

REVISIÓN

Impacto de la obesidad en la función reproductiva masculina.

Obesity and male fertility

Ana C Martini*, Rosa I Molina#, Rubén D Ruiz*, Marta Fiol de Cuneo*.

Revista Facultad de Ciencias Medicas 2012; 69(2):102-110

*: Investigadores del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET).
Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Santa Rosa 1085,
X5000ESU, Córdoba, Argentina. acmartini2000@yahoo.com

#: Laboratorio de Andrología y Reproducción (LAR). Chacabuco 1123 PB, 5000, Córdoba, Argentina.
RMolina@lablar.com

Autor correspondiente: AC Martini. Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad
Nacional de Córdoba. Santa Rosa 1085, X5000ESU, Córdoba, Argentina. acmartini2000@yahoo.com

INTRODUCCIÓN:

Mucho es lo que se ha publicado acerca del posible impacto del sobrepeso y/o la obesidad sobre la fertilidad humana (ver revisiones 1-6). La inquietud al respecto, no es casual. Resulta de la co-existencia temporal de dos fenómenos muy llamativos: una marcada disminución en la fertilidad humana ocurrida durante las últimas décadas³ y un aumento casi pandémico en la incidencia de sobrepeso y obesidad⁷; este último fenómeno se observa tanto en países industrializados como en los del tercer mundo⁸.

En nuestro país, según relevamientos del año 2009, el 53,4% de la población presenta exceso de peso y la obesidad aumentó en forma significativa desde el 2005 al 2009, de 14,6% a 18,0%, siendo nuestra provincia una de las que posee mayor prevalencia. En Córdoba, el 40,6% de la población adulta presenta sobrepeso y el 15,5% obesidad^{9,10}. En cuanto a la disminución de la fertilidad, si bien existen muchos reportes, quizás el que tuvo mayor impacto fue el meta-análisis publicado por Carlsen y colaboradores en 1992, en el que se incluyeron a casi 15000 hombres sanos¹¹. La conclusión central de dicho estudio fue que en un lapso de 50 años, la cantidad total de espermatozoides en el semen humano había disminuido en un 50%. A pesar de la controversia que generó este estudio y habiendo recibido incluso algunas críticas sobre el análisis estadístico aplicado, permaneció en los investigadores la señal de alerta acerca de que "parece haber ocurrido durante los últimos años una disminución en la calidad seminal lo suficientemente importante como para justificar una amplia investigación sobre éste y otros aspectos de la reproducción masculina"¹².

Como corolario final de esta historia, en el año 2004 Jensen y colaboradores publicaron un estudio que incluía a más de 1500 hombres sanos, en el que detectaron una relación inversa entre el aumento del índice de masa corporal de los voluntarios y los niveles de hormonas sexuales (testosterona libre, SHBG e inhibina B), la concentración espermática y la cantidad total de espermatozoides¹³. Si bien no fue la primera, esta publicación abrió el debate acerca del posible efecto negativo del sobrepeso y la obesidad sobre la función reproductiva masculina en general y la calidad seminal en particular.

El objetivo general de esta breve revisión es analizar las evidencias actuales acerca de la posible asociación entre obesidad y fertilidad, los mecanismos vinculantes propuestos y las terapéuticas de las que se dispone en la actualidad.

1. OBESIDAD Y FUNCIÓN REPRODUCTIVA MASCULINA:

Como se expresa en los siguientes apartados, la obesidad es capaz de afectar la calidad espermática y/o la fertilidad por múltiples mecanismos (Figura 1). Sin embargo, es importante aclarar que no todos los individuos obesos sufren de sub/infertilidad y, que las alteraciones que se describirán, ocurren con mayor frecuencia en aquellos individuos que presentan obesidad mórbida (IMC>40)^{14,15}.

