodekapittelet. Men da det er gjort noen begrensninger i denne oppgaven, for å gjøre det overkommelig, er mest sannsynlig ikke alle artiklene på dette emnet innen fagfeltet funnet, noe man måtte gått grundigere gjennom i en meta-analyse. Man hadde da fått flere artikler å støtte seg til, slik at en konklusjon muligens kunne bli trukket i forhold til om overvekt påvirker mannlig reproduksjon. I tillegg krever utvelgelse av studiene som inngår i en meta-analyse en grundigere statistisk tilnærming. De to inkluderte meta-analysene har også kommet frem til ulike resultater, men har likevel en felles konklusjon som sier at det trengs mer forskning innen fagfeltet. Longitudinelle studier, som følger individer og grupper over en lengre periode for å studere utvikling og endring, randomiserte kontrollerte studier og kliniske studier trengs for å vurdere om mannlig fruktbarhet vurdert ved både sædparametre og TTP, kan forbedres ved normalisering av vekten, noe Berger Håkonsen og medarbeidere fant i sin studie (74), gjennom kostholdsending og fysisk aktivitet, eller ved hjelp av bariatrisk kirurgi (68, 69).

En studie som nylig er publisert (75), har i sin systematiske gjennomgang funnet klare bevis for at mannens reproduksjonspotensiale blir negativt påvirket ved fedme, noe de viser gjennom at overvektige menn både har større sannsynlighet for å oppleve infertilitet, oppnår redusert antall levende fødte etter assistert befruktning og samtidig en økt forekomst av svangerskap der fosteret ikke er levedyktig. Deres konklusjon om at økende fedme reduserer mannens reproduksjonspotensiale (75), støttes også av flertallet av de inkluderte studiene i denne litteraturstudien.

5 Konklusjon

Ut fra flertallet av de inkluderte studiene kan man konkludere med at det er funnet en signifikant negativ korrelasjon mellom BMI og sædparametre. Dette resultatet støttes også i en nylig publisert studie gjort i Norge (76), der de fant at redusert sædkvalitet var mest uttalt hos menn med BMI over 35kg/m^2 , men at BMI er negativt assosiert med spermiekonsentrasjonen, totalt spermieantall, spermimotoilitet og spermimorfologi (76). På den annen side kan det være problematisk å trekke en konklusjon, siden blant annet de inkluderte artiklene har forskjellige forskningsdesign (72).

Ut fra min oversikt, og så langt forskningen innen fagfeltet har kommet i dag, synes det som at det trengs mer forskning på området, og ingen endelig konklusjon kan trekkes.

6 Referanser

1. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360(9327):151-9.
2. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231-45.
3. Tanbo T, Åbyholm T, Molne K. Det infertile par. In: Molne K, Nesheim B-I, Maltau JM, editors. *Obstetrikk og gynekologi*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2015. p. 399 s. : ill. pp. 298-306
4. Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*. 2000;73(3):435-42.
5. Taylor A. ABC of subfertility: extent of the problem. *BMJ*. 2003;327(7412):434-6.
6. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. *J Androl*. 2006;27(5):619-26.
7. Carra E, Sangiorgi D, Gattuccio F, Rinaldi AM. Male infertility and mitochondrial DNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(1):333-9.
8. Oehninger S. Clinical and laboratory management of male infertility: an opinion on its current status. *J Androl*. 2000;21(6):814-21.
9. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.
10. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(6):482-7.
11. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9542):1164-70.
12. Meyer HE, Hovengen R, Torgersen L, Vollrath M. Overvekt og fedme - Folkehelse rapporten 2014: Folkehelseinstituttet; 2014 [cited 2015 28. January]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=110553>.
13. Obesity and overweight: World Health Organization; 2015 [cited 2015 23. January]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
14. Helseforhold, levekårsundersøkelsen, 2012: Statistisk sentralbyrå; 2013 [cited 2015 30. January]. Available from: <http://ssb.no/helseforhold>.
15. Björndahl L HTB. Hva forteller en sædanalyse? *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008;128:320-3.
16. Robert D, Utiger M. Testis: *Encyclopaedia Britannica*; 2015 [cited 2015 20. October]. Available from: <http://academic.eb.com/EBchecked/topic/588769/testis>.
17. Sædcelle: Wikipedia. Det frie oppslagsverket; 2013 [cited 2015 20. October]. Available from: <https://nn.wikipedia.org/wiki/S%C3%A6dcelle>.
18. Kiserud C, Magelssen H, Fedorcsak P, Fosså SD. Gonadal funksjon etter kreftbehandling hos voksne menn. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008;128:461 – 5.
19. Pound N, Javed MH, Ruberto C, Shaikh MA, Del Valle AP. Duration of sexual arousal predicts semen parameters for masturbatory ejaculates. *Physiol Behav*. 2002;76(4-5):685-9.
20. Björndahl L, Kvist U. Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reproductive biomedicine online*. 2003;7(4):440-8.
21. Haugen TB, Egeland T, Magnus O. Semen parameters in Norwegian fertile men. *J Androl*. 2006;27(1):66-71.

