

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sonja Anić Jurica**

**Utjecaj prekomjerne tjelesne mase,  
debljine i visceralne masti na  
spermiogram i hormonski status**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sonja Anić Jurica**

**Utjecaj prekomjerne tjelesne mase,  
debljine i visceralne masti na  
spermiogram i hormonski status**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2018.**

Disertacija je izrađena u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Miro Kasum, dr. med.

## **POSVETA**

Ovaj rad posvećujem najvećoj ljubavi sinu Jakovu, uskraćenom za sate igre i zajedničkog druženja, a koji su utrošeni za izradu ovog rada, na velikom strpljenju koju je iskazao i ljubavi koju mi je svakodnevno pružao u najtežim danima kao i suprugu Karlu, koji me potaknuo da upišem doktorski studij i bio podrška do samog kraja. Bez njih ne bi bilo ni ovoga rada.

## ZAHVALA

Zahvalnost i poštovanje od srca dragom mentoru prof. dr. sc. Miru Kasumu, dr. med. na velikoj podršci i strpljenju koji su mu bili potrebni tijekom izrade ovog rada. Hvala mu što nije odustao od mene i što me stručnim vođenjem i u prijateljskom ozračju usmjeravao na ovom dugačkom putu od prijave teme do izrade doktorskog rada.

Zahvalnost i poštovanje prof. dr. sc. Slavku Oreškoviću, predstojniku Klinike za ženske bolesti i porode Petrova, KBC Zagreb na poticaju i podršci.

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Milanu Miloševiću, dr. med. na velikoj susretljivosti i pomoći u dijelu istraživanja koji je obavljen u ambulanti medicine rada i sporta u Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ te oko statističke obrade prikupljenih podataka.

Želim se zahvaliti mojoj dragoj prijateljici i kolegici Ani Čolić, koja mi je pomogla u izradi ovog rada, koja je strpljivo iščitavala retke napisanih stranica, s pažnjom me slušala i nježno davala sugestivne primjedbe i dragom kolegi Ivanu Paviću na pomoći i neizmjernom strpljenju. Hvala vam što uz vas ni hodanje u tami nije teško.

Posebno hvala mojoj nećakinji Klari Pejić, studentici strojarstva, na tehničkoj i grafičkoj podršci prilikom izrade ovog rada.

Hvala svim djelatnicima Zavoda za kliničku biokemiju, Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku i Zavoda za humanu reprodukciju, Klinike za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb na velikoj pomoći prilikom prikupljanja pacijenata i izvođenju analiza te svim djelatnicima Klinike za ženske bolesti i porode koji su mi na bilo koji način pomogli u izradi ovog rada.

I na kraju, želim zahvaliti svojim roditeljima, sestri, bratu i njihovim obiteljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju mi pružaju tijekom života pa tako i tijekom izrade ovog rada i daju mi snagu u svim životnim nedaćama. Zahvalna sam što vas imam.

## SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Značaj debljine.....	1
1.2	Definicija debljine.....	2
1.3	Vrste debljine.....	2
1.4	Epidemiologija debljine.....	3
1.5	Rizični čimbenici za nastanak debljine.....	5
1.5.1	Ponašanje pojedinca, okolišni i genetski čimbenici.....	6
1.6	Dijagnoza debljine.....	8
1.6.1	Antropometrijska mjerenja.....	8
1.7	Utjecaj debljine na plodnost muškarca.....	12
1.7.1	Hormonski status.....	14
1.7.2	Fizički i kemijski učinci.....	18
1.7.3	Utjecaj epigenetskih čimbenika.....	19
1.8	Liječenje debljine.....	20
1.8.1	Redukcijske dijetete i tjelesna aktivnost.....	21
1.8.2	Farmakoterapija.....	21
1.8.3	Operativno liječenje debljine.....	22
1.9	Preventivne mjere za poboljšanje kvalitete sjemena.....	22
1.9.1	Primjena antioksidansa, mikronutrijenata, dodataka prehrani i vitamina.....	22
2	HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	25
3	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	25
4	ISPITANICI I METODE.....	26
4.1	Ispitanici i način istraživanja.....	26
4.1.1	Kriteriji uključivanja.....	26
4.1.2	Kriteriji isključivanja.....	26
4.2	Metode.....	27

4.2.1	Biokemijske analize .....	27
4.2.2	Antropometrijska mjerenja.....	31
4.3	Etička načela .....	37
4.4	Statistička analiza .....	38
5	REZULTATI.....	39
6	RASPRAVA .....	58
7	ZAKLJUČCI.....	75
8	SAŽETAK .....	76
9	SUMMARY .....	77
10	LITERATURA.....	78
11	ŽIVOTOPIS.....	94

## POPIS TABLICA

<b>Tablica 1.</b> Podjela stanja uhranjenosti tijela obzirom na indeks tjelesne mase .....	2
<b>Tablica 2.</b> Čimbenici rizika za nastanak debljine .....	7
<b>Tablica 3.</b> Omjer opsega struka/bokova i rizik za zdravlje (prilagođeno prema ref. 39) .....	9
<b>Tablica 4.</b> Referentne vrijednosti analize sjemena prema SZO iz 2010. ....	29
<b>Tablica 5.</b> Razlika u dobi između ispitivane i kontrolne skupine .....	39
<b>Tablica 6.</b> Razlika u hormonskim parametrima između ispitivane i kontrolne skupine .....	40
<b>Tablica 7.</b> Razlike u promatranim parametrima spermiograma između ispitivane i kontrolne skupine .....	43
<b>Tablica 8.</b> Razlike u promatranim antropometrijskim parametrima između ispitivane i kontrolne skupine sudionika .....	46
<b>Tablica 9.</b> Razlike u tjelesnoj antropometriji prema definiranim obrascima bioimpedancije obzirom između ispitivane i kontrolne skupine .....	47
<b>Tablica 10.</b> Razlike u raspodjeli skupina indeksa tjelesne mase obzirom na ispitivanu i kontrolnu skupine .....	48
<b>Tablica 11.</b> Razlika u raspodjeli pojedinih antropometrijskih mjera vezanih za količinu masnog tkiva obzirom na ispitivanu i kontrolnu skupinu sudionika.....	49
<b>Tablica 12.</b> Korelacija hormonskog statusa s promatranim parametrima spermiograma.....	50
<b>Tablica 13.</b> Korelacija hormonskog statusa s promatranim parametrima spermiograma za kontrolnu skupinu ispitanika.....	51
<b>Tablica 14.</b> Korelacija hormonskog statusa s promatranim parametrima spermiograma: za ispitivanu skupinu ispitanika.....	52
<b>Tablica 15.</b> Korelacija hormonskog statusa s promatranim antropometrijskim parametrima	53
<b>Tablica 16.</b> Korelacijski koeficijenti vrijednosti spermiograma s promatranim antropometrijskim parametrima .....	54
<b>Tablica 17.</b> Povezanost parametara visceralne debljine i koncentracije pojedinih hormona te parametara spermiograma.....	55
<b>Tablica 18.</b> Multivarijatan model predikcije pripadnosti skupini s patološkim vrijednostima spermiograma obzirom na hormonski i antropometrijski status .....	56

## POPIS SLIKA

<b>Slika 1.</b> Učestalost prekomjerne tjelesne mase i debljine prema spolu i dobi za razdoblje od 1980. do 2013. u svijetu. (prilagođeno prema ref. 3) .....	4
<b>Slika 2.</b> Učestalost prekomjerne tjelesne mase u Republici Hrvatskoj za razdoblje 1975.-2016. ....	5
<b>Slika 3.</b> Patofiziološki učinci debljine i adipocitokina na hipotalamo-hipofizno-gonadalnu os (prilagođeno prema ref. 92). ....	18
<b>Slika 4.</b> Mogući mehanizmi djelovanja debljine na plodnost (4). ....	19
<b>Slika 5.</b> Mjerenje opsega struka i opsega bokova (prilagođeno prema ref. 118).....	32
<b>Slika 6.</b> Analizator sastava tijela (uređaj) marke TANITA tip BC-418 MA.....	32
<b>Slika 7.</b> Način mjerenja bioelektričnog otpora (BIA) (prilagođeno prema ref. 51).....	34
<b>Slika 8.</b> Segmentalna analiza sastava tijela mjerena metodom bioimpedancije .....	35
<b>Slika 9.</b> Podjela tjelesne antropometrije prema definiranim obrascima bioimpedancije obzirom na udio masnog i mišićnog tkiva (prilagođeno prema ref. 120).....	36
<b>Slika 10.</b> Podjela indeksa visceralne masti prema definiranim obrascima bioimpedancije (prilagođeno prema ref. 120.) .....	36
<b>Slika 11.</b> Podjela uhranjenosti obzirom na dob i udio tjelesne masti .....	37
<b>Slika 12.</b> Razlika u dobi između ispitivane i kontrolne skupine.....	39
<b>Slika 13.</b> Razlika u razini FSH (IU/L) između ispitivane i kontrolne skupine.....	41
<b>Slika 14.</b> Razlika u razini LH (IU/L) između ispitivane i kontrolne skupine.....	41
<b>Slika 15.</b> Razlika u koncentraciji E2 (pmol/L) između ispitivane i kontrolne skupine .....	42
<b>Slika 16.</b> Razlika u koncentraciji spermija između ispitivane i kontrolne skupine .....	44
<b>Slika 17.</b> Razlika u motilitetu spermija između ispitivane i kontrolne skupine .....	44
<b>Slika 18.</b> Razlika u morfologiji spermija između ispitivane i kontrolne skupine.....	45
<b>Slika 19.</b> Razlika u vitalnosti spermija između ispitivane i kontrolne skupine .....	45
<b>Slika 20.</b> ROC (eng. <i>Receiver Operating Characteristic</i> ) krivulja predikcije pripadnosti skupini ispitanika s patološkim vrijednostima spermiograma obzirom na koncentraciju FSH	57



## KRATICE

ITM –	Indeks tjelesne mase
BMI –	<i>Body Mass Index</i> (indeks tjelesne mase)
SZO –	Svjetska zdravstvena organizacija
WC –	<i>Waist Circumference</i> (opseg struka)
WHO –	World Health Organization (Svjetska zdravstvena organizacija)
SAD –	Sjedinjene Američke Države
EU –	Europska unija
FTO –	<i>Fat Mass and Obesity Associated Protein-Alpha Ketoglutarate Dependent Dioxygenase</i>
BIA –	<i>Bioelectrical Impedance Analysis</i> (analiza bioelektričnog otpora)
ADP –	<i>Air Displacement Plethysmography</i> (pletizmografija na temelju istiskivanja zraka)
DXA –	<i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i> (apsorpciometrija s dva izvora zračenja)
CT –	<i>Computer Tomography</i> (kompjuterizirana tomografija)
MRI –	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> (magnetna rezonancija)
WHR –	<i>Waist to Hip Ratio</i>
UZV –	Ultrazvuk
HPG –	<i>Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis</i> (hipotalamo-hipofizno-gonadalna os)
FSH –	Folikulostimulirajući hormon
LH –	Luteinizirajući hormon
SHBG –	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i> (globulin koji veže spolni hormon)
GnRH –	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> (hormon koji otpušta gonadotropine)
E2 –	Estradiol
ROS –	Reaktivni kisikovi spojevi
RNS –	Reaktivni dušikovi spojevi
DNK –	Deoksiribonukleinska kiselina
TNF $\alpha$ –	Tumorski nekrotizirajući čimbenik $\alpha$
IL-6 –	Interleukin 6
IL-1 $\beta$ –	Interleukin 1 $\beta$
RNK –	Ribonukleinska kiselina

TUNEL — Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling

COMET — Comet assay (Komet test)

SCSA — Sperm chromatin structure assay

# 1 UVOD

## 1.1 ZNAČAJ DEBLJINE

Prekomjerna tjelesna masa i debljina predstavljaju veliki zdravstveni problem, učestalost je u stalnom porastu i poprimila je razmjere pandemije obuhvaćajući skoro trećinu populacije u svijetu (1). Debljina je kompleksna multifaktorijalna bolest koja ugrožava zdravlje i povezuje se s nastankom brojnih patoloških stanja kao što su bolesti kardiovaskularnog i lokomotornog sustava, bolesti bubrega te metabolički sindrom (hipertenzija, dislipidemija, otpornost na inzulin) (2). Predstavlja veliki teret javnom zdravstvu (3).

Koriste se i istražuju različite metode antropometrijskih mjerenja da bi se utvrdila odstupanja u količini, vrsti i raspodjeli masnog tkiva odgovornog za komplikacije i prateću problematiku prekomjerne tjelesne mase odnosno debljine.

Dosadašnje spoznaje o utjecaju debljine na plodnost kod muškaraca analizirane su najčešće kroz indeks tjelesne mase (ITM) i međusobno su prijeporne ili nejasne. Neka istraživanja upućuju na negativne učinke povišenog ITM-a i opsega struka na plodnost muškaraca zbog djelovanja povišene skrotalne temperature na spermiogenezu i/ili zbog supresije gonadotropina i hipogonadizma (4).

Osjetljivost ITM-a kao pokazatelja debljine ograničena je zbog nemogućnosti diferencijacije struktura koje pridonose prekomjernoj tjelesnoj masi i raspodjeli masnog tkiva i bolji je pokazatelj subkutane nego visceralne masti, dok opseg struka i omjer opsega struka/bokova imaju stanovitu prednost (5).

Izračunavanje segmentalnog udjela masnog tkiva metodom bioelektričnog otpora pridonosi boljem otkrivanju visceralne debljine koja se smatra najoodgovornijom u nastanku niza zdravstvenih problema (6).

S ciljem poboljšanja dijagnostičkog pristupa u kliničkoj praksi koristi se niz antropometrijskih metoda u svrhu preciznijeg određivanja količine visceralne masti kao i procjene mogućeg utjecaja na kvalitetu sjemena.

## 1.2 DEFINICIJA DEBLJINE

Tradicionalno se debljina definira kao tjelesna masa najmanje 20 % iznad mase koja odgovara najnižoj stopi smrtnosti za pojedinca određene visine, spola i dobi. U širem smislu, debljina se najčešće definira kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva u organizmu u oba spola koje može štetiti zdravlju (7). Američko medicinsko udruženje (eng. *American Medical Association*) klasificiralo je debljinu kao bolest. Za kliničku procjenu debljine najčešće se kao pokazatelj koristi ITM ili češće korištena kratica BMI (eng. *Body Mass Index*) (8). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) (eng. *World Health Organization*) i Nacionalnom institutu za zdravlje (eng. *National Institutes of Health*) smatra se da osoba ima prekomjernu tjelesnu masu ako je ITM iznad 25 kg/m<sup>2</sup>, a da je debela ako je ITM veći od 30 kg/m<sup>2</sup>. Klasifikacija ITM-a prema preporukama SZO prikazana je u Tablici 1 (9).