1a. Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal:

El perfil hormonal de los hombres con índice de masa corporal mayor a 30 exhibe ciertas características. Entre ellas se incluyen: disminución en la concentración de gonadotrofinas (en general presente sólo en los obesos mórbidos), reducción en los niveles de testosterona total y a veces en la testosterona libre y un aumento en los niveles plasmáticos de estrógenos (ver revisiones: 1, 3-6). Esta hiperestrogenemia, explicada por la mayor disponibilidad de enzima aromataza (ver más adelante), es capaz de actuar a nivel del eje hipotálamo/hipófisis afectando los pulsos de GnRH y reduciendo la secreción de FSH y LH^{16,17}. Esta alteración en la concentración de gonadotrofinas plasmáticas, resulta en una disminución de la función testicular con la consiguiente reducción en los niveles de testosterona circulantes e intratesticulares¹⁷. Asimismo la apnea del sueño, patología que presenta mayor incidencia en la población obesa, ha sido asociada con una reducción en la amplitud del pico matutino de testosterona independientemente del IMC del individuo¹⁸⁻²⁰. En conjunción, esta hipotestosteronemia/hiperestrogenemia provoca una disminución en el índice testosterona/estrógeno que ha sido asociada por algunos autores con infertilidad²¹. Estudios en animales de laboratorio demuestran que el exceso de estrógenos tiene efectos negativos directos sobre la producción diaria de espermatozoides, el peso de testículos, epidídimos, vesículas seminales y la cantidad de espermatozoides epididimarios²². Sin embargo, resulta dudoso que incrementos modestos en los niveles séricos de estrógenos asociados a la obesidad sean suficientes como para alterar, en forma marcada, la concentración intratesticular de este esteroide⁵. Por otra parte, debido a que la obesidad se asocia a resistencia a la insulina y, por lo tanto, a hiperinsulinemia (la cual afecta la función hepática), los individuos con alto IMC presentan niveles séricos reducidos de globulina unidora de hormonas sexuales (SHBG)^{23,24}. Esta disminución en la concentración de SHBG, atenúa la significancia biológica de la hipotestosteronemia (ya que permite que una mayor fracción de testosterona circule libremente), pero magnifica el efecto de retroalimentación negativa de los estrógenos plasmáticos sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal⁵. Es importante recordar que los estrógenos son capaces de ejercer sus efectos fisiológicos en concentraciones mucho menores que las de testosterona^{1,25}. Finalmente, diversos estudios revelan que la obesidad está ligada a niveles alterados de inhibina B²⁶⁻²⁸. Esta hormona es un marcador de la función de las células de Sertoli y está asociada a la actividad espermatogénica²⁹; es decir, reducciones mensurables en los niveles de esta hormona son indicativos de disfunción de los túbulos seminíferos y espermatogénesis irregular^{30,31}. No está claro aún si esta disminución en la concentración de inhibina B es debida a efectos directos de la obesidad sobre el testículo, o producto de la disminución de la FSH plasmática secundaria a la hiperestrogenemia. Evidencias en contra a esta última explicación son que en individuos obesos, el aumento en los estrógenos plasmáticos no es tan marcado como lo es la disminución en los niveles de inhibina B²⁷ y que no existe una correlación importante entre la secreción de FSH y la de inhibina^{13,26,27,32}. Si bien todas las alteraciones hormonales informadas anteriormente podrían bien ser las responsables de la subfertilidad secundaria a obesidad observada por algunos autores, es importante aclarar que algunos estudios han informado acerca de alteraciones en la calidad seminal independientemente del perfil hormonal de los individuos³³. Coincidentemente, en un trabajo previo realizado en nuestro laboratorio en el que determinamos que existía una asociación inversa y significativa entre el aumento en el IMC y la calidad seminal, encontramos que la concentración de testosterona en el semen de los individuos obesos no difería de la de los normales³⁴.

1b. Impacto sobre la calidad seminal y la fertilidad:

Diversos estudios, tanto epidemiológicos como en parejas que consultan por subfertilidad, han explorado la posible interrelación entre la obesidad y la fecundidad. Éstos en general, reportan una asociación significativa entre un elevado IMC y la frecuencia con que ocurre infertilidad en el varón³⁵⁻³⁹. En búsqueda de la etiología de esta subfertilidad, numerosos investigadores han estudiado

la relación entre el IMC y la calidad del semen, especialmente tras la publicación en el 2004 del estudio de Jensen y colaboradores¹³. En dicho estudio, los autores informaban que entre 1558 hombres daneses que se presentaban para la revisión médica previa al servicio militar, aquellos con IMC>25 presentaban una reducción del 21.6% y del 23.9% en la concentración espermática y en la cantidad total de gametas respectivamente, con respecto a los candidatos de IMC normal (20-25 kg/m²). Estos autores no detectaron sin embargo, alteraciones en otros parámetros espermáticos tales como la motilidad y la morfología. En forma similar, Koloszar y colaboradores detectaron en pacientes normospermicos, que aquéllos que eran obesos presentaban una reducción significativa en la concentración espermática en comparación a los normales o con sobrepeso³⁴. Resultados similares fueron informados por otros estudios^{25,41}.