22. Amann RP, Waberski D. Computer-assisted sperm analysis (CASA): capabilities and potential developments. *Theriogenology*. 2014;81(1):5-17.e1-3.
23. Tarozzi N, Bizzaro D, Flamigni C, Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. *Reproductive biomedicine online*. 2007;14(6):746-57.
24. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82(4):863-70.
25. 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(4):897-904.
26. 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(3):619-26.
27. 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(2):346-51.
28. 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):490-4.
29. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):997-1000.
30. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(4):633-8.
31. Blank DM, Clark RV, Heymsfield SB, Rudman DR, Blank MS. Endogenous opioids and hypogonadism in human obesity. *Brain Res Bull*. 1994;34(6):571-4.
32. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertil Steril*. 2006;86(2):332-8.
33. Winters SJ, Wang C, Abdelrahman 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? *J Androl*. 2006;27(4):560-4.
34. Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1):55-66.
35. Kim B, Park K, Rhee K. Heat stress response of male germ cells. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(15):2623-36.
36. Shafik A, Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br J Urol*. 1981;53(1):50-4.
37. Diemer T, Desjardins C. Developmental and genetic disorders in spermatogenesis. *Hum Reprod Update*. 1999;5(2):120-40.
38. Graverholt B. PICO - Kunnskapsbasert praksis. Bergen: Mediesenteret; 2012 [cited 2015 13. January]. Available from: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/sporsmalsformulering/pico/>.
39. Fact Sheet Medical Subject Headings Maryland: U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2015 13. January]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/mesh.html>.
40. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clement P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian journal of andrology*. 2013;15(5):622-5.

41. Schisterman EF, Mumford SL, Chen Z, Browne RW, Boyd Barr D, Kim S, et al. Lipid concentrations and semen quality: the LIFE study. *Andrology*. 2014;2(3):408-15.
42. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2222-5.
43. Belloc S, Cohen-Bacrie M, Amar E, Izard V, Benkhalifa M, Dalleac A, et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1268-73.
44. Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, Pacey AA, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor semen quality: a case-referent study. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2799-806.
45. 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(1):332-4.
46. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2488-93.
47. Duits FH, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J. Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1356-9.
48. Eskandar M, Al-Asmari M, Babu Chaduvula S, Al-Shahrani M, Al-Sunaidi M, Almushait M, et al. Impact of male obesity on semen quality and serum sex hormones. *Advances in urology*. 2012;2012:407601.
49. 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.
50. Gutorova NV, Kleshchyov MA, Tipisova EV, Osadchuk LV. Effects of overweight and obesity on the spermogram values and levels of reproductive hormones in the male population of the European north of Russia. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(1):95-8.
51. Hajshafiha M, Ghareaghaji R, Salemi S, Sadegh-Asadi N, Sadeghi-Bazargani H. Association of body mass index with some fertility markers among male partners of infertile couples. *Int J Gen Med*. 2013;6:447-51.
52. Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2365-72.
53. Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal Eel D, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, et al. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*. 2010;94(2):581-4.
54. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006;27(3):450-2.
55. 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.
56. Martini AC, Tissera A, Estofan D, Molina RI, Mangeaud A, de Cuneo MF, et al. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1739-43.
57. 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 journal of andrology*. 2007;9(6):827-34.
58. Rybar R, Kopecka V, Prinosilova P, Markova P, Rubes J. Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia*. 2011;43(4):286-91.

59. Sekhavat L, Moein MR. The effect of male body mass index on sperm parameters. *Aging Male*. 2010;13(3):155-8.
60. Shayeb AG, Harrild K, Mathers E, Bhattacharya S. An exploration of the association between male body mass index and semen quality. *Reproductive biomedicine online*. 2011;23(6):717-23.
61. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia*. 2011;43(2):121-8.
62. B MA-A, Gutschi 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.
63. 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;93(7):2222-31.
64. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Hum Reprod*. 2014;29(2):193-200.
65. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, et al. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(1):43-51.
66. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2898-901.
67. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
68. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):221-31.
69. 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(3):293-311.
70. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1634-7.
71. Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian journal of andrology*. 2014;16(5):749-54.
72. Bjørndal A, Flottorp S, Klovning A. *Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2013. p. 194 s. : ill. pp. 73-152
73. Systematiske feil - Kunnskapsbasert praksis Bergen: Mediesenteret; 2012 [cited 2015 30. March]. Available from: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/ordliste/systematiske-feil/>.
74. Hakonsen 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.
75. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2015;pii: S1472-6483(15)00377-6.
76. Andersen JM, Herning H, Aschim EL, Hjelmessaeth J, Mala T, Hanevik HI, et al. Body Mass Index Is Associated with Impaired Semen Characteristics and Reduced Levels of Anti-Mullerian Hormone across a Wide Weight Range. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130210.