**Tablica 1.** Podjela stanja uhranjenosti tijela obzirom na indeks tjelesne mase

Podjela obzirom na ITM	ITM (kg/m <sup>2</sup> )
pothranjenost	<18,5
normalna tjelesna masa	18,5-24,9
prekomjerna tjelesna masa	25,0-29,9
debljina I	30,0–34,9
II	35,0–39,9
ekstremna debljina	40,0 +

ITM – indeks tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>)

## 1.3 VRSTE DEBLJINE

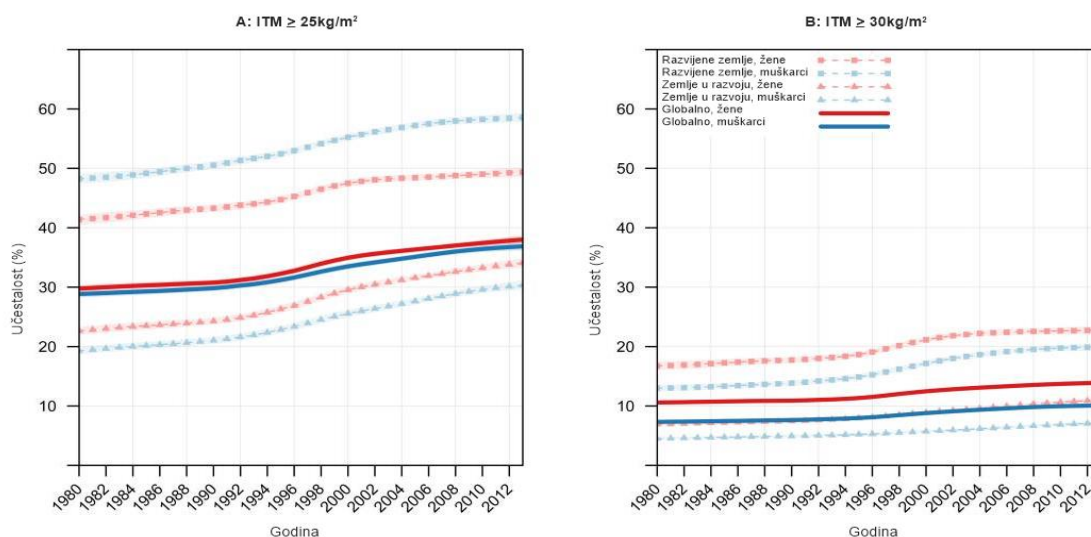
Debljinu dijelimo prema veličini i broju masnih stanica na hipertrofičnu i hiperplastičnu. Hipertrofična debljina je ona debljina u kojoj je povećana veličina masnih stanica, a hiperplastična ona u kojoj je povećan broj masnih stanica. Izrazito debele osobe obično imaju miješani tip debljine. Smanjenjem tjelesne mase smanjuje se samo veličina masnih stanica, ali ne i broj. Postoje spolne razlike u raspodjeli masnog tkiva. U žena se ono nakuplja pretežno u donjem dijelu tijela: na stražnjici i bokovima (ženski, glutealni ili ginoidni tip debljine), a u muškaraca u gornjem dijelu, u predjelu ramena, prsnog koša i trbuha (muška abdominalna ili androidna debljina). Temeljnu ulogu u raspodjeli masnog tkiva imaju hormoni kortizol i estrogini (10). Raspodjela masnog tkiva utječe i na pojavu komplikacija. Razlikujemo dva tipa masnog tkiva: visceralno i potkožno koji se, osim po lokalizaciji, razlikuju i po funkciji (11).

**Visceralna debljina** se definira prema kriterijima međunarodne dijabetološke federacije (eng. *International Diabetes Federation*) kao opseg struka (eng. *Waist Circumference, WC*) u muškaraca veći od  $\geq 94$  cm a u žena veći od  $\geq 80$  cm (12). U Sjedinjenim Američkim Državama je najviše u upotrebi definicija visceralne debljine prema Nacionalnom programu za edukaciju i tretman kolesterola kod odraslih (eng. *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel*) po kojemu se visceralnom debljinom smatra opseg struka  $>102$  cm u muškaraca i  $>88$  cm u žena (13). Granična vrijednost ITM-a za prekomjernu tjelesnu masu ( $>25$  kg/m<sup>2</sup>) korespondira za muškarce s opsegom struka od 94 cm, a za žene s opsegom struka od 80 cm, dok granična vrijednost ITM-a za debljinu ( $>30$  kg/m<sup>2</sup>) odgovara opsegu struka od 102 cm za muškarce, a 88 cm za žene. Sve ove granične vrijednosti nastale su temeljem istraživanja na stanovništvu sjevernog Glasgowa (14).

Visceralno (intraabdominalno) masno tkivo je važan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, dok je akumulacija ektopične masti u skeletnim mišićima ili jetri neovisan faktor rizika za *diabetes mellitus* (DM) tip 2, oštećenu funkciju mišića i izmijenjeni metabolizam lipoproteina. Istraživanja su pokazala da je visceralni (abdominalni) tip debljine povezan s većim rizicima za razvoj komplikacija nego subkutani. Stoga je kvantifikacija debljine i određivanje raspodjele tjelesnih masnoća važna za procjenu rizika za zdravlje (15, 16).

#### **1.4 EPIDEMIOLOGIJA DEBLJINE**

Prema posljednjim podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine, od prekomjerne tjelesne mase u svijetu boluje preko dvije milijarde odraslih osoba, a najmanje 650 milijuna ih je debelo. U narednim desetljećima očekuje se da će broj ljudi koji boluju od ove bolesti i dalje rasti (7). Porast debljine doveo je do potrebe redovitog praćenja promjena učestalosti prekomjerne tjelesne mase i debljine u svim populacijama u svijetu (17). Prekomjerna tjelesna masa i debljina u porastu je s 28,8 % na 36,9 % kod muškaraca, a 29,8 % na 38,0 % u žena od 1980. do 2013. godine u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju (Slika 1) (3, 18). Smatra se da će učestalost rasti i dalje te da će 2030 godine 38 % odrasle populacije imati prekomjernu tjelesnu masu, a 20 % će biti debelo što ukupno iznosi 58 % (19). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) predviđa se da će dosegnuti 85 % (20).



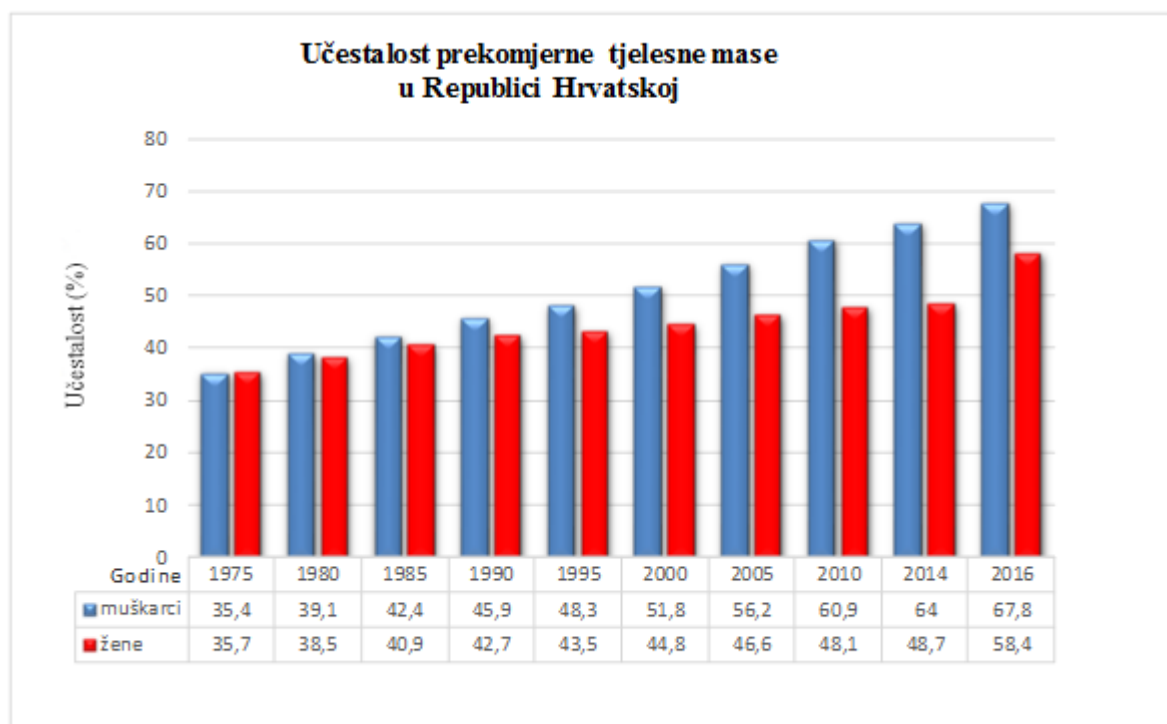
A – prekomjerna tjelesna masa; B – debljina; ITM – indeks tjelesne mase

**Slika 1.** Učestalost prekomjerne tjelesne mase i debljine prema spolu i dobi za razdoblje od 1980. do 2013. u svijetu. (prilagođeno prema ref. 3)

Učestalost prekomjerne tjelesne mase i debljine u većini se zemalja Europske regije povećava. Noviji podatci pokazuju da prekomjernu tjelesnu masu ima 47,6 % odraslih osoba, a 12,8 % ih je debelo. S obzirom na spol, prekomjernu tjelesnu masu ima 54,5 % muškaraca i 40,8 % žena, a debelo je 14,0 % muškaraca i 11,5 % žena. Učestalost debljine u zapadnim i južnim dijelovima Europe (11,1 %) manja je u odnosu na srednjeistočne (12,4 %) i sjeverne dijelove (18,0 %) (21). Prema istraživanju Galusa *i sur.* (21) iz 2015, učestalost debljine u Italiji iznosila je 7,6 % a više od 20 % u Hrvatskoj (21,5 %) i Engleskoj (20,1 %).

Najnoviji podatci pokazuju da je, među 28 članica Europske unije (EU), **Hrvatska** na osmom mjestu po broju debelih ljudi (ITM  $>30$ ), sa zastupljenošću u populaciji od 18,7 %, što je iznad prosjeka EU od 15,9 % (7). Hrvatska je na 22. mjestu u svijetu po učestalosti prekomjerne tjelesne mase (18). Istraživanje koje je 2003. godine provedeno u Hrvatskoj na odrasloj populaciji (iznad 18 godina) pokazalo je kako je učestalost prekomjerne tjelesne mase 38,1 %, a debljine 20,3 % (Slika 2). S obzirom na spol, 20,1 % muškaraca i 20,6 % žena se smatra debelim (18). Prema podacima za petogodišnje razdoblje (2003.-2008.) učestalost debelih osoba u Hrvatskoj porasla je kod muškaraca za 65,59 %, a kod žena za 69,09 %, što čini prosječnu godišnju stopu porasta od 10,60 % u muškaraca i 11,08 % u žena (22). Prema zadnjim dostupnim podacima iz literature za Hrvatsku, 62,9 % populacije ima prekomjernu

tjelesnu masu (67,8 % muškaraca, 58,4 % žena) a debljinu 25,6 % (24,3 % muškaraca a 26,8 % žena) (Slika 2) (7).



**Slika 2.** Učestalost prekomjerne tjelesne mase u Republici Hrvatskoj za razdoblje 1975.-2016.

## 1.5 RIZIČNI ČIMBENICI ZA NASTANAK DEBLJINE

Globalno povećanje debljine je uglavnom potaknuto gospodarskim i ekonomskim rastom, urbanizacijom i modernizacijom transporta, poslovnom preokupiranošću, fizičkom neaktivnošću i nepravilnom prehranom (23). Debljina nastaje kao rezultat energetske neravnoteže između unosa i potrošnje kalorija što dovodi do pozitivne energetske bilance koja rezultira viškom tjelesne mase (24). Ova neravnoteža između unosa kalorija i potrošnje djelomično je posljedica dubokih društvenih i ekonomskih promjena koje su nastale u zemljama u razvoju, ali i razvijenim zemljama. Ne smiju se zanemariti ni ostali faktori koji dovode do porasta debljine kao što su društveno-ekonomske, rasne (etničke) i socio-kulturološke razlike (25). Među čimbenicima rizika koji se navode možemo istaknuti ponašanje pojedinca, okoliš (26) i genetske čimbenike (27).

### 1.5.1 Ponašanje pojedinca, okolišni i genetski čimbenici

Posljednjih desetljeća u središtu pozornosti je način života pojedinca. Prehrambene su se navike razvile u sve veću potrošnju prerađene hrane bogate šećerima i zasićenim mastima, koje su postale atraktivnije i pristupačnije tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Danas je visoko kalorijska i nezdrava hrana dostupna svugdje, a također je i jeftinija od zdrave hrane. Nažalost, istodobno s pretjeranim unosom hrane bogate energijom, ljudi sve više sjede i ne bave se nikakvom tjelesnom aktivnošću što dovodi do porasta tjelesne mase (24, 26).

Smatra se da se sklonost debljini nasljeđuje i povezuje se s različitim varijacijama alela brojnih genetičkih lokusa. Spominje se preko 60 različitih genetskih markera uključenih u sklonost prekomjernoj tjelesnoj masi i debljini. No najčešće pronađene genetske varijante, njih 32, povećavaju ITM za samo 2,7 kg/m<sup>2</sup>, odnosno samo 7 kg, u odnosu na osobe s niskim genetskim rizikom (28). To ne objašnjava činjenicu stalnog porasta učestalosti debljine u zadnjih 30 godina. Stoga se istraživanja sve više usmjeravaju na povezanost gena i okolišnih čimbenika kao što su prehrana i tjelovježba (29).

S ciljem objašnjenja stalnog porasta učestalosti debljine, razvila se hipoteza štedljivih gena. FTO gen (eng. *Fat mass and obesity associated protein* znan i kao *alpha ketoglutarate dependent dioxygenase*) je gen koji se nalazi na 16. kromosomu i, kako se čini, jedan je od najvažnijih gena odgovornih za sklonost debljini koji kontrolira ostale gene i putem hipotalamusa utječe na apetit. Varijanta FTO gena-rs9939609 najjači osjetljivi lokus za debljinu, povećava rizik za debljinu 23 % po alelu. Postotak se mijenja ovisno o tjelesnoj aktivnosti, ali i ostalim okolišnim čimbenicima u odraslih. Ipak, ove vrste interakcija istraživane su relativno malo s obzirom na postojanje više od milijun različitih genskih lokusa (30).