Por el contrario, en un estudio previo realizado en nuestro laboratorio, en el que se estudiaron las características seminales de 794 hombres que concurrían a un laboratorio andrológico para evaluar su fertilidad, no encontramos una asociación significativa entre el IMC y la concentración espermática o la cantidad total de espermatozoides. Encontramos sin embargo, una asociación inversa y significativa entre el IMC y la motilidad espermática, tanto cuando se consideraba el % total de espermatozoides móviles como cuando se consideraban el % de rápidos³⁴. Estos hallazgos se contradicen con los informados por algunos autores^{13,30,41} y coinciden con los de otros^{25,33}. Así, en su estudio realizado en 990 hombres fértiles, Qin y col. detectaron una relación inversa y significativa entre el IMC y la motilidad de los espermatozoides³³. Hammoud y col. por su parte, informaron que entre más de 500 pacientes asistentes a un laboratorio andrológico, aquéllos que eran obesos tenían mayor incidencia de astenozoospermia²⁵. Lamentablemente, en ninguno de estos estudios evaluaron los niveles seminales de alfa-glucosidasa neutra (NAG).

Esta enzima, que se secreta al fluido epididimario, ha sido identificada como un modulador de la maduración que sufren los espermatozoides en el epidídimo; entre estos procesos madurativos se incluye la adquisición de motilidad⁴²⁻⁴⁵. Otro dato importante, es que la secreción de esta enzima es dependiente de los niveles circulantes de andrógenos⁴⁶. En nuestro trabajo, encontramos una asociación inversa y significativa entre el IMC y la concentración seminal de NAG³⁴. Anteriormente hemos realizado estudios básicos que vinculan a la nutrición con la maduración epididimaria y la secreción de esta enzima⁴⁷. En cuanto a la morfología espermática, aún utilizando diferentes criterios de normalidad, en general los estudios no encuentran alteraciones vinculadas al peso corporal^{13,30,34}. De hecho, existe un estudio en el que informaron una correlación positiva entre el IMC y la morfología espermática³³. Sí se ha notificado una relación entre el IMC y la fragmentación del ADN espermático⁴⁸.

En resumen, existen algunos trabajos que describen una asociación inversa entre el IMC y la espermatogénesis. Es importante recordar sin embargo, que las alteraciones vinculadas a la obesidad suelen ser leves (aún permaneciendo dentro del rango de normalidad), que este efecto no es consistente (es decir, existen muchos obesos con espermogramas normales) y que esta relación no presenta una característica grado de obesidad-grado de alteración^{1,5}. Es por esto que algunos autores proponen que la obesidad podría predisponer a la subfertilidad más que provocarla¹. Existen además algunas patologías en las cuales un determinado defecto cromosómico puede resultar en obesidad e infertilidad al mismo tiempo, tales como el síndrome de Klinefelter⁴⁹ o el de Prader Willi⁵⁰.

1c. Asociación entre obesidad y salud sexual:

En un estudio realizado en EEUU por Feldman y col., casi el 80% de los hombres que informaron síntomas de disfunción eréctil presentaban sobrepeso u obesidad⁵¹. Esta posible asociación entre un elevado IMC y una disminución en la potencia sexual podría explicarse por la reducción en los niveles circulantes de testosterona o debido a la presencia de citoquinas proinflamatorias derivadas del tejido adiposo blanco (ver más adelante)^{52,53}. Es conocido que los marcadores inflamatorios se asocian positivamente con mal funcionamiento endotelial, el cual está directamente ligado a la disfunción eréctil a través de la vía del óxido nítrico⁵⁴.

Es importante recordar además, que la obesidad puede disminuir la confianza y autoestima

del varón, afectando de este modo su libido y/o potencia sexual.