7 Vedlegg

Tabell med inkluderte studier:

Forfatter (År) (Ref.nr)	Deltakere	Type studie	Konklusjon; forhøyet BMI ifht sædkvalitet
B MA-A et al. (2014) (62)	2110 menn under infertilitetsutredning. Tyskland, Regensburg (1994-2010)	Case-controll studie	Nei, ikke signifikant sammenheng med sædkvaliteten.
Belloc S et al. (2014) (43)	10,665 menn under infertilitetsutredning Frankrike, Paris (2010-2011)	Kohort	Ja, signifikant negativt korrelert med sædvolum, spermiekonsentrasjon, total spermieantall, vitalitet og motilitet.
Eisenberg et al. (2014) (64)	234 menn (468 par) under infertilitetsutredning. USA, Stanford (2005-2009)	Tverrsnittstudie - fra LIFE-studien	Nei, ingen signifikant sammenheng ble sett mellom BMI og sæd konsentrasjon, motilitet, vitalitet, morfologi eller DNA fragmentering indeksen.
Gutorova et al. (2014) (50)	99 menn 23-58år Russland, Arkhangelsk	Tverrsnittstudie	Ja, antall sædceller og deres konsentrasjon i ejakulatet var signifikant lavere hos menn med fedme enn hos overvektige menn.
Jurewicz et al. (2014) (65)	344 menn under infertilitetsutredning. Polen, Lodz, Krakow	Kohortstudie	Ja, en negativ sammenheng ble funnet mellom økt BMI og sædvolum ($p \leq 0.03$), og prosentandel av motile spermieceller ifht normalvektige.
Schisterman et al. (2014) (41)	501 menn av par som sluttet med prevensjon, og planla graviditet USA	Kohortstudie - del av LIFE-studien	Ja, lipidkonsentrasjoner kan påvirke sædparametre ved forhøyet BMI, spesielt spermiehodemorfologien.
Dupont et al. (2013) (40)	330 menn i subfertile par. Frankrike, Bondy, Paris (2009-2012)	Tverrsnittstudie	Ja, økt forekomst av spermie DNA-skader hos menn med fedme, og lavere spermimotilitet.
Hajshafiha et al. (2013) (51)	159 menn i infertile par. Iran, Sverige	Kohortstudie	Nei, BMI ble ikke funnet å være assosiert med sædanalyseparametere.
MacDonald et al. (2013) (55)	511 menn under utredning på fertilitetsklinikk. New Zealand, Auckland	Tverrsnittstudie	Nei, ingen signifikant korrelasjon mellom BMI og sædparametre.

	(2008-2012)		
Sermondade et al. (2013) (68)	21 studier:13077 (friske og fra fertilitetsklinikker) Frankrike, Wales, Danmark.	Meta-analyse	Ja, assosiasjon mellom økt BMI og redusert spermieantall. Sammenheng mellom BMI og risikoen for unormal sædkvalitet, definert som oligozoospermia eller azoospermi.
Eskandar et al. (2012) (48)	500 menn i fertilitetsbehandlig Saudi Arabia, Abha (2009-2011)	Kohort	Nei, ingen signifikant korrelasjon mellom BMI og hvilken som helst av sædparametrene.
Fariello et al. (2012) (49)	305 menn under fertilitetsutredning. Sao Paulo	Tverrsnittstudie	Ja, økt BMI assosiert med redusert progressiv motilitet og økt DNA skade i spermene.
Hammiche et al. (2012) (52)	450 menn i subfertile par. Nederland, Rotterdam	Tverrsnittstudie	Ja, spermiekonsentrasjon og total aktive sædceller hos menn i subfertile par er ugunstig påvirket av en høy BMI og sentral fedme.
Povey et al. (2012) (44)	939 menn i casegruppe 1310 referanser Fertilitetsklinikk. UK,Manchester	Case-controllstudie	Nei, ingen signifikant assosiasjon mellom redusert sædkvalitet og alkohol, røyk eller høy BMI.
Rybar et al. (2011) (58)	153 menn under infertilitetsutredning Czech Republic, Brno	Tverrsnittstudie	Nei, ikke påvist sammenheng mellom BMI og sædparametre.
Shayeb et al. (2011) (60)	2035 menn UK; Aberdeen	Tverrsnittstudie	Ja, overvektige menn har mest sannsynlig lavere sædvolum og færre morfologisk normale sædceller, enn menn med normal BMI.
Tunc et al. (2011) (61)	81 menn under fertilitetsutredning Australia, Adelaide	Tverrsnittstudie	Ja, økt BMI: signifikant negativt korrelert sammenheng med et fall i spermiekonsentrasjonen.
Chavarro et al. (2010) (63)	483 menn i subfertile par. Boston, Massachusetts	Tverrsnittstudie	Ja, fant signifikant sammenheng ifht totalt antall spermier og BMI.
Duits et al. (2010) (47)	1401 menn i subfertile par. Nederland, Amsterdam (2000-2007)	Tverrsnittstudie	Nei, sædkvalitet ikke signifikant påvirket, men fant et signifikant lavere sædvolum ved økt BMI.
Hofny et al. (2010) (53)	42 overvektige fertile menn. 80 overvektige infertile menn. Tilsammen 122 menn	Kohortstudie	Ja, BMI hadde signifikant positiv korrelasjon med unormal spermimorfologi, og signifikant negativ korrelasjon med spermiekonsentrasjonen