Isprepletanje genetskih i okolišnih čimbenika vrlo je važno. Okolišnim čimbenicima pripisuje se 60-70 %, a svega 30-40 % se pripisuje genetskim čimbenicima što znači da su osobe genetski predisponirane za razvoj debljine, ali genotip može biti izražen samo pod specifičnim utjecajem okoliša, npr. pri prekomjernom unosu hrane visokog kalorijskog indeksa ili pri sjedilačkom načinu života. Istraživanja pokazuju da trećina varijacija ITM-a može biti uzrokovana genetičkim čimbenicima. Smatra se da je u oko 95 % osoba s prekomjernom tjelesnom masom uzrok debljine pretjeran unos i smanjena potrošnja energije, a u manje od 15 % slučajeva debljina je posljedica druge bolesti (10).



Regulaciju tjelesne mase treba promatrati kao kompleksnu interakciju između ekoloških, socioekonomskih i genetskih čimbenika s jedne strane, te osobnog ponašanja svakog pojedinca kao odgovor na ove uvjete s druge strane (Tablica 2) (3).

**Tablica 2.** Čimbenici rizika za nastanak debljine

**Čimbenici rizika:**

**Pojedinac**

- unos energije više od energetske potrebe
- visokokalorijska, hranjivim tvarima siromašna hrana (npr. zaslađena pića)
- slaba tjelesna aktivnost
- premalo ili previše sna

**Genetika**

- polimorfizam
- oštećenje jednog gena
- određene bolesti genetski uvjetovane (Prader-Wiliev sy, Laurence Moon Biedlov sy)

**Socioekonomski i psihološki**

- slaba naobrazba
- siromaštvo
- psihološki uvjeti (npr. depresija, stres)

**Ekološki**

- nedostatak zelenih površina u susjedstvu
- zemljopisna područja s malo ili bez mogućnosti nabave zdrave hrane
- crijevna mikroflora

**Lijekovi**

- antidepresivi, kortikosteroidi, antipsihotici, itd

## 1.6 DIJAGNOZA DEBLJINE

Nije jednostavno izmjeriti količinu masnog tkiva u organizmu. Stoga se posljednjih godina sve više razvijaju nove metode i koristi različita tehnologija namijenjena poboljšanju analize sastava tijela, a osobito za kvantificiranje ukupnog i visceralnog masnog tkiva (31).

### 1.6.1 Antropometrijska mjerenja

Postoje razne metode mjerenja debljine poput jednostavnih antropometrijskih mjerenja kao što su indeks tjelesne mase (ITM) (Tablica 2), opseg struka, opseg bokova, omjer opsega struka/bokova, mjerenje debljine potkožnog masnog tkiva kaliperom (38-41), ultrazvučno mjerenje masnog tkiva (UZV) i segmentalna analiza tijela bioelektričnim otporom (eng. *Bioelectrical Impedance Analysis*, BIA) (32-37).

Nekoliko drugih manje raspoloživih tehnika mogu unaprijediti ranije navedene tehnike mjerenja udjela masti i dati bolju kvantitativnu procjenu visceralne debljine u odnosu na navedena jednostavnija antropometrijska mjerenja opće i abdominalne debljine, a to su: podvodno mjerenje mase tijela, pletizmografija na temelju istiskivanja zraka (eng. *Air Displacement Plethysmography*, ADP) apsorpciometrija s dva izvora zračenja (eng. *Dual-energy X-ray Absorptiometry*, DXA), kompjuterizirana tomografija (eng. *Computer Tomography*, CT) i magnetna rezonancija (eng. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) (6, 37). Ove metode imaju visoku točnost i preciznost, ali su skupi i vrlo složeni načini mjerenja te su kao takvi najčešće rezervirani za klinička istraživanja jer neka od njih zahtijevaju specijalnu opremu (6).

#### 1.6.1.1 Indeks tjelesne mase

Za kliničku procjenu debljine najčešće se kao pokazatelj koristi ITM (8, 9). ITM je najraširenija metoda mjerenja prekomjerne tjelesne mase s obzirom da nam pruža relativno dobru procjenu rizika povezanog s razvojem bolesti koje se javljaju u odraslih osoba oba spola s visokim udjelom masnog tkiva. Ujedno je korisna metoda za epidemiološka istraživanja. Bolja je i preciznija metoda procjene debljine u odnosu na mjerenje tjelesne mase. Ipak, ona samo umjereno korelira sa stvarnim postotkom masnog tkiva s obzirom da ne može odijeliti mišićnu i koštanu od masne komponente, te može dovesti do krive procjene kod osoba s visokim udjelom mišićne mase. Također, ne može procjenjivati mišićnu niti koštanu masu kod

starijih ljudi koji gube obje komponente starenjem. ITM se ne može koristiti za izračunavanje udjela masnog tkiva niti za razlikovanje potkožnog i visceralnog masnog tkiva (32, 38) .

### 1.6.1.2 Mjerenje opsega struka

Bolji pokazatelji za količinu visceralne masti i ujedno za predviđanje obolijevanja od bolesti povezanih s većim udjelom visceralne masti je mjerenje opsega struka. Istraživanja su pokazala da je visceralna debljina bolji (pokazatelj) prediktor za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije od debljine izražene ITM-om (4, 12, 33).

Dugogodišnje praćenje pokazalo je da su i opseg struka i ITM bili povezani s povećanim rizikom od ranije navedenih bolesti, no opseg struka poboljšao je prediktivnu snagu indeksa tjelesne mase (11).

### 1.6.1.3 Omjer opsega struka/bokova

Pored ITM-a i opsega struka u procjeni debljine koristi se također i omjer opsega struka/bokova ili kako se često koristi engleski termin (eng. *Waist to hip ratio, WHR*). Patološkom vrijednošću se smatra ako je veći od 0,8 kod žena, ili 0,9 kod muškaraca (tablica 3). Omjer opsega struka/bokova može biti korisna mjera debljine i jednostavan je antropometrijski indeks u predviđanju širokog raspona rizičnih čimbenika i mogućeg nastanka različitih bolesti ovisnih o debljini. Istraživanja su pokazala dobru korelaciju između omjera opsega struka/bokova i rizika povezanog s obolijevanjem od koronarnih bolesti srca (4, 34).

**Tablica 3.** Omjer opsega struka/bokova i rizik za zdravlje (prilagođeno prema ref. 39)

	Omjer opsega struka /bokova i rizik za zdravlje		
Spol	Niski rizik	Umjereni rizik	Visoki rizik
Muškarci	<0,90	0,90-1,0	>1,0
Žene	<0,80	0,80-0,85	>0,85

### 1.6.1.4 Ultrazvučno mjerenje masnog tkiva

Usprkos gotovo 50-godišnjoj tradiciji korištenja ultrazvuka (UZV) u medicinskoj praksi ta metoda nije zaživjela kao tehnika koja procjenjuje sastav tijela pa tako ni udio masti. UZV

može unaprijediti tehnike koje procjenjuju sastav tijela, udio mišića i masti te procjenu debljine, a mogao bi biti i vrlo koristan za razlikovanje visceralnog od potkožnog masnog tkiva. UZV mjerenje visceralne masti provodi se mjerenjem sagitalog promjera. Mjeri se razmak između unutarnje strane rektalnog mišića i prednje strane petog lumbalnog kralješka. U usporedbi s ostalim mjerenjima sastava tijela, UZV mjerenje ne pokazuje značajnije odstupanje. Štoviše, UZV postupak se pokazao kao brži i jeftiniji u odnosu na ostale metode. Najveće ograničenje prilikom mjerenja sastava tijela pomoću UZV je nedostatak standardizacije u mjerenju i rezultati koji uveliko ovise o iskustvu liječnika (36, 40).

#### **1.6.1.5 Podvodno mjerenje tjelesne mase**

Podvodno mjerenje mase tijela predstavlja jednu od indirektnih metoda za određivanje sastava tijela. Iz mjerenja gustoće tijela može se izračunati količina masnog tkiva metodom određivanja podvodne tjelesne mase. Kompletno tijelo se uranja u vodu, a iz količine istisnute tekućine i razlici u gustoći masnog tkiva s jedne i mišićnog i koštanog tkiva s druge strane izračunava se udio masti (10).

#### **1.6.1.6 Pletizmografija na temelju istiskivanja zraka**

ADP je metoda slična podvodnom mjerenju tijela samo se umjesto vodenog medija koristi zrak i mjerenja se obavljaju u posebnoj komori. ADP može unaprijediti mjerenje masnog i visceralnog tkiva praćenjem promjena tlaka unutar zatvorene komore za osobe s prekomjernom tjelesnom masom i debele osobe. ADP dobro procjenjuje udio masnog i bezmasnog tkiva (6).

#### **1.6.1.7 Apsorpciometrija s dva izvora zračenja**

DXA je jednostavna neinvazivna metoda razvijena za mjerenje sadržaja minerala u kostima. DXA je metoda koja koristi ionizirajuće zračenje u vrlo maloj dozi koje se propušta kroz tijelo ispitanika, a rezultati se obrađuju računalnim programom. Emitira dva snopa rendgenskih zraka različitih energija. Jedan energetski snop se uglavnom resorbira u koštanom tkivu, a drugi u mekom tkivu. Razlika energije propuštenih i apsorbiranih x-zraka omogućuje precizno mjerenje sastava tijela. Mjerenje je kratkotrajno s vrlo malim zračenjem tijela, a može točno izmjeriti sastav tijela i visceralnu mast s visokom preciznošću, te pomoći u definiraju kardiovaskularnog rizika i rizika za razvoj dijabetesa i ostalih bolesti (41, 42).

### **1.6.1.8 Kompjuterizirana tomografija i magnetna rezonancija**

Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MRI) daju najpreciznije i sveobuhvatne podatke na osnovu kojih se izravno može procijeniti visceralna debljina (6, 37).

CT omogućuje odvojenu procjenu potkožnog i visceralnog masnog tkiva. Visceralno masno tkivo procjenjuje se na razini L4 jer najbolje korelira s ukupnim udjelom visceralnog masnog tkiva (6).

MRI u kliničkoj praksi osigurava pouzdanu, kvantitativnu i neinvazivnu tehniku u procjeni centralne debljine jer dopušta brzu i točnu procjenu ukupnog i visceralnog masnog tkiva. Može precizno procijeniti rizik nastanka metaboličkog sindroma mjereći udio visceralne masti u ukupnom udjelu masnog tkiva (37).

### **1.6.1.9 Analiza bioelektričnim otporom**

Procjene dobivene antropometrijskim mjerenjima su korisne, ali daju indirektnu procjenu sastava tijela. Nasuprot njima, podvodno mjerenje tjelesne mase, ADP, DXA, CT i MRI i nude visoku točnost i preciznost, ali su skupi i vrlo složeni načini mjerenja, te su kao takvi najčešće rezervirani za klinička istraživanja (6).

Tijekom posljednjeg desetljeća razvijena je metoda koja je jednostavna, neinvazivna i ekonomična, a daje pouzdane rezultate. Može se koristiti za procjenu ukupnog sastava tijela, posebice udjela masti (36, 43, 44). Ona mjeri segmentalnu građu tijela metodom bioelektrične impedancije, odnosno otpora (BIA). Temelji se na načelu manjeg otpora struje koja prolazi kroz tkiva koja sadrže tekućinu i elektrolite, u usporedbi s tkivima koja sadrže relativno velike količine lipida. Na taj način se može preciznije izmjeriti udio masnog i mišićnog tkiva, pa tako i visceralnog tkiva, koje se ne može izmjeriti određivanjem ITM-a (6, 16, 44).

Iako se ova metoda učestalo primjenjuje, te postiže velike uspjehe u različitim područjima (nutricionizam, šport, istraživački centri), znanstveni rezultati ostaju i dalje kontradiktorni u pogledu njene sposobnosti za pravilno mjerenje tjelesne masti u usporedbi s referentnim metodama (MRI i DXA). Neka istraživanja pokazuju da BIA ima točne procjene postotka tjelesne masti (45-47) dok druga istraživanja ukazuju na precijenjene (48) ili podcijenjene vrijednosti (49).

U novijim istraživanjima uspoređivani su postotci udjela masnog i bezmasnog tkiva mjereni korištenjem BIA i DXA. Utvrđen je visoki stupanj podudarnosti između BIA i DXA kada se mjeri ukupni postotak tjelesne masti (46, 47). BIA-u smatraju primjenjivom u svakodnevnoj kliničkoj praksi za probir pojedinaca ugroženih od mogućih rizika vezanih uz debljinu (37, 50-52).

U prethodnim istraživanjima u kojima su se uspoređivale BIA s DXA ili MRI kao zlatni standard za mjerenje postotka tjelesne masti utvrđeno je da je BIA bila manje točna metoda (53, 54).

Za ispravno mjerenje sastava tijela metodom BIA-e potrebno je uzeti u obzir odgovarajuće varijable kao što su položaj tijela, stanje hidracije, konzumiranje hrane i pića, temperaturu kože i nedavnu fizičku aktivnost (6, 51). Ranije mjerenje sastava tijela pomoću BIA-e bilo je teško zbog strogih uvjeta koji su bili potrebni za obavljanje testa. Teško je bilo uvijek postići obavljanje analize pacijenata na tašte, pri strogo kontroliranoj temperaturi okoline i pri odgovarajućem statusu hidracije. Zbog takvih metodoloških i praktičnih ograničenja, noviji uređaji temeljeni na BIA tehnologiji su razvijeni da bi se omogućilo mjerenje u bilo koje doba dana, bez nutritivnih ograničenja ili ograničenja povezanih s fizičkom aktivnošću (37, 50-52).

## **1.7 UTJECAJ DEBLJINE NA PLODNOST MUŠKARCA**

Istraživanja posljednjih godina sve više govore o pogoršanju plodnosti kod muškaraca. Paralelno se ubrzano povećava učestalost prekomjerne tjelesne mase i debljine diljem svijeta, što nije povezano samo s povećanim rizikom od razvoja kroničnih bolesti nego je povezano i sa reproduktivnim poremećajima (55, 56).