2. MECANISMOS PROPUESTOS COMO RESPONSABLES DE LAS ALTERACIONES DESCRIPTAS:

2a. Aumento de la actividad aromatasa:

La obesidad está asociada con un aumento en el número y el tamaño de los adipocitos y tanto la grasa corporal total como la abdominal y la subcutánea, han sido asociadas con el hipogonadismo que se presenta frecuentemente en los individuos obesos y/o con el menor índice testosterona/estradiol^{55,56}. Este índice disminuido se explica por un aumento en la actividad de la enzima citocromo P450 aromatasa, que se expresa en alta concentración en el tejido adiposo y que participa en la conversión de andrógenos a estrógenos^{3,15}.

Por otro lado, dado que los estrógenos ejercen sus efectos biológicos en menor concentración que la testosterona, un pequeño cambio en el nivel de estradiol circulante puede alterar en forma marcada la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisotesticular y/o la función esteroidogénica y gametogénica testicular³⁻⁵.

Hammoud y colaboradores descubrieron recientemente que un polimorfismo de la enzima aromatasa modula la relación entre el peso corporal y los niveles de estradiol circulante en los individuos obesos⁵⁷. Esto podría explicar la razón por la cual sólo algunos y no todos los obesos presentan hiperestrogenemia y sus consecuentes alteraciones en la fertilidad⁴.

2b. El tejido adiposo blanco como órgano endócrino:

En concordancia con el punto anterior, cabe recordar que el tejido adiposo participa no sólo en la acumulación de reservas energéticas y la regulación del metabolismo, sino que también constituye un mediador inflamatorio y un importante órgano endócrino^{3,58,59}. Así, este tejido secreta más de 30 péptidos biológicamente activos, los que pueden agruparse en dos familias: hormonas derivadas del tejido adiposo (leptina, angiotensinógeno, resistina, adiponectina, etc) y adipoquinas (factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6), inhibidor del activador de plasminógeno 1, etc)^{4,59,60}.

La leptina es una proteína de 16 kDa cuya concentración plasmática se encuentra en correlación directa al porcentaje de grasa corporal⁵⁹. Si bien se requiere cierta concentración de leptina circulante para la función reproductora normal, es conocido que altas concentraciones de esta sustancia pueden ejercer efectos deletéreos en la gametogénesis y esteroidogénesis testicular^{1,3,17,24,61}. En un estudio in vitro con células de Leydig murinas se observó que concentraciones de leptina dentro del rango de las de los individuos obesos, reducían la síntesis de testosterona estimulada por hCG (gonadotropina coriónica humana), inhibiendo la conversión de 17OH-progesterona a testosterona^{24,62}. Asimismo, dado que los espermatoцитos expresan el receptor funcional para la leptina⁶³, esta sustancia podría ejercer efectos moduladores sobre la espermatogénesis. Al respecto, Ishikawa y colaboradores informaron que existe una asociación entre la concentración plasmática de leptina y la disfunción espermatogénica⁶⁴.

Otra de las sustancias que se secreta en tejido adiposo que podría ser responsable de alteraciones hormonales vinculadas a la obesidad, es la resistina. Esta hormona induce resistencia a la insulina, lo que conlleva a elevados niveles circulantes de la misma y diabetes tipo II^{59,65}. La hiperinsulinemia por su parte, inhibe la secreción de SHBG en hígado⁶⁶ (las consecuencias de esto último han sido revisadas en puntos anteriores). Finalmente, se ha demostrado que la pérdida de peso aumenta los niveles de esta hormona transportadora⁶⁶.

2c. Estrés oxidativo y acumulación de sustancias tóxicas:

Con respecto a las adipoquinas secretadas por el tejido adiposo, un estudio reciente informó que el TNF- α y la IL-6 redujeron significativamente la motilidad de espermatozoides humanos en proporción directa a la concentración y el tiempo de exposición, promoviendo el aumento en la producción de óxido nítrico a niveles patológicos⁶⁷. Agarwal y colaboradores demostraron que patrones aumentados de especies reactivas del oxígeno (ROS), capaces de inducir daño celular significativo, estaban asociados con infertilidad

masculina y que podían ser los responsables de alteraciones en la calidad seminal, en lo que a concentración, motilidad y morfología se refiere⁶⁸. Asimismo la resistencia a la insulina y la dislipemia, muy frecuente en individuos obesos, están vinculados a un aumento en el estrés oxidativo^{69,70}.