	fra andrologiavdeling Assuit og Egypt		og spermiemotilitet.
MacDonald et al. (2010) (69)	13 av 31 studier ser på BMI og sædparametre. Ikke kjent antall menn. New Zealand, Auckland	Meta-analyse	Nei, ingen signifikant sammenheng mellom BMI og spermiekonsentrasjon eller total sædkvalitet.
Martini et al. (2010) (56)	794 menn under infertilitetsutredning. Argentina, Cordoba	Tverrsnittstudie	Ja, negative assosiasjon mellom BMI og spermiemotilitet. Ingen assosiasjon mellom BMI og spermiekonsentrasjon. Overvekt har en skadelig effekt på sædkvaliteten, men mest sannsynlig pga skade på epididymalfunksjon.
Paasch et al. (2010) (66)	2157 friske men i alderen 17-67år. Tyskland, Leipzig	Kohortstudie	Ja, menn 20-30 år: total sædkvalitet var signifikant negativt korrelert med BMI, spesielt ifht prosentandel motile spermier.
Sekhavat et al. (2010) (59)	852 friske menn i alderen 25-50år. Iran, Yazd	Tverrsnittstudie	Ja, totalt antall spermier og spermiemotilitet er betydelig lavere hos overvektige og ved fedme, enn ved normal BMI. En signifikant invers korrelasjon mellom BMI og sædparametre.
Wegener et al. (2010) (45)	107 menn under fertilitetsutredning Indiana, Indianapolis	Kohortstudie	Ja, signifikant sammenheng mellom økt BMI og redusert spermieantall.
Aggerholm et al. (2008) (26)	1989 menn 18-66år Danmark, Århus (1992-2005)	Tverrsnittstudie fra 5 studier	Nei, ikke signifikant reduksjon i sædkvaliteten.
Hammoud et al. (2008) (42)	526 menn under infertilitetsbehandling Salt Lake City, Utah	Tverrsnittstudie	Ja, fedme er assosiert med økt forekomst av lav spermiekonsentrasjon og lavt progressivt motile spermieantall.
Pauli et al. (2008) (27)	87 menn USA, Pennsylvania	Case-controllstudie	Nei, ingen korrelasjon av BMI med sædkvalitet.
Nguyen et al. (2007) (46)	13151 menn (26303par) av kvinner som hadde født i Norge	Retrospektiv kohortstudie	Ja, fant en trend med økt infertilitet hos par med økt BMI hos mannen
Qin et al. (2007) (57)	990 fertile menn i alder 20-60år fra den generelle populasjon	Tverrsnittstudie	Ja, assosiasjon mellom BMI og sædkvalitet.

	Kina, Shanghai		
Kort et al. (2006) (54)	520 friske menn i alderen 26-45år. Georgia, Atlanta	Tverrsnittstudie	Ja, en signifikant (P 0,05) og negativt forhold mellom BMI og det totale antall av normalt motile spermier.
Jensen et al. (2004) (24)	1558 menn. Gjennomsnittsalder 19år, fra den generelle populasjon. Danmark, København (1996-1998)	Tverrsnittstudie	Ja, høy BMI (>25) eller lav (<20) er assosiert med redusert sædkvalitet, spermiekonsentrasjon og totalt spermieantall.