Oko 15 % parova reproduktivske dobi ne uspijeva postići željenu trudnoću u roku od 12 mjeseci, unatoč redovitom nezaštićenom odnosu, a od toga se 50 % pripisuje muškoj neplodnosti (56). Zbog sve veće svijesti o povezanosti debljine i reproduktivskih poremećaja, istraživanja se usmjeravaju na razumijevanje mehanizama kojim debljina utječe na plodnost kako bi se moglo preventivno djelovati (57, 58). Brojni istraživači analizirali su utjecaj muške debljine na standardne parametre sjemena (volumen, koncentraciju, pokretljivost, morfologiju i vitalnost spermija). Istraživanja su kontradiktorna i nije u potpunosti jasno utječe li debljina na navedene parametre sjemena i na koji način. Razlike u rezultatima istraživanja nastale su

najvjerojatnije zato što se tijekom istraživanja nisu uzimali u obzir pridružena patologija niti stil života (pušenje, konzumacija alkohola i lijekova, prehrana te tjelesna aktivnost) koji sami za sebe mogu utjecati na kvalitetu sjemena (59-63).

Još se jedan razlog nesukladnosti u rezultatima medicinskih istraživanja može izdvojiti. Naime, radi sve većeg napretka u postupcima pomognute oplodnje smanjio se interes liječnika za traženjem konkretnih uzroka koji dovode do muške neplodnosti, personaliziranog pristupa i liječenja pacijenata i na taj se način žene izlažu složenim, invazivnim i nadasve stresnim postupcima pomognute oplodnje (57). Trenutno postoji samo nekoliko velikih epidemioloških istraživanja koje su se bavile tom temom. U objavljenim studijama zamijećeni su brojni metodološki propusti: nedostaju odgovarajuće kontrolne skupine, standardizacija kliničkih i laboratorijskih pregleda i istraživane skupine muškaraca potječu iz različitih centara zdravstvene zaštite (primarnih, sekundarnih i tercijarnih) (57, 64, 65). Većina istraživanja provedena su u klinikama na probranim populacijama neplodnih muškarca, a dio istraživanja koji uključuje podatke o ITM-u i načinu života, rađen je po principu ispunjavanja anketnih upitnika od strane pacijenata što može dovesti do nedovoljno preciznog izvještavanja, a time i do nepouzdanih rezultata (62, 66).

Radi preciznijeg utvrđivanja utjecaja povećane tjelesne mase i debljine kod muškaraca na funkciju spermija i radi poteškoća u interpretaciji podataka iz studija s ljudima, rađena su istraživanja na animalnim modelima (glodavcima). Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su pogoršanje funkcije i kvalitete sjemena (smanjena pokretljivost, koncentracija i normalna morfologija spermija) kod onih životinja kod kojih je visokokalorijska hrana dovela do debljine. Jedan dio istraživanja pokazao je i značajno smanjenu razinu testosterona. Pri tumačenju ovih rezultata treba uzeti u obzir razlike između vrsta (67, 68, 69). Iako postoji određeni nesklad u literaturi obzirom na utjecaj muške debljine na tradicionalne parametre sjemena prema SZO, ipak većina rezultata istraživanja ukazuje na njihovu povezanost (72).

Postoji nekoliko patofizioloških mehanizama koji pokušavaju objasniti nastanak neplodnosti kod muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih. Oni uključuju hormonske, genetske ili epigenetske, okolišne i fizičke faktore (4).

### 1.7.1 Hormonski status

Spermatogeneza je vrlo složen proces stvaranja spermija od puberteta do smrti i ima određene specifične energetske zahtjeve. Ovaj visoko specijalizirani proces je pod strogom kontrolom spolnih steroida, a kontroliran je od strane hipotalamusa, hipofize i Leydigovih i Sertolijevih stanica koje se nalaze u testisima. Sertolijeva stanica je somatska stanica u tijelu koja im pruža fizičku i prehrambenu podršku. Funkcija Sertolijeve stanice ovisna je o testosteronu. Ukoliko je razina testosterona snižena dolazi do zadržavanja i fagocitoze zrelih spermatozoida i smanjenja broja spermija (71). Brojna izvješća podupiru hipotezu poremećene hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi (HPG) izazvane debljinom obzirom na poznate učinke debljine na hipofizu (72, 73).

Osim testosterona, folikulostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH), inhibin B i globulin koji veže spolni hormon (eng. *Sex Hormone Binding globulin*, SHBG) također reguliraju funkcije Sertolijevih stanica i spermatogenezu (59).

Induciranje manjka FSH ili FSH receptora u mišjim modelima dovelo je do smanjene mase testisa, smanjenog broja Sertolijevih stanica i smanjenog broja spermija (74). Snižena razina SHBG i testosterona dovodi do povišene razine estrogena i do negativne povratne sprege na HPG osi. To dovodi do smanjenog broja spermija i neplodnosti. U brojnim su istraživanjima utvrđene snižene vrijednosti navedenih hormona kod muškaraca s povišenim indeksom tjelesne mase (29, 75). U kliničkoj praksi navedeni se hormoni ujedno koriste i kao markeri plodnosti (78).

Inhibin B je još jedan hormon kojeg izlučuju Sertolijeve stanice. Sudjeluje u negativnoj povratnoj sprezi kontrole sekrecije FSH kod muškaraca. Dokazano je da serumska razina inhibina B u odraslih muškaraca pozitivno korelira s koncentracijom spermija i on se može koristiti kao marker za procjenu funkcije Sertolijevih stanica i spermatogeneze, a posebno ukoliko se istovremeno analizira i serumska razina FSH. Razina inhibina B snižava se s dobi uz istovremeni porast FSH. Inhibin B također se može koristiti i za dijagnosticiranje i praćenje različitih stanja koje dovode do azospermije kao što su primarne bolesti testisa, hipogonadotropni hipogonadizam, Klinefelterov sindrom, kriptorhizam, preuranjeni pubertet i gubitak funkcije hipotalamusa ili hipofize (76).



Hipoteza povišene razine estrogena u muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih djelomice proizlazi iz povećanog udjela visceralne masti. Visceralno masno tkivo je glavni endokrini organ koji izlučuje preko 30 biološki aktivnih peptida odnosno hormona te enzima. Najpoznatiji među njima su leptin, grelin, adiponektin, rezistin te aromataza. Aromataza citokrom P450 je enzim koji se proizvodi u raznim tkivima uključujući masno tkivo i Leydigove stanice testisa u kojima sudjeluje u pretvorbi testosterona u estrogen. Zbog debljine je povećan udio visceralne masti, a time su i povišene razine estrogena (77, 78).

Leptin, grelin, adiponektin i rezistin su hormoni koji se proizvode u masnom tkivu, a imaju središnju ulogu u homeostazi, uključujući regulaciju uzimanja hrane i energetske bilancu, regulaciju izlučivanja inzulina, sudjelovanje u metabolizmu lipida i utilizaciji glukoze, angiogenezi i vaskularnom remodeliranju, koagulaciji i regulaciji krvnog tlaka. Zbog visokog udjela visceralne masti u muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih, razine navedenih hormona su često povišene, što dovodi do poremećaja brojnih organskih sustava uključujući i funkcioniranje reproduktivnog sustava (79-81).

Smatra se da su grelin i leptin dva peptidna hormona koja su izravno povezana s debljinom i koja igraju ključnu ulogu u normalnoj energetske bilanci. Signali koji dolaze iz gastrointestinalnog trakta neophodni su za kontrolu sitosti i pokretljivosti crijeva, čime se regulira tjelesna masa i unos energije. Ujedno ti signali reguliraju i razinu glukoze u perifernim organima. Grelin je hormon kojeg pojačano luče stanice želuca tijekom gladovanja, a snižene koncentracije navedenog hormona izmjerene su u krvi osoba s višim ITM-om. Zamijećeno je i smanjeno lučenje inzulina kod eksperimentalnih životinja nakon egzogenog unosa grelina najvjerojatnije izravnim djelovanjem na Langerhansove stanice gušterače (82, 83).

Leptin je hormon kojeg uglavnom luče adipociti. Razina leptina se smanjuje tijekom gladovanja. On ima dvojaku ulogu na homeostazu glukoze u krvi, bilo izravnim djelovanjem na utilizaciju glukoze u perifernim tkivima i metabolizam lipida ili preko hipotalamusa djelujući na smanjenu proizvodnju glukoze u jetri. Osim poznatog djelovanja na homeostazu glukoze, sve je više spoznaja i o mogućoj ulozi u regulaciji reprodukcije s obzirom na visoke energetske zahtjeve koji su potrebni za visoko specijalizirani proces, odnosno proizvodnju sjemena (83, 84).

Djelovanje na proizvodnju sjemena očituje se putem regulacije izlučivanja GnRH iz hipotalamusa i gonadotropina iz hipofize, preko receptora na stanicama testisa ili putem regulacije metabolizma glukoze i energetske procesa u testisu. Leptin je uglavnom usmjeren na receptore u hipotalamusu, ali su receptori nedavno otkriveni i u testisu. To navodi na zaključak da povišene razine leptina koje se obično nalaze u muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih mogu promijeniti HPG os, čime pridonose smanjenoj proizvodnji FSH i LH, a time i proizvodnju testosterona iz Leydigovih stanica (4, 83, 85). Otkrivanje receptora na plazmatskoj membrani spermija ukazuje na mogućnost izravnog djelovanja leptina na spermij, neovisno o promjenama u HPG osi. Do peterostrukog povećanja razine leptina i značajno smanjene muške plodnosti došlo je kod eksperimentalnih životinja nakon dijetom inducirane debljine. Smanjena je pokretljivost spermija i povećana koncentracija morfološki abnormalnih spermija (69, 83).

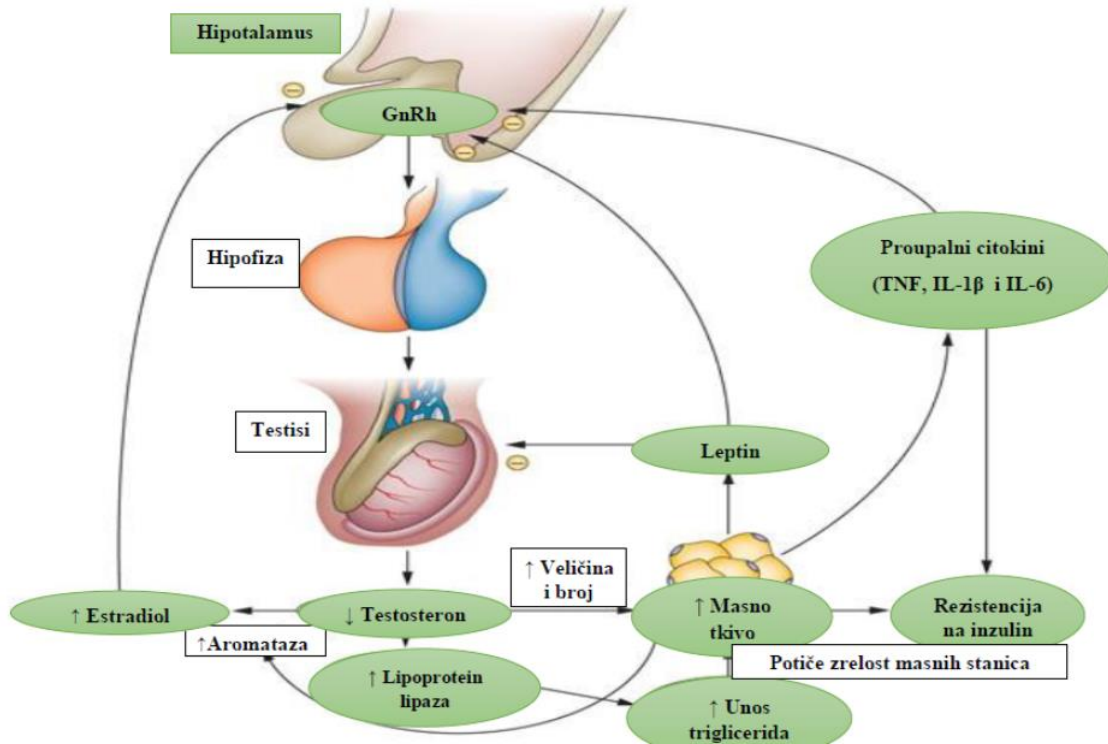
Grelin inhibira proliferativnu aktivnost nezrelih Leydigovih stanica, a ovisno o dozi može dovesti do smanjenog izlučivanja testosterona inhibiranjem ekspresije enzima koji su uključeni u steroidogenezu. Davanje grelina mišijim modelima dovelo je do odgađanja puberteta i smanjene razine LH i testosterona, što pokazuje ključnu ulogu ovog hormona za normalan pubertetski razvoj, bilo djelovanjem na HPG os poput leptina ili njegovog izravnog djelovanja na testis (83, 86).

Visokokalorijska hrana uzrokuje visoku metaboličku aktivnost, izaziva hiperglikemiju, hiperinzulinizam, djeluje na metabolizam masti i dovodi do povećanja tjelesne mase. Ujedno je povećano oslobađanje adipokina iz viška visceralnog masnog tkiva što dovodi do upale i toksičnog učinka na spermije kroz oslobađanje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) i reaktivnih dušikovih spojeva (RNS). ROS-ovi i RNS-ovi su slobodni visoko reaktivni radikali i nestabilne molekule koje nastaju kao posljedica oksidacijskog stresa. ROS-ovi imaju važnu ulogu u mnogobrojnim procesima poput unutarstanične signalizacije, proliferacije, apoptoze, te imunološkom odgovoru. Imaju i citotoksično djelovanje i mogu dovesti do stanične smrti induciranjem mutacija i kromosomskih aberacija, te djeluju kancerogeno. Ti su događaji osobito važni za tkivo testisa jer su stanice spermija vrlo osjetljive na oksidacijski stres. Cjelovitost deoksiribonukleinske kiseline (DNK) spermija je bitna za uspješnu oplodnju i normalan embrionalan razvoj. Spermij koji nema cjelovitu DNK negativno korelira s uspješnošću trudnoće. U muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih povećano

oslobođanje ROS-ova može biti odgovorno za abnormalnu koncentraciju i morfologiju, te smanjenu pokretljivost spermija (87, 88). Brojne studije na ljudima i životinjama utvrdile su vezu između debljine i poremećaja integriteta DNK spermija korištenjem različitih metoda (TUNEL, COMET, SCSA, itd). Samo su dvije studije, jedna humana i jedna na štakorima, uspjele izravno dokazali oštećenje DNK spermija uslijed povišene razine oksidacijskog stresa koji je prisutan kod debelih muškaraca (69, 89).