Por otra parte, la mayoría de las toxinas ambientales son liposolubles y por lo tanto se acumulan en el tejido adiposo. Dicha acumulación, no sólo en los adipocitos escrotales sino también en el resto del cuerpo, pueden interferir en el perfil hormonal normal actuando como “disruptores endócrinos” y, los que se acumulan en la grasa escrotal, afectar en forma directa la espermatogénesis^{28,71}. Así por ejemplo se ha informado que los niveles séricos de diversas sustancias organocloradas se correlacionaban positivamente con el IMC y negativamente con la fertilidad⁴⁸.

2d. Aumento de la temperatura testicular:

Los testículos, alojados en el escroto, poseen una temperatura entre 3°- 4°C menor a la corporal⁷², lo que es imprescindible para la ocurrencia de una adecuada espermatogénesis⁷³; cualquier elevación en la esta temperatura podría provocar efectos nocivos sobre la formación de las gametas. De hecho, es conocido que la exposición al calor provoca hipoxia y estrés oxidativo sobre las células germinales, favoreciendo la apoptosis de las mismas⁷⁴.

El sedentarismo, muy frecuente en los individuos con sobrepeso u obesidad, aumenta la temperatura escrotal; este aumento ha sido asociado con bajo recuento espermático⁷⁵. Asimismo, en general los individuos obesos poseen mayor cantidad de grasa abdominal, suprapúbica y/o escrotal, lo cual podría contribuir con el mencionado aumento en la temperatura testicular^{5,76}.

3. PRESENTE TERAPÉUTICO

Diversos estudios indican que en individuos obesos la pérdida de peso, ya sea por medios naturales o a través de una cirugía bariátrica, corrigen el perfil hormonal de aquellos individuos que presentaban alteraciones en el mismo^{26,77,78}. Sin embargo y aunque sería esperable, no está claro si la reducción en el IMC tiene efectos beneficiosos sobre la calidad de los espermatozoides, especialmente cuando esta pérdida de peso es masiva, tal como la que ocurre tras una cirugía bariátrica. Al respecto, Di Frega y colaboradores informaron de seis casos de azoospermia secundaria a un bypass gástrico Roux-en-Y, en pacientes que eran fértiles previamente⁷⁹. Asimismo, en un trabajo reciente se informa de tres casos clínicos en los que tras diferentes tipos de cirugías bariátricas, pacientes que se encontraban en tratamiento por infertilidad y que presentaban valores hormonales normales, sufrieron una alteración muy marcada en su espermograma; la misma se mantuvo al menos hasta los 15 meses post-cirugía⁸⁰. Dada la frecuencia con que se practican en la actualidad este tipo de cirugías y las pocas evidencias con que contamos acerca de sus posibles efectos sobre la fertilidad, al presente nos encontramos desarrollando un proyecto de investigación clínica con el fin de elucidar estos aspectos. Otras terapéuticas que han resultado relativamente exitosas apuntan a corregir el desbalance hormonal, ya sea mediante la inyección de hCG, la implantación de una bomba de GnRH¹⁵ o la administración de inhibidores de la enzima aromatasas³. Este último tratamiento, además de resultar significativamente más económico que los primeros, ha arrojado prometedores resultados en lo que a perfil hormonal y calidad seminal se refiere^{81,82}. Sin embargo, esta terapéutica sería aplicable sólo a aquellos casos de infertilidad que se acompañen de hiperestrogenemia.

En resumen, la obesidad puede provocar efectos negativos sobre la fertilidad del varón afectándola sobre diversos aspectos, que incluyen el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-testicular, la calidad seminal y la salud sexual. Sin embargo, es importante recordar que estos efectos deletéreos, que tienden a ser leves, ocurren sólo en un subgrupo de individuos obesos. Por lo tanto, es importante que los profesionales que se dediquen al área de la reproducción estén prevenidos acerca de estos riesgos, para poder aconsejar a aquellas parejas en las cuales el varón presenta obesidad.