Kao što je već spomenuto, adipociti luče i različite adipokine. Neki od njih su protuupalni, poput tumorskog nekrotizirajućeg čimbenika  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6), plazminogen aktivator inhibitora-1 i tkivnog faktora. Utvrđeno je da se u suvišku masnog tkiva pojačano stvara dušikov oksid pod utjecajem adipokina (TNF $\alpha$  i IL-6) što dovodi do značajnog smanjenja progresivne pokretljivosti spermija. Ujedno se oslobađaju citokini iz aktiviranih leukocita koji mogu dovesti do oštećenja spermija i inhibirati spermatogenezu. Također je utvrđeno da promjene u aktivnosti pojedinih citokina mogu prouzročiti različitu patologiju kao što su rak testisa ili neplodnost (90-92). Muška debljina povezana je i sa smanjenom stopom trudnoće i povećanom stopom gubitka trudnoće kod parova podvrgnutih metodama pomognute oplodnje (29).

Navedeni mogući mehanizmi kojim debljina djeluje na HPG os prikazani su na Slici 3 (92). Povećane količine masnog tkiva povećavaju aktivnost enzima aromataze (koji pretvara testosteron u estradiol, E2) u adipocitima. Estradiol izravno inhibira HPG os koja putem GnRH, FSH i LH dovodi do smanjene proizvodnje testosterona. Masno tkivo također proizvodi leptin i proupalne citokine (adipokine) kao što su TNF, IL-6 i interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) koji imaju negativni povratni učinak na HPG os. Leptin također inhibira stimulacijsko djelovanje gonadotropina na Leydigovim stanicama testisa što rezultira smanjenom proizvodnjom androgena iz testisa. Smanjene razine testosterona u tkivima olakšavaju pohranu triglicerida u adipocitima povećanjem aktivnosti lipoprotein lipaze (92).



\* GnRH-Gonadotropin-releasing hormone (gonadotropin oslobađajući hormon); TNF, čimbenik nekroze tumora; interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); interleukin 6 (IL-6)

**Slika 3.** Patofiziološki učinci debljine i adipocitokina na hipotalamo-hipofizno-gonadalnu os (prilagođeno prema ref. 92)

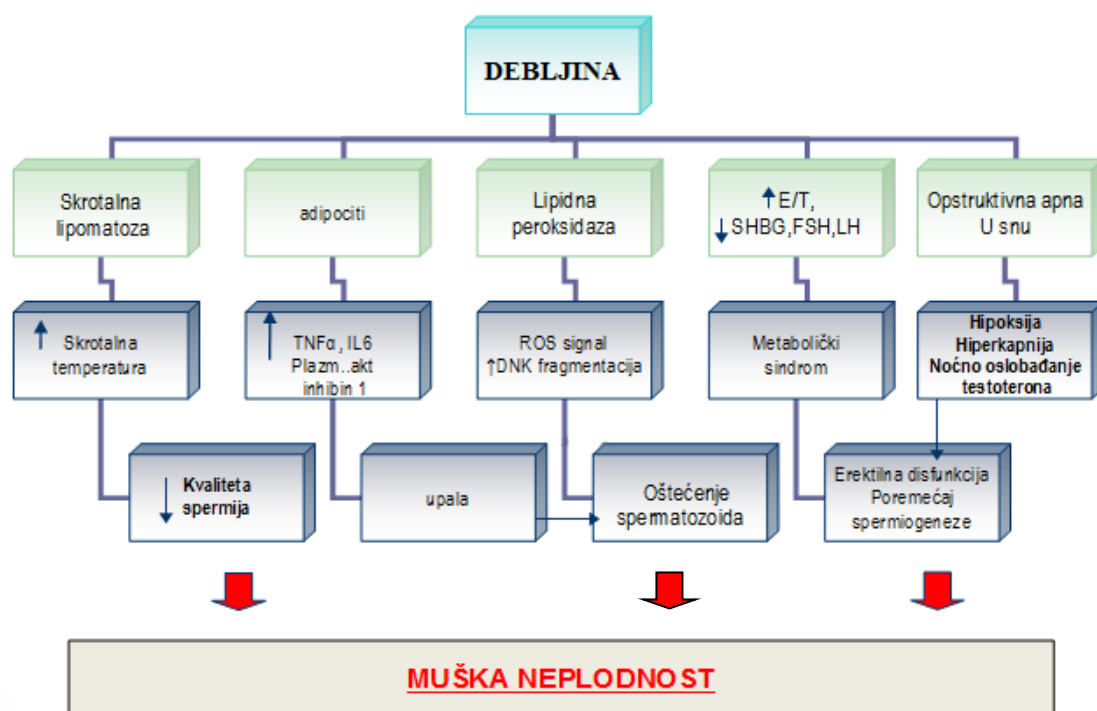
### 1.7.2 Fizički i kemijski učinci

Povišena gonadalna temperatura uslijed povišene skrotalne debljine još je jedan patofiziološki mehanizam kojim debljina utječe na plodnost. Proces stvaranja sjemena je vrlo osjetljiv na toplinu, uz optimalnu temperaturu u rasponu između 34 i 35 °C. Zagrijavanjem testisa dolazi do povećanog oksidacijskog stresa koji dovodi do oštećenja DNK i poremećene funkcije spermija (2, 4). Povišena temperatura testisa može nastati i kod muškaraca s varikokelom te uslijed dugotrajnog sjedenja (tj dugotrajne vožnje biciklom, dugotrajnog sjedenja na poslu) (93).

Većina toksina iz okoliša topljiva su u masti i pojačano se nakupljaju u suvišku masnog tkiva. Njihovo nakupljanje u suvišku u masnom tkivu skrotuma može dovesti do poremećaja spermatogeneze i hormonalnog disbalansa te neplodnosti. Organski spojevi klorida jedni su od toksina koji se povezuju sa smanjenom proizvodnjom sjemena kod debelih muškaraca čak i ako

mast nije bila lokalizirana u skrotumu. Postoje i drugi spojevi iz okološa, koji se u suvišku nakupljaju u masnom tkivu testisa, a mogu izazvati abnormalnu spermatogenezu stvarajući oksidacijski stres u testisu. Stoga ne čudi predloženi patofiziološki mehanizam mogućeg djelovanja debljine na plodnost (2).

Smatra se i da opstruktivne apnoe u spavanju koje zahvaćaju oko 4 % muškaraca, od kojih su dvije trećine debeli, dovode do poremećaja funkcioniranja HPG osi uzrokujući hipoksiju i hiperkapniju te narušavajući noćno oslobađanje testosterona koje je potrebno za normalnu spermatogenezu (4).



**Slika 4.** Mogući mehanizmi djelovanja debljine na plodnost (4)

### 1.7.3 Utjecaj epigenetskih čimbenika

Okolišni čimbenici i prehrana u ranoj fazi razvoja mogu utjecati na fenotip i prenositi se transgeneracijski izazivajući epigenetske mutacije. Glavni epigenetski učinci su kontrola upisivanja (imprintinga) metilacije DNK, modifikacije histona i remodeliranje kromatina, te mehanizmi ribonukleinske kiseline (RNK). Dolazi do promjene ekspresije gena i fenotipa bez promjene slijeda DNK. Metilacija se može reprogramirati i različito utjecati na ekspresiju gena i djelovati na gamete, oplodnju i razvoj zametka i djeteta. Odavno je prihvaćeno da

prehrambene navike majke za vrijeme trudnoće (uključujući majčinu debljinu) izazivaju molekularne promjene kod fetusa, koje rezultiraju povećanom sklonošću kroničnim bolestima u odrasloj dobi. No manje je poznat utjecaj očeve debljine na zdravlje u djetinjstvu i odrasloj dobi. Epidemiološka istraživanja su pokazala da očevi s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom imaju veću vjerojatnost da imaju djecu s povišenim ITM-om (68, 69).

Teško je odijeliti svaki pojedinačni genetski, epigenetski i okolišni doprinos s obzirom na zajednički okolišni čimbenik u kojem raste i otac i dijete (29).

U istraživanju na mišjim modelima na visokokalorijskoj dijeti i smanjenoj toleranciji na glukozu dokazana je poremećena funkcija gušterače putem promijenjene transkripcijske gena i disfunkcije stanica otočića u ženskog potomka, a kod miševa na visokokalorijskoj dijeti bez smanjene tolerancije glukoze utvrđeno je da očeva debljina ugrožava oba potomka, te da djeluje na metaboličko i reprodukcijско zdravlje. Kod ženskih potomaka je dodatno utvrđeno da povećava i udio masti što su ujedno i prvi izravni dokazi o prijenosu debljine na potomstvo (94).

Debljina oca djeluje na gamete potomaka izazivajući povećani oksidacijski stres u spermiju kod muškog potomka, te poremećene mitohondrijske funkcije na oocitama kod ženskog potomka (95). Ti podaci ukazuju na značajan učinak očeve debljine u trenutku začeća na zdravlje potomaka, dakle, daje nam izravan dokaz o direktnoj ulozi spermija kao posrednika za ove promjene, vjerojatno putem molekularnog mehanizma, koji se prenosi na embrij i dijete (80, 94, 95).

Osim toga, roditeljska prehrana, stil života, gladovanje, debljina, pušenje, lijekovi i kemikalije, predstavljaju važne čimbenike koji utječu na još nerođeno dijete. Pažljiviji odabir prehrane i načina života u prenatalnom i postnatalnom razdoblju mogu imati vrlo značajan utjecaj na nastavak epidemije debljine za generacije koje dolaze (69, 94, 96).

## **1.8 LIJEČENJE DEBLJINE**

Sve je jasniji utjecaj debljine na plodnost, funkciju spermija i dugoročne učinke na zdravlje potomstva stoga se zadnjih godina posvećuje velika pažnja prevenciji debljine, a ujedno se različitim oblicima liječenja pokušava smanjiti tjelesna masa i poboljšati reprodukcijско zdravlje kod muškaraca.

Nedavna izvješća procjenjuju da se na liječenje debljine i bolesti povezanih s debljinom troše milijarde dolara samo u SAD-u (97). Smanjenjem ITM-a u populaciji za samo 1 % moglo bi se značajno smanjiti troškovi u zdravstvu (98). Randomizirano ispitivanje i opservacijska studija dale su preporuke za kontrolu tjelesne mase: kako bi se održavala konstantna tjelesna masa i spriječilo debljanje potrebno je provoditi odgovarajući režim prehrane i provoditi umjerenu tjelesnu aktivnost (150-250 minuta tjedno), a gubitak tjelesne mase nastaje ukoliko se provodi tjelesna aktivnost više od 250 minuta tjedno uz odgovarajuću prehranu (99).

Gubitak tjelesne mase pokušava se postići odgovarajućim režimom prehrane, odnosno redukcijskim dijetama, pojačanom tjelesnom aktivnošću, primjenom lijekova i operativnim zahvatima, te na taj način dovesti do poboljšanja reproduktivnog zdravlja (100, 101).

### **1.8.1 Redukcijske dijetete i tjelesna aktivnost**

Na koji način gubitak tjelesne mase uz odgovarajuću prehranu i tjelovježbu djeluje na kvalitetu sjemena kod muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih, istražuje se nešto intenzivnije zadnjih godina. Prva takva studija kod muškaraca koji su sudjelovali u 14-tjednom programu mršavljenja učinjena je 2011. godine. Gubitak tjelesne mase doveo je do poboljšanja kvalitete sjemena (porast ukupnog broja i morfologije spermija), povišene razine testosterona i SHBG-a, ali nije smanjio razinu serumskog estradiola (102).

I druga istraživanja pokazuju poboljšanje parametara sjemena i plodnosti nakon gubitka tjelesne mase, ali su to sve studije provedene na nedovoljno velikom uzorku pacijenata pa su potrebna dodatna istraživanja (27).

Unatoč uvjerljivim dokazima o zdravstvenim prednostima aerobnog vježbanja, istraživanje koje su proveli Safarinejad i *sur.* (103) pokazalo je da dugotrajna naporna tjelovježba (sindrom pretreniranja) narušava reproduktivni kapacitet i funkciju HPG osi kod muškaraca. Nakon prestanka intenzivnog treniranja oštećenje reproduktivnog sustava se u potpunosti oporavi (103).

### **1.8.2 Farmakoterapija**

U Republici Hrvatskoj odobren je lijek orlistat za liječenje debljine. Orlistat djeluje u crijevima inhibirajući lipolizu masti tako što blokira pankreasnu lipazu (100). Obzirom na istraživanja koja upozoravaju na ozbiljne nuspojave i štetne posljedice po zdravlje kod primjene

nekih lijekova za liječnije debljine, s uporabom treba biti oprezan. Preporučuje se promjena stila života povećanjem tjelesne aktivnosti i zdravijom prehranom koja uključuje više voća, povrća i uravnoteženih mikronutrijenata, čime se može pokušati smanjiti tjelesnu masu i njene štetne učinke na zdravlje (104).

### **1.8.3 Operativno liječenje debljine**

Operativno liječenje debljine trebao bi biti posljednji korak u terapiji debljine. Stavljanje intragastričkog balona je metoda izbora ukoliko redukcijske dijeta i pojačana tjelesna aktivnost nisu dovele do zadovoljavajućeg smanjenja tjelesne mase prije kirurških zahvata. Postoji niz različitih operativnih postupaka na želucu (podvezivanje želuca, gastroplastika, malabsorpcijske metode kao npr. Roux-en-Y želučana premosnica). Operativno liječenje dugoročno donosi veći gubitak tjelesne mase u odnosu na druge načine liječenja, no operacije nose sa sobom i određene rizike koje treba imati u vidu (100).

U istraživanju koje su proveli Sermondade i *sur.* (105) kod debelih muškaraca koji su podvrgnuti barijatrijskoj operaciji smanjenja tjelesne mase tzv. kirurškoj premosnici došlo je do drastičnog gubitka tjelesne mase, ali je ujedno došlo i do pogoršanja parametara sjemena. Parametri sjemena su se poboljšali dva mjeseca nakon operativnog zahvata u dva pacijenta, a samo je jedan pacijent imao minimalna poboljšanja nakon dvije godine od operativnog zahvata. Pogoršanje spermograma najvjerojatnije je nastalo radi smanjenog unosa hrane, odnosno nutritivnog, metaboličkog te hormonalnog disbalansa koji bi mogli postojati nakon kirurškog zahvata (105, 106). Poboljšanje metaboličkog zdravlja kao što su povratak koncentracija glukoze, inzulina i kolesterola u plazmi na normalnu razinu rezultira poboljšanjem pokretljivosti i morfologije spermija kroz smanjenu razinu oksidacijskog stresa te smanjenog oštećenja DNK spermija (68).

## **1.9 PREVENTIVNE MJERE ZA POBOLJŠANJE KVALITETE SJEMENA**

### **1.9.1 Primjena antioksidansa, mikronutrijenata, dodataka prehrani i vitamina**

Rafiee i *sur.* (107) su istraživali primjenu vitamina C, poznatog snažnog antioksidansa i njegovog učinka na kvalitetu sjemena. Došli su do zaključka da vitamin C može dovesti do poboljšanja koncentracije i pokretljivost spermija, ali ne djeluje na količinu sjemena i na udio



spermija normalne morfologije. I druga istraživanja navode pozitivne učinke vitamina C na kvalitetu sjemena, sprečavajući oštećenje DNK spermija (108).

Vitamin E je antioksidans koji neutralizira ROS-ove i štiti staničnu membranu od oštećenja. Također sprečava peroksidaciju lipida i poboljšava funkciju drugih antioksidansa te ujedno inhibira proizvodnju ROS signalizacije u neplodnih muškaraca. Primjena L-karnitina ima pozitivne učinke na pokretljivost i morfologiju spermija (101). Primjena mironutrijenata cinka i folata nije dovela do poboljšanja kvalitete sjemena u istraživanju koje su proveli Eskenazi *i sur.* (109), ali se povećao broj i pokretljivost spermija primjenom vitamina C, E i beta-karotena.

Također, prirodni polifenol rezveratrol poznat po protuupalnom, antioksidacijskom i analgetskom djelovanju doveo je do smanjene apoptoze zametnih stanica kod eksperimentalnih životinja, do povišene razine testosterona u krvi i poboljšanja kvalitete sjemena (broja i pokretljivosti spermija) (110).

Kombiniranje različitih vrsta antioksidanasa ima sinergistički učinak na poboljšanje kvalitete sjemena. Istovremenim davanjem vitamina E i vitamina C u većini istraživanja došlo je do smanjenog oštećenja DNK spermija. Antioksidacijsko nadopunjavanje vitamina C i vitamina E poboljšalo je broj, pokretljivost, morfologiju i DNK integritet spermija. Također, primjena koenzima Q10 (CoQ10) i alfa-tokoferola značajno poboljšavaju broj spermija (111).

Kombinacija antioksidanasa kao što su vitamin C, vitamin E i koenzim CoQ10, mogu izrazito učinkovito poboljšati parametre sjemena(101).

U istraživanju Abada *i sur.* (112) muškarcima s astenoteratozoospermijom davali su kombinaciju brojnih antioksidanasa (CoQ10, vitamin C, vitamin E, L karnitin, cink, folna kiselina, selen i vitamin B12) tijekom perioda od 3 mjeseca i utvrdili su poboljšanje kvalitete sjemena (povećana koncentracija, pokretljivost, vitalnost i morfologija spermija uz smanjeno oštećenje DNK spermija). Istraživanja navode na zaključak da primjena antioksidansa može pomoći u pobošljanju kvalitete sjemena i na taj način poboljšati plodnost kod muškaraca.

Potpuni potencijal prevencije i liječenja debljine i učinaka na reproduksijsko zdravlje muškaraca, koji se odnose na prehranu, tjelovježbu, operativne zahvate i unos odgovarajućih lijekova, vitamina i drugih antioksidanasa, tek se mora utvrditi daljnjim istraživanjima, kako bi

se poboljšala kvaliteta sjemena kod muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih, i tako poboljšao ishod trudnoća te unaprijedilo zdravlje budućih potomaka.

## 2 HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Prekomjerna tjelesna masa, debljina i visceralna mast negativno utječu na spermogram i hormonski status.

## 3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

**Opći cilj** istraživanja je utvrditi utjecaj prekomjerne tjelesne mase, debljine i visceralne masti na spermogram i hormonski status.

### **Specifični ciljevi su:**

1. Procijeniti prekomjernu tjelesnu masu, debljinu i visceralnu mast:
  - Utvrđivanjem varijabli tjelesnog sastava određivanjem udjela masnog i nemasnog tkiva (kg, %) te visceralnog masnog tkiva metodom mjerenja bioelektričnog otpora (BIA)
  - Određivanjem indeksa tjelesne mase ( $<25$ ;  $\geq 25-29,9$ ,  $\geq 30$ )
  - Određivanjem omjera opsega struka/bokova ( $\geq 0,9$ ) mjerenjem opsega struka i bokova
  - Određivanjem opseg struka ( $\geq 94$  cm) mjerenjem opsega struka
2. Analizirati kvalitetu sjemena (volumen, koncentracija, pokretljivost, morfologija i vitalnost spermija)
3. Procijeniti hormonski status ispitanika određivanjem koncentracije FSH, LH, E2, SHBG i testosterona u serumu
4. Usporediti pokazatelje povezanosti debljine s parametrima kvalitete sjemena i razinama reproduktivskih hormona (FSH, LH, E2, SHBG i testosteron).
5. Usporediti vrijednosti reproduktivskih hormona s parametrima kvalitete sjemena

## **4 ISPITANICI I METODE**

### **4.1 ISPITANICI I NAČIN ISTRAŽIVANJA**

U ispitivanje je uključeno 127 muškaraca koji su obrađivani u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb radi bračne neplodnosti u razdoblju od 01.06.2014. do 30.05.2017. Ispitivanu skupinu sačinjavalo je 66 muškaraca kod kojih je utvrđen patološki spermogram (smanjen volumen sjemena, smanjena koncentracija, pokretljivost, vitalnost spermija i udio spermija uredne morfologije) a kontrolnu skupinu ispitanika 61 muškarac kod kojih je utvrđen uredan nalaz spermograma.

#### **4.1.1 Kriteriji uključivanja**

U ispitivanje su uključeni muškarci koji su imali najmanje dvije analize sjemena. Obzirom na utjecaj dobi na kvalitetu sjemena u ispitivanje su uključeni muškarci u dobi 22-48 godina.

#### **4.1.2 Kriteriji isključivanja**

Kako nam dosadašnje spoznaje nisu omogućile jasan uvid u pogledu utjecaja prekomjerne tjelesne mase, debljine i visceralne masti na spermogram i hormonski status, iz analize smo isključili muškarce s dodatnim rizičnim čimbenicima, koji se nepovoljno odražavaju na kvalitetu sjemena, čime se pokušalo izbjeći ometanje interpretacije rezultata o utjecaju debljine. U čimbenike rizika ubrajaju se prirodene genetske abnormalnosti (Klinefelterov sindrom Y mirkodelecija) i negenetski poremećaji razvoja testisa (kriporhizam, atrofija testisa), životne navike (pušenje, alkoholizam, konzumacija droga), hobiji poput biciklizma, rizična zanimanja (vozači, soboslikari), preboljele dječje bolesti (zaušnjaci), te ranije genitalne operacije (torzija testisa, varikokela), upale testisa, zračenje (113).

Muškarci bez spomenutih rizičnih čimbenika predstavljali su ispitivanu skupinu u kojoj smo analizirali utjecaj prekomjerne tjelesne mase, debljine i visceralne masti na spermogram i hormonski status.

Podatci su dobiveni uzimanjem anamnestičkih podataka od samih ispitanika uz dodatan uvid u raniju medicinsku dokumentaciju.

U ispitivanom razdoblju obrađeno je 147 muškaraca. Radi navedenih isključnih kriterija iz istraživanja je isključeno 20 ispitanika.

## **4.2 METODE**

### **4.2.1 Biokemijske analize**

Analiza sjemena i hormonski status analiziran je u biokemijskom laboratoriju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb.

#### **4.2.1.1 Prikupljanje i analiza sjemena**

Prikupljanje i analiza sjemena provedena je prema standardiziranoj proceduri. Sjeme se dobilo masturbacijom u sterilnu plastičnu posudu 20 min do jedan sat prije ispitivanja njegove kvalitete. Prije masturbacije pacijentu se dao naputak o seksualnoj apstinenciji. Obavezno razdoblje seksualne apstinencije bilo je 3-5 dana. Uzorak se prikupljao u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb. Ukoliko se uzorak prikupljao kod kuće morao se dostaviti u laboratorij unutar jednog sata od prikupljanja uzorka. U tom slučaju je morao biti zaštićen tijekom transporta od temperatura nižih od 20 °C i viših od 40 °C (114).

Analiza sjemene tekućine provela se poluautomatskom metodom pomoću računalnog programa "Autosperm" (Autosperm, Amsaten Corp., De Pinte, Belgija).

Za objektivno određivanje karakteristika pokretljivosti i koncentracije spermija koristila se metoda koja se temelji na uporabi računala i digitalizirane ploče s kursorom, na kojem se nalazi svijetleća točka. Cijev s transfokalnim objektivom je smještena između objektivna i okularnog mikroskopa (Olympus BH-2) što omogućuje istovremeno promatranje vidnog polja mikroskopa i digitalizirane ploče na kojoj je nacrtan četverokut s mrežicom veličine 7×7cm. Objektiv cijevi je tako namješten da se preslikava u centar vidnog polja mikroskopa na mikroskopsko stakalce u veličini 100×100 μm. Uzorak sjemene tekućine se nakon likvefakcije pomiješao, te se 3 μl ejakulata nanio na mikroskopsko stakalce koje ima komoricu za jednokratnu upotrebu dubine 20 μm (MicroCell, Conception Technologies, San Diego, SAD). Analiza se izvodila pri povećanju od 500× na sobnoj temperaturi.

Pomoću programa Autosperm izračunate su sljedeće vrijednosti:

1. **Koncentracija spermija** ( $\times 10^6/\text{mL}$ ), koja označava ukupan broj spermija u 1 mL sjemene tekućine.
2. **Pokretljivost spermija** (%), koja označava broj pokretnih spermija podijeljen s ukupnim brojem spermija i pomnožen sa 100. Stupnjevanje spermija po brzini kretanja u a i b grupe, izraženo u njihovom međusobnom omjeru (%) i koncentraciji ( $\times 10^6/\text{mL}$ ):
  - a spermiji (brzog progresivnog motiliteta): s brzom linearnom i progresivnom pokretljivošću (linearna brzina  $\geq 22 \mu\text{m/s}$ )
  - b spermiji (spora ili tromo progresivna pokretljivost): sa sporom linearnom ili nelinearnom pokretljivošću (linearna brzina  $< 22 \mu\text{m/s}$  i brzina  $\geq 5 \mu\text{m/s}$ ).
3. **Volumen ejakulata** se mjerio uvlačenjem cijelog uzorka ejakulata u široku pipetu s oznakom volumena izbjegavajući tako mehanička oštećenja spermija.
4. **Morfologija spermija** se određivala klasificiranjem barem 100 spermija u svijetlom polju mikroskopa (Olympus BH-2) nakon bojanja razmaza po Giemsa metodi.

Kriteriji normalne morfologije su sljedeći:

- jajolika ovalna glava s dobro definiranim akrosomom koji zauzima oko 40-70 % glave spermija
  - duljina glave je 4-5  $\mu\text{m}$ , a promjer je 2,5-3,5  $\mu\text{m}$ , cjelovit srednji dio dužine 7-8  $\mu\text{m}$  i rep dužine 45  $\mu\text{m}$ .
  - nepostojanje bilo kakvih defekata vrata, srednjeg dijela ili repa.
5. **Vitalnost spermija** se odražava u udjelu živih spermija u ejakulatu.

Testom za vitalnost spermija utvrđeno je imaju li spermiji funkcionalno očuvanu staničnu ovojnica. U hipotoničnom mediju ovojnica spermija bubri. Kako rep spermija bubri s nakupljanjem tekućine u stanici, kontraktilne niti u repu spermija se zavijaju i oni mijenjaju oblik. To ukazuje da je spermij fertilno sposoban tj. da je vitalan (115, 116).

Analiza sjemena učinjena je prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2010. (Tablica 4) (117).

**Tablica 4.** Referentne vrijednosti analize sjemena prema SZO iz 2010.

<b>Analiza sjemena</b>	<b>Donje referentne vrijednosti</b>
volumen ejakulata	$\geq 1,5$ (mL) .
koncentracija spermija	$\geq 15$ ( $10^6$ /mL),
progresivna pokretljivost spermija	$\geq 32$ (A+B, %),
morfologija spermija	$\geq 4$ ( normalni oblici, %),
vitalnost spermija	$\geq 58$ %.

#### **4.2.1.2 Određivanje hormonskog statusa**

Hormonski status se procjenjivao određivanjem koncentracije reproduktivskih hormona, FSH, LH, E2, testosterona i SHBG.

##### **1. Određivanje koncentracije FSH**

Koncentracija FSH određena je imunokemijskom metodom (načelo reakcije: dvostrani imunometrijski test; načelo mjerenja: luminiscentno zračenje; proizvođač: Ortho Clinical Diagnostics, Johnson&Johnson Company, USA). Analitička osjetljivost metode bila je 0,5 IJ/L, mjerni raspon 0,5-200 IJ/L, a koeficijenti varijacije iz dana u dan nisu bili veći od 2,4 %. Križna reakcija s LH (400 IJ/L) bila je manja od 5 %.

Referentni interval (IU/L): 1-12.

##### **2. Određivanje koncentracije LH**

Koncentracija LH određena je imunokemijskom metodom (načelo reakcije: dvostrani imunometrijski test; načelo mjerenja: luminiscentno zračenje; proizvođač: Ortho Clinical Diagnostics, Johnson&Johnson Company, USA). Analitička osjetljivost metode bila je 0,5 IJ/L, mjerni raspon 0,5-200 IJ/L, a koeficijenti varijacije iz dana u dan nisu bili veći od 6,8 %.

Križna reakcija s FSH (400 IJ) bila je manja od 10 %.

Referentni interval (IU/L): 0,6-12,1.

### **3. Određivanje koncentracije estradiola**

Koncentracija estradiola određena je imunokemijskom metodom (načelo reakcije: kompetitivni test; načelo mjerenja: luminiscentno zračenje; proizvođač: Ortho Clinical Diagnostics, Johnson&Johnson Company, USA). Analitička osjetljivost metode bila je 10 pmol/L, mjerni raspon 10-15000 pmol/L, a koeficijenti varijacije iz dana u dan nisu bili veći od 5,3 %. Križna reakcija s estriolom bila je manja od 0,5 % i s estronom manja od 3,1 %.

Referentni interval (pmol/L): 40-162.

### **4. Određivanje koncentracije testosterona**

Koncentracija testosterona određena je imunokemijskom metodom (načelo reakcije: kompetitivni test; načelo mjerenja: luminiscentno zračenje; proizvođač: Ortho Clinical Diagnostics, Johnson&Johnson Company, USA). Analitička osjetljivost metode bila je 0,03 nmol/L, mjerni raspon 0,03-75 nmol/L, a koeficijenti varijacije iz dana u dan nisu bili veći od 3,1 %. Križna reakcija s 11 $\beta$ -OH testosteronom bila je manja od 6,2 % i s 11-ketotestosteronom manja od 10 %.