REFERENCIAS:

1. Teerds, KJ, de Rooij, DG, Keijzer, J: Functional relationship between obesity and male reproduction: From humans to animal models. *Hum Reprod Update*; 2011,17:667-683. [PubMed](#) [Full Text](#)
2. Norman, JE: The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction*; 2010,140:343-345. [Full Text](#)
3. Du Plessis, SS, Cabler, S, McAlister, DA, Sabanegh, E, Agarwal, A: The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol*; 2010,7:153-161. [Full Text](#)
4. Cabler, S, Agarwal, A, Flint, M, du Plessis, SS: Obesity: Modern man's fertility nemesis. *Asian J Androl*;2010,12:480-489. [Full Text](#)
5. Hammoud, AO, Gibson, M, Peterson, CM, Meikle, AW, Carrell DT: Impact of male obesity on infertility: A critical review of the current literature. *Fertil Steril*;2008,90:897-904.
6. Mah, PM, Wittert, GA: Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*; 2010,316:180-186. [PubMed](#)
7. Ogbuji, QC: Obesity and reproductive performance in women. *Afr J Reprod Health*;2010,14:143-151.
8. World Health Organization: *Obesity and Overweight: Global Strategy on Diet, Physical activity and health*. 2003.
9. Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades no transmisibles. Subsecretaría de Prevención y control de riesgos, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación; 2009.
10. Ferrante, D, Virgolini, M: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Arg Cardiol*;2007,75:20-29.
11. Carlsen, E, Giwercman, A, Keidingand, N, Skakkebaek, NF: Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br Med J*;1992,305:609-613.
12. Keiding, N, Skakkebaek, NE: Sperm decline. Real or artifact? *Fertil Steril*;1996,65:450-453.
13. Jensen, TK, Andersson, AM, Jorgensen, N, Andersen, AG, Carlsen, E, Petersen, JH, Skakkebaek, NE: Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 danish men. *Fertil Steril*;2004,82:863-870.
14. Giagulli, VA, Kaufman, JM, Vermeulen, A: Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*;1994,79:997-1000.
15. Roth, MY, Amory, JK, Page, ST: Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*;2008,4:415-419.
16. Akingbemi, BT: Estrogen regulation of testicular function. *Reprod Biol Endocrinol*;2005,3:51.
17. de Boer, H, Verschoor, L, Ruinemans-Koerts, J, Jansen, M: Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab*;2005,7:211-215.
18. Luboshitzky, R, Lavie, L, Shen-Orr, Z, Herer, P: Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res*;2005,13:780-786.
19. Luboshitzky, R, Zabari, Z, Shen-Orr, Z, Herer, P, Lavie, P: Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*;2001,86: 1134-1139.
20. Meston, N, Davies, RJ, Mullins, R, Jenkinson, C, Wass, JA, Stradling, JR: Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J Intern Med*;2003,254:447-454.
21. Pavlovich, CP, King, P, Goldstein, M, Schlegel, PN: Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*;2001,165:837-841.
22. Goyal, HO, Robateau, A, Braden, TD, Williams, CS, Srivastava, KK, Ali, K: Neonatal estrogen exposure of male rats alters reproductive functions at adulthood. *Biol Reprod*;2003,68:2081-2091.