Referentni interval (nmol/L): 8,3-30,2.

### **5. Određivanje koncentracije SHBG**

Koncentracija SHBG određena je imunokemijskom metodom (načelo reakcije ELISA, imunometrijski test; načelo mjerenja spektrofotometrija; proizvođač DRG, Njemačka). Analitička osjetljivost metode bila je 0,2 nmol/L, mjerni raspon 0,2-280 nmol/L, a koeficijenti varijacije iz dana u dan nisu bili veći od 7,2 %. Križne reakcije nisu zabilježene.

Referentni interval (nmol/L): 15-100.



## 4.2.2 Antropometrijska mjerenja

Antropometrijska mjerenja uključivala su: određivanje prekomjerne tjelesne mase, debljine i visceralne masti određivanjem ITM-a, opsega struka, te omjera opsega struka/bokova i segmentalnog udjela masnog tkiva.

### 4.2.2.1 Indeks tjelesne mase

Indeks tjelesne mase izračunat je kao omjer tjelesne mase osobe u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima (ITM, masa u kg/visina u m<sup>2</sup>). Visina tijela procjenjivala se stadiometrom. Ispitanik je stajao na ravnoj podlozi, težinom ravnomjerno raspoređenom na obje noge, uz zid. Ramena relaksirana, pete skupljene, a glava postavljena u položaj tzv. frankfurtske horizontale. Ravnalo se postavilo lagano na glavu bez pritiska i u dodiru sa zidom na kojem je stadiometar (117). Masa tijela mjerila se uređajem za mjerenje segmentalne analize masnog tkiva (Tanita). Podjela debljine obzirom na ITM prema SZO (9):

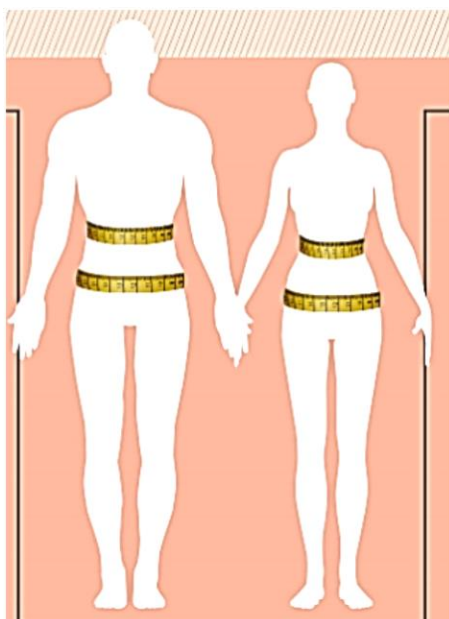
- prekomjerna tjelesna masa (ITM 25-29,9)
- debljina (ITM >30,0)

### 4.2.2.2 Opseg struka

Opseg struka se mjerio na polovini udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka i bočne kosti (*cristae iliacae*), na mjestu gdje su najbliži, u ekspiriju. Opseg struka mjerio se centimetarskom vrpcom. Izmjerena visceralna debljina se definirala po kriterijima međunarodne dijabetološke federacije kao opseg struka u muškaraca  $\geq 94$  cm (12).

### 4.2.2.3 Omjer opsega struka i opsega bokova

Omjer opsega struka/bokova dobiva se mjerenjem opsega struka na najužem dijelu (predio pupka) i opsega bokova na najširem dijelu (oko stražnjice u visini trohantera), te dijeljenjem tih dviju vrijednosti: opseg struka/opseg bokova (11). Patološkom vrijednošću se smatra omjer opsega struka/opsega bokova kod muškaraca veći od 0,9 (Slika 5) (118).



**Slika 5.** Mjerenje opsega struka i opsega bokova (prilagođeno prema ref. 118)

#### **4.2.2.4 Mjerenje segmentalnog udjela masnog tkiva bioelektričnim otporom**

Segmentalni udio masnog tkiva određivao se pomoću analizatora sastava tijela (uređaja) marke TANITA tip BC-418 MA (Japan) (Slika 6). Analiza se provela u ambulanti medicine rada i športa u Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“.

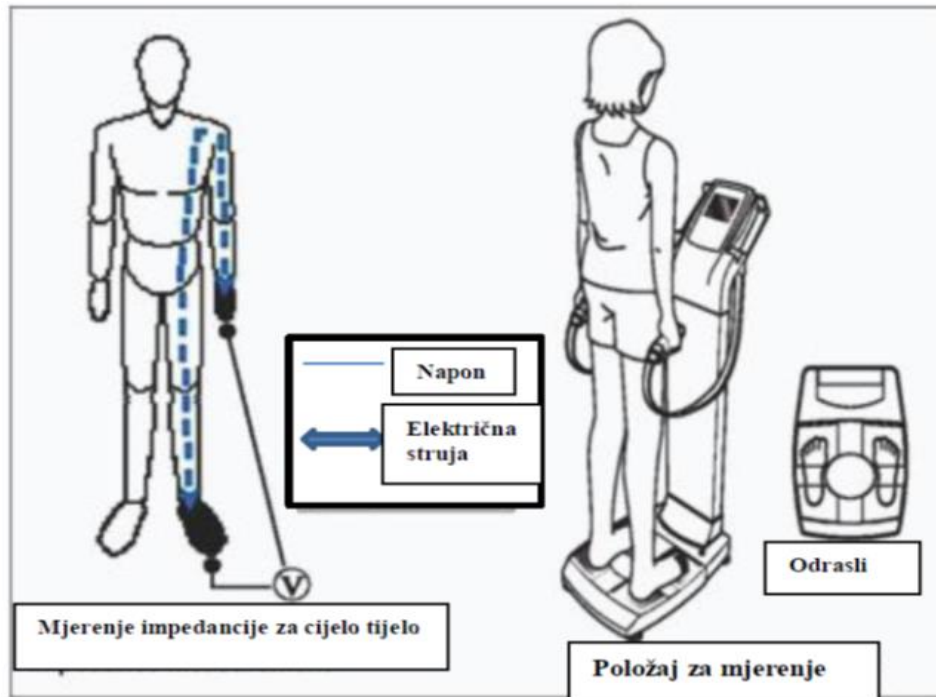


**Slika 6.** Analizator sastava tijela (uređaj) marke TANITA tip BC-418 MA

U ovoj se metodi kroz ispitanikovo tijelo propuštala vrlo slaba struja i mjerio električni otpor. Bezmasno tkivo je dobar vodič struje, dok mast to nije. Otpor je stoga obrnuto proporcionalan udjelu bezmasne mase i tjelesne tekućine. Uređaj izračunava postotak potkožnog masnog tkiva (PTM), masnu i nemasnu masu i prognoziranu mišićnu masu na temelju podataka dobivenih apsorpciometrijom dvojne energije X zraka korištenjem BIA (analiza bioelektričnog otpora) (44).

Uređaj mjeri sastav tijela pomoću izvora stalne visokofrekventne struje (50 kHz, 90  $\mu$ A). Osam elektroda je raspoređeno tako da električna struja ulazi u tijelo kroz vrškove prstiju nogu i ruku, a napon se mjeri na obje pete i oba palca ruke. Ta metoda omogućava odvojen prikaz mase sastava tijela za ekstremitete te za trup. Za izračunavanje udjela masne mase, nemasne mase i prognozirane mišićne mase specifičnih dijelova tijela koristi regresijsku formulu za svaki dio tijela dobivenu iz ponavljane regresijske analize s varijablama: visina, težina, starost i impedancija pojedinih dijelova tijela (desna i lijeva ruka, desna i lijeva noga, trup), a na osnovi podataka dobivenih pomoću DXA (44).

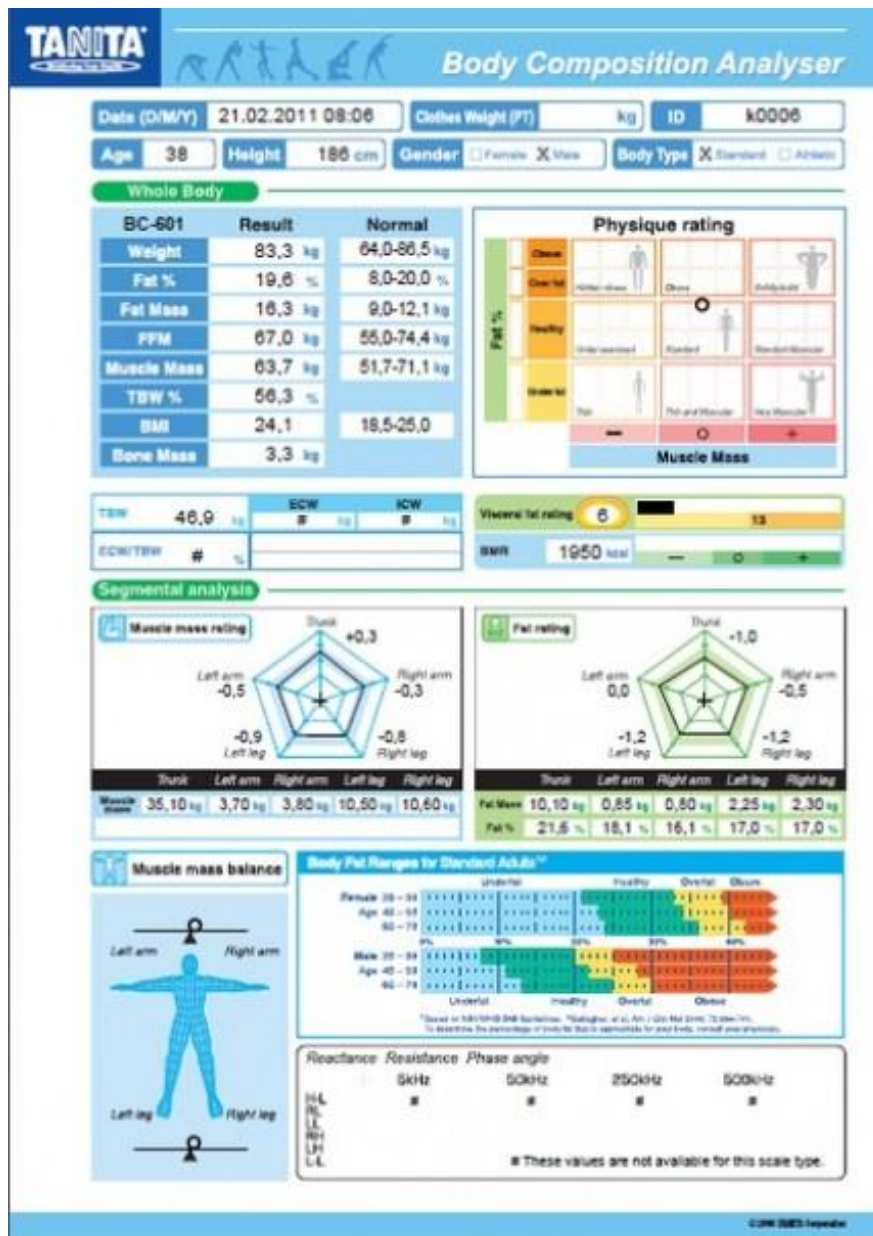
Nakon uključivanja uređaja, a prije mjerenja aparatom unijeli su se podatci potrebni za precizno izračunavanje: spol, dob i visina ispitanika. Ispitivanje se izvodilo bosih nogu. Nogama se stalo na platformu za vaganje. Vodilo se računa da je dobar kontakt između tabana i elektroda. U obje ruke su se uzele ručke. Nakon navedenih priprema, kroz ispitanikovo tijelo propuštala se vrlo slaba struja i mjerio se električni otpor. Nakon svake upotrebe, platforma vage se očistila odgovarajućim dezinficijensom (Slika 7) (51).



**Slika 7.** Način mjerenja bioelektričnog otpora (BIA) (prilagođeno prema ref. 51)

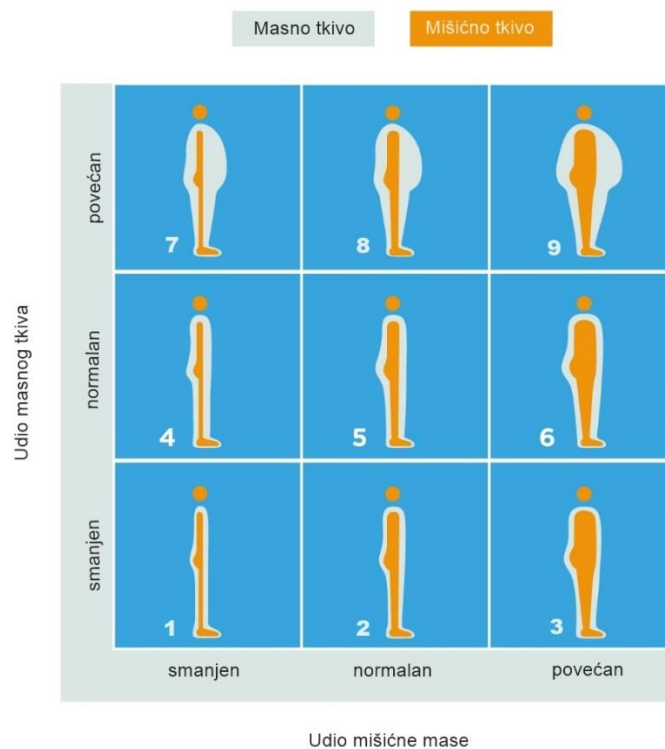
Obzirom da otpor varira zbog promjene količine i rasporeda vode u tijelu koja čini 60 % tjelesne mase kao i zbog promjena tjelesne temperature, vodilo se računa da se osiguraju jednaki uvjeti za sve ispitanike tijekom mjerenja. Međutim, stanje hidriranosti značajno utječe na sastav tijela stoga su se ispitanici prethodno savjetovali da dođu natašte, bez uzimanja pića 3-4 sata prije mjerenja, te izostavljanja umjerene ili teške tjelesne aktivnosti dan prije mjerenja, bez alkoholnih napitaka 12 sati prije mjerenja te mokrenje prije mjerenja. Sva mjerenja su se izvodila u isto doba dana, tijekom jutra (6, 51).