23. 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*;2000,23:490-494.
24. Isidori, AM, Caprio, M, Strollo, F, Moretti, C, Frajese, G, Isisori, A, Fabbri, A: Leptin and androgen in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*;1999,84:3673-3680.
25. Hammoud, AO, Wilde, N, Gibson, M, Parks, A, Carrell, DT, Meikle, AW: Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril*;2008,90:2222-2225.
26. Globerman, H, Shen-Orr, Z, Karnieli, E, Aloni, Y, Charuzi, I: Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. *Endocr Res*;2005,31:17-26.
27. Winters, SJ, Wang, C, Abdelrahman, E, Hadeed, V, Dyky, MA, Brufsky, A: Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepuberal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J Androl*;2006,27:560-564.
28. Aggerholm, AS, Thulstrup, AM, Toft, G, Ramlau-Hansen, CH, Bonde, JP: Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril*;2008,90:619-626.
29. 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*;2006,86:332-338.
30. Pauli, EM, Legro, RS, Demers, LM, Kunselman, AR, Dodson, WC, Lee, PA: Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertil Steril*;2008,90:346-351.
31. Pierik, FH, Burdorf, A, de Jong, FH, Weber, RF: Inhibin b: A novel marker of spermatogenesis. *Ann Med*;2003,35:12-20.
32. Fejes, I, Koloszar, S, Szollosi, J, Zavaczki, Z, Pal, A: Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia*;2005,37:155-159.
33. Qin, DD, Yuan, W, Zhou, WJ, Cui, YQ, Wu, JQ, Gao, ES: Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality? *Asian J Androl*;2007,9:827-834.
34. Martini, AC, Tissera, A, Estofan, D, Molina, RI, Mangeaud, A, Fiol de Cuneo, M, Ruiz, RD: Overweight and seminal quality: A study of 794 patients. *Fertil Steril*;2010,94:1739-1743.
35. Alavanja, MC, Sandler, DP, McMaster, SB, Zahm, SH, McDonnell, CJ, Lynch, CF, Pennybacker, M, Rothman, N, Dosemeci, M, Bond, AE, Blair, A: The agricultural health study. *Environ Health Perspect*;1996,104:362-369.
36. Olsen, J, Melbye, M, Olsen, SF, Sorensen, TI, Abay, P, Andersen, AM, Taxbol, D, Hansen, KD, Juhl, M, Schow, TB, Sorensen, HT, Andresen, J, Mortensen, EL, Olesen, AW, Sondergaard, C: The danish National Birth Cohort-its background, structure and aim. *Scand J Public Health*;2001,29:300-307.
37. Nguyen, RH, Wilcox, AJ, Skjaerven, R, Baird, DD: Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*;2007,22:2488-2493.
38. Magnusdottir, EV, Thorsteinsson, T, Thorsteinsdottir, S, Heimisdottir, M, Olafsdottir, K: Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod*;2005,20:208-215.
39. Hanafy, S, Halawa, FA, Mostafa, T, Mikhael, NW, Khalil, KT: Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males. *Andrologia*;2007,39:177-180.
40. Koloszar, S, Fejes, I, Zavaczki, Z, Daru, J, Szollosi, J, Pal, A: Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. *Arch Androl*;2005,51:299-304.
41. Stewart, TM, Liu, DY, Garrett, C, Jorgensen, N, Brown, EH, Baker, HW: Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile australian men: Inverse relationship between obesity and sperm output. *Hum Reprod*;2009,24:1561-1568.
42. Chauvin, TR, Griswold, MD: Androgen-regulated genes in the murine epididymis. *Biol Reprod*;2004,71:560-569.
43. Li, Y, Putman-Lawson, CA, Knapp-Hoch, H, Friel, PJ, Mitchell, D, Hively, R, Griswold, MD: Immunolocalization and regulation of cystatin 12 in mouse testis and epididymis. *Biol*

Reprod 2005;73:872-80.

44. Cooper, TG, Yeung, CH, Nashan, D, Nieschlag, E: Epididymal markers in human infertility. *J Androl*;1988,9:91-101.
45. Mahmoud, AM, Geslevich, J, Kint, J, Depuydt, C, Huysse, L, Zalata A, Comhaire FH: Seminal plasma alpha-glucosidase activity and male infertility. *Hum Reprod*;1998,13:591-595.
46. Castellon, EA, Huidobro, CC: Androgen regulation of glycosidase secretion in epithelial cell cultures from human epididymis. *Hum Reprod*;1999,14:1522-1527.
47. Martini, AC, Molina, RI, Vincenti, LM, Santillán, ME, Stutz, G, Ruiz, RD, Fiol de Cuneo, M: Neutral alpha-glucosidase activity in mouse: a marker of epididymal function? *Reprod Fertil Dev*;2007,19:563-568.
48. Kort, HI, Massey, JB, Elsner, CW, Mitchell-Leef, D, Shapiro, DB, Witt, MA, Roudebush, WE: Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*;2006,27:450-452.
49. Lanfranco, F, Kamischke, A, Zitzmann, M, Nieschlag, E: Klinefelter's syndrome. *Lancet*;2004,364:273-283.
50. Suzuki, Y, Sasagawa, I, Tateno, T, Yazawa, H, Ashida, J, Nakada T: Absence of microdeletions in the y chromosome in patients with prader-willi syndrome with cryptorchidism. *Int J Androl*;2002,25:1-5.
51. Feldman, HA, Johannes, CB, Derby, CA, Kleinman, KP, Mohr, BA, Araujo, AB, McKinlay, JB: Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev Med*;2000,30:328-338.
52. Seftel, A: Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology and diagnosis. *Int J Impot Res*;2006,18:223-228.
53. Cheng, JY, Ng, EM: Body mass index, physical activity and erectile dysfunction: an U-shaped relationship from population-based study. *Int J Obes*;2007,31:1571-1578.
54. Sullivan, ME, Thompson, CS, Dashwood, MR, Khan, MA, Jeremy, JY, Morgan, RJ, Mikhailidis, DP: Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res*;1999,43:658-665.
55. Tsai, EC, Matsumoto, AM, Fujimoto, WY, Boyko, EJ: Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: Influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care*;2004,27:861-868.
56. Strain, GW, Zumoff, B, Kream, J, Strain, JJ, Deucher, R, Rosenfeld, RS, Levin, J, Fukushima, DK: Mild hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism*;1982,31:871-875.
57. Hammoud, A, Carrell, DT, Meikle, AW, Xin, Y, Hunt, SC, Adams, TD, Gibson, M: An aromatase polymorphism modulates the relationship between weight and estradiol levels in obese men. *Fertil Steril*;2010,94:1734-1738.
58. Wozniak, SE, Gee, LL, Wachtel, MS, Frezza, EE: Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*;2009,54:1847-1856.
59. Trayhurn, P, Beattie, JH: Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*;2001,60:329-339.
60. Athyros, VG, Tziomalos, K, Karagiannis, A, Anagnostis, P, Mikhailidis, DP: Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets*;2010,11:122-135.
61. Hofny, ER, Ali, ME, Abdel-Hafez, HZ, Kamal, Eel-D, Mohamed, EE, Abd El-Azeem, HG, Mostafa T: Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*;2010,94:581-584.
62. Caprio, M, Isidori, AM, Carta, AR, Moretti, C, Dufau, ML, Fabbri, A: Expression of functional leptin receptors in rodent leydig cells. *Endocrinology*;1999,140: 4939-4947.
63. El-Hefnawy, T, Ioffe, S, Dym, M: Expression of the leptin receptor during germ cell development in the mouse testis. *Endocrinology*;2000,141:2624-2630.
64. Ishikawa, T, Fujioka, H, Ishimura, T, Takenaka, A, Fujisawa, M: Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia*;2007,39:22-27.
65. Bener, A, Al-Ansari, AA, Zirie, M, Al-Hamaq, AO: Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int Urol Nephrol*;2009,41:777-784.

66. Lima, N, Cavaliere, H, Knobel, M, Halpern, A, Medeiros-Neto, G: Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord*;2000,24: 1433-1437.
67. Lampiao, F, du Plessis, SS: TNF-alpha and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production. *Reprod Biomed Online*;2008,17: 628-631.
68. Agarwal, A, Sharma, RK, Nallella, KP, Thomas, AJ, Alvarez, JG, Sikka, SC: Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril*;2006,86:878-885.
69. Dandona, P, Aljada, A, Chaudhuri, A, Mohanty, P, Garg, R: Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*;2005,111:1448-1454.
70. Davi, G, Falco, A: Oxidant stress, inflammation and atherogenesis. *Lupus*;2005,14:760-764.
71. Oliva, A, Spira, A, Multigner, L: Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod*;2001,16:1768-1776.
72. Sharpe, RM: Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Phil Trans R Soc B*;2010,365:1697-1712.
73. Setchell, BP: Heat and the testis. *J Reprod Fertil*;1998,114:179-184.
74. Paul, C, Teng, S, Saunders, PT: A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death. *Biol Reprod*;2009,80: 913-919.
75. Hjollund, NH, Storgaard, L, Ernst, E, Bonde, JP, Olsen, J: The relation between daily activities and scrotal temperature. *Reprod Toxicol*;2002,16:209-214.
76. Shafik, A, Olfat, S: Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol*;1981,53: 55-61.
77. Kaukua, J, Pekkarinen, T, Sane, T, Mustajoki, P: Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res*;2003,11:689-694.
78. Bastounis, EA, Karayiannakis, AJ, Syrigos, K, Zbar, A, Makri, GG, Alexiou, D: Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res*;1998,30:43-47.
79. Di Frega, AS, Dale, B, di Matteo, L, Wilding, M: Secondary male factor infertility after roux-en-y gastric bypass for morbid obesity: Case report. *Hum Reprod*;2005,20:997-998.
80. Sermondade, N, Massin, N, Boitrelle, F, Pfeffer, J, Eustache, F, Sifer, C, Czernichow, S, Levy, R: Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online*; 2012,24: 206-210.
81. Pasquali, R: Obesity and androgens: Facts and perspectives. *Fertil Steril*;2006,85:1319-1340.
82. Raman, JD, Schlegel, PN: Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*;2002,167:624-629.