Nakon što je mjerenje završilo uređaj je pomoću računalnog programa izračunao sve potrebne parametre: tjelesnu masu (eng. *Weight*, kg), ITM, postotak masti (eng. *FAT*, %), masu mišića (eng. *Muscle Mass*, kg) ukupnu masu masti (eng. *Fat mass*, kg) i mišića, ukupan postotak vode u tijelu (eng. *Total Body Water*, TBW). Vrijednost za bazalni metabolizam (eng. *Basal Metabolic Index*, BMI; ukupna energija koju tijelo troši za održavanje normalnih funkcija u mirovanju), indeks visceralne masti (eng. *Visceral Fat Rating*) te tjelesnu antropometriju (eng. *Physique Rating*) obzirom na postotak masnog tkiva i udjela mišićne mase. Na umreženom računalu su se prikazali svi navedeni parametri koji su prikazani i na Slici 8 (119, 120).

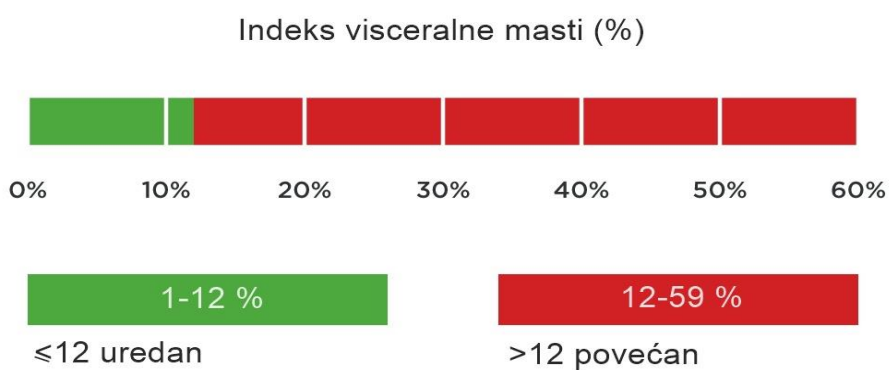


**Slika 8.** Segmentalna analiza sastava tijela mjerena metodom bioimpedancije

Iz dobivenih podataka u ovom istraživanju koristili smo: tjelesnu masu (kg), ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), indeks visceralne masti, tjelesnu antropometriju prema definiranim obrascima bioimpedancije obzirom na udio masnog i mišićnog tkiva (1-9), te postotak masti (%).

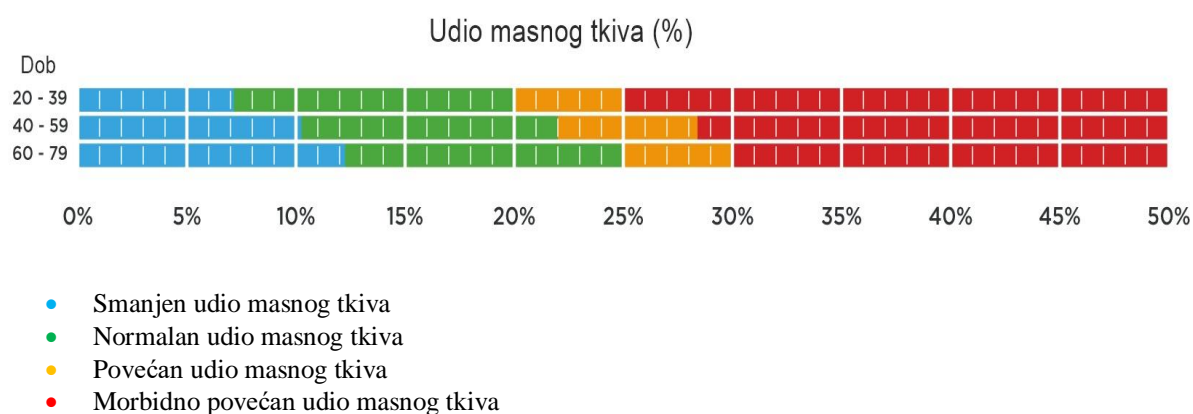


**Slika 9.** Podjela tjelesne antropometrije prema definiranim obrascima bioimpedancije obzirom na udio masnog i mišićnog tkiva (prilagođeno prema ref. 120)



**Slika 10.** Podjela indeksa visceralne masti prema definiranim obrascima bioimpedancije (prilagođeno prema ref. 120)

Indeks visceralne masti >12 je određen kao mjera prekomjerne visceralne masti.



**Slika 11.** Podjela obzirom na udio masnog tkiva kod muškaraca mjerene bioimpedancijom

Utjecaj čimbenika prekomjerne tjelesne mase, debljine i visceralne masti na spermogram i hormonski status analizirao se promatranjem spomenutih parametara za procjenu debljine u odnosu na spermogram i endokrinološki nalaz u ispitivanoj i kontrolnoj skupini ispitanika.

Međusobne razlike u obje skupine muškaraca utvrdile su se statističkom obradom nakon usklađivanja prema dobi ispitanika.

### 4.3 ETIČKA NAČELA

Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima i uz odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Uz pismenu suglasnost svih ispitanika, nakon prethodne obavijesti, a u skladu sa svim etičkim načelima, uvrstili smo ih u istraživanje.

#### 4.4 STATISTIČKA ANALIZA

Podatci su prikazani tablično i grafički. Smirnov-Kolmogorovljevim testom je potvrđena normalnost raspodjele numeričkih podataka te su se u daljnjoj statističkoj analizi koristili parametrijski statistički testovi, kao i parametrijski načini prikaza kontinuiranih numeričkih vrijednosti (aritmetička sredina,  $\pm$  standardna devijacija).

Razlike između ispitivane i kontrolne skupine u kontinuiranim numeričkim vrijednostima analizirane su nezavisnim t-testom, dok su razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane  $X^2$  testom, odnosno Fisher-Freeman-Haltonovim testom u slučaju da je u pojedinoj podskupini bilo manje od 10 ispitanika.

Obzirom da su numeričke vrijednosti u tablicama prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija, Box i Whiskerovi plotovi su prikazani kao medijani i interkvartilni rasponi s najmanjim i najvećim vrijednostima unutar 1,5 puta vrijednosti interkvartilnih raspona. *Outlieri* (vanjske vrijednosti na Box i Whiskerovim plotovima) su definirani kao vrijednosti koje odstupaju najmanje 1,5 interkvartilnog raspona, a ekstremni *outlieri* (označeni zvjezdicama) kao vrijednosti koje odstupaju najmanje 3 interkvartilna raspona.

Između pojedinih kliničkih vrijednosti izračunati su Pearsonovi koeficijenti korelacije, koji su se vrednovali kao slabi ako im je apsolutna vrijednost bila ispod 0,300, te srednje jaki ako su bili između 0,300 i 0,600.

Multivarijatan model predikcije pripadnosti skupini s patološkim pokazateljima spermiograma obzirom na hormonski i antropometrijski status prikazan je binarnom logističkom regresijom u kojoj je ispitivana skupina s patološkim nalazima spermiograma bila kodirana s 1, a zdrava kontrola s 0. Sve p vrijednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnima.

U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 25.0.5.



## 5 REZULTATI

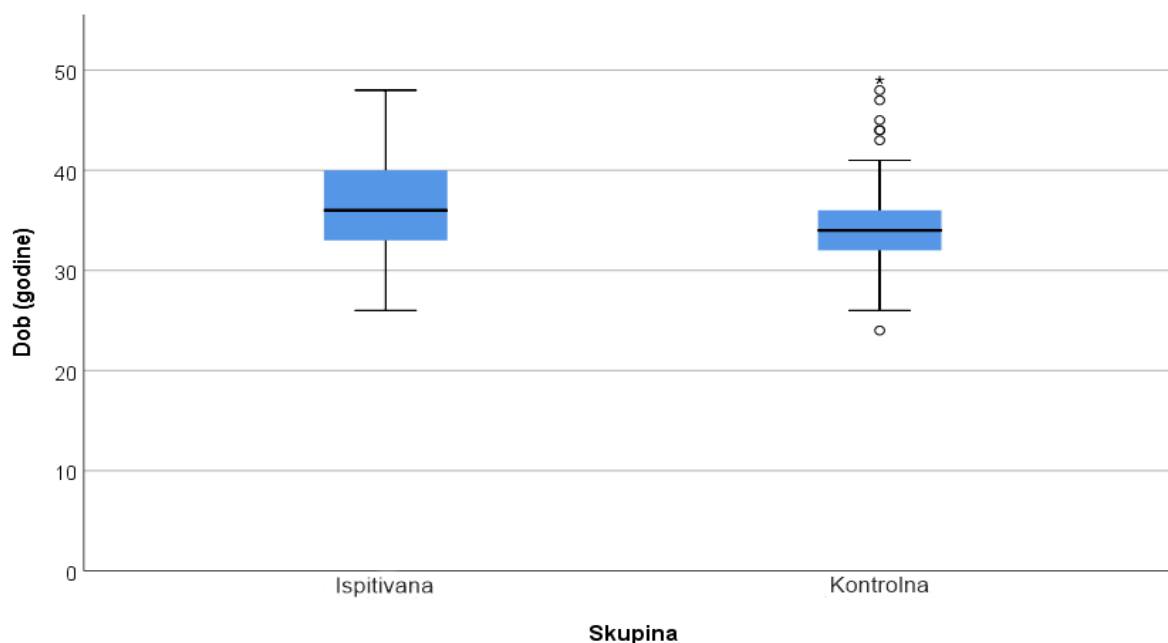
U istraživanju provedenom u Klinici za ženske bolesti i porode u razdoblju od 01. lipnja 2014. do 30. svibnja 2017. godine sudjelovalo je 127 sudionika podijeljenih u dvije skupine. Ispitivana skupina sudionika sastojala se od 66 ispitanika s patološkom vrijednošću sjemena. U kontrolnoj skupini ispitanika za vrijednosti spermioograma i hormonskog statusa koristili smo podatke 61 ispitanika, dok smo za antropometrijske parametre koristili podatke 60 ispitanika radi nepotpuno obavljenih antropometrijskih mjerenja. Prilikom statističke obrade podataka, navedena razlika se uzela u obzir.

Nije postojala statistički značajna razlika u dobi između dvije skupine, kako je prikazano u Tablici 5.

**Tablica 5.** Razlika u dobi između ispitivane i kontrolne skupine

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	SEM	t	df	P
Dob Ispitivana	66	36,65	5,11	0,63	1,93	125	0,055
(godine) Kontrolna	61	34,87	5,28	0,68			

SD – standardna devijacija, SEM – standardna pogreška aritmetičke sredine, t – vrijednost nezavisnog t-testa, df – stupnjevi slobode, P – statistička vjerojatnost



**Slika 12.** Razlika u dobi između ispitivane i kontrolne skupine

Tablica 5 i Slika 12 prikazuju razliku u dobi između ispitivane i kontrolne skupine. Iako je ispitivana skupina bila nešto manje od 2 godine starija od kontrolne skupine ta razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,055$ ).

Postojala je značajna razlika u koncentracijama FSH te LH. Za obje navedene varijable ispitivana skupina sudionika imala je statistički značajno veće koncentracije navedenih hormona u usporedbi s kontrolnom skupinom što je prikazano u Tablici 6.

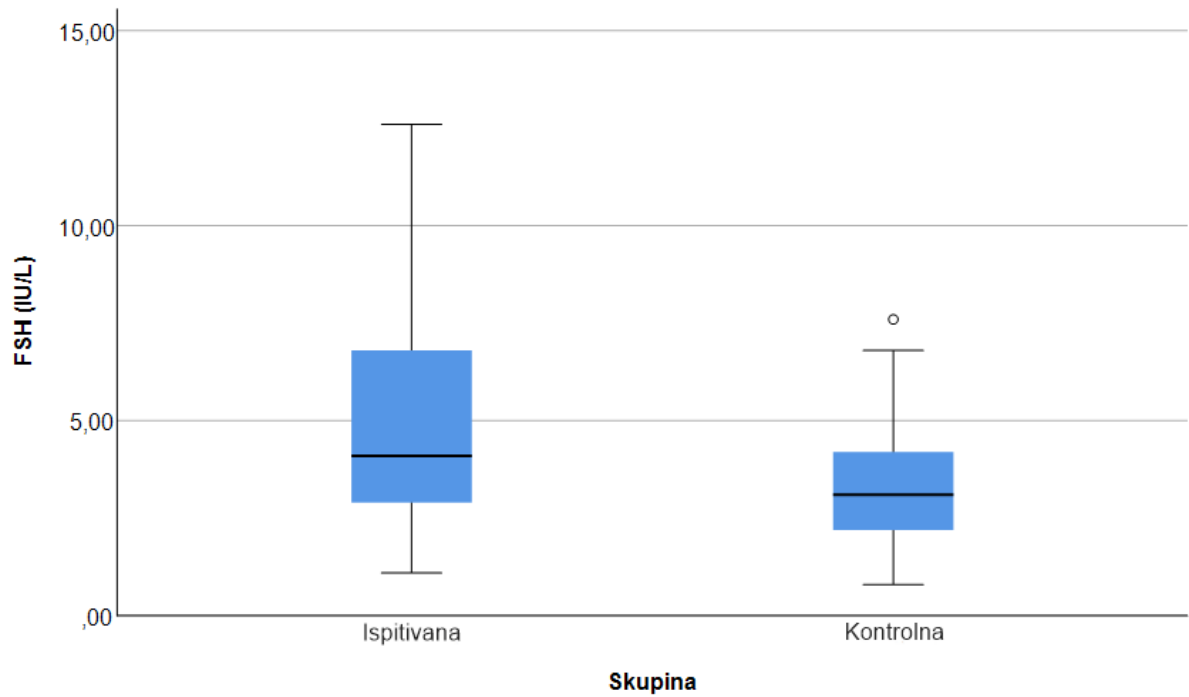
**Tablica 6.** Razlika u hormonskim parametrima između ispitivane i kontrolne skupine

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	SEM	t	df	P
<b>FSH (IU/L)</b>	Ispitivana	66	4,81	2,61	0,32	4,06	125	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrolna	61	3,27	1,49	0,19			
<b>LH (IU/L)</b>	Ispitivana	66	3,66	1,94	0,24	2,00	125	<b>0,047</b>
	Kontrolna	61	3,09	1,15	0,15			
E2 (pmol/L)	Ispitivana	66	101,28	33,70	4,15	1,91	125	0,058
	Kontrolna	61	90,83	27,18	3,48			
SHBG (nmol/L)	Ispitivana	66	34,35	18,01	2,22	1,57	125	0,119
	Kontrolna	61	30,01	12,49	1,60			
Testosteron (nmol/L)	Ispitivana	66	17,99	8,50	1,05	-0,12	125	0,904
	Kontrolna	61	18,15	6,25	0,80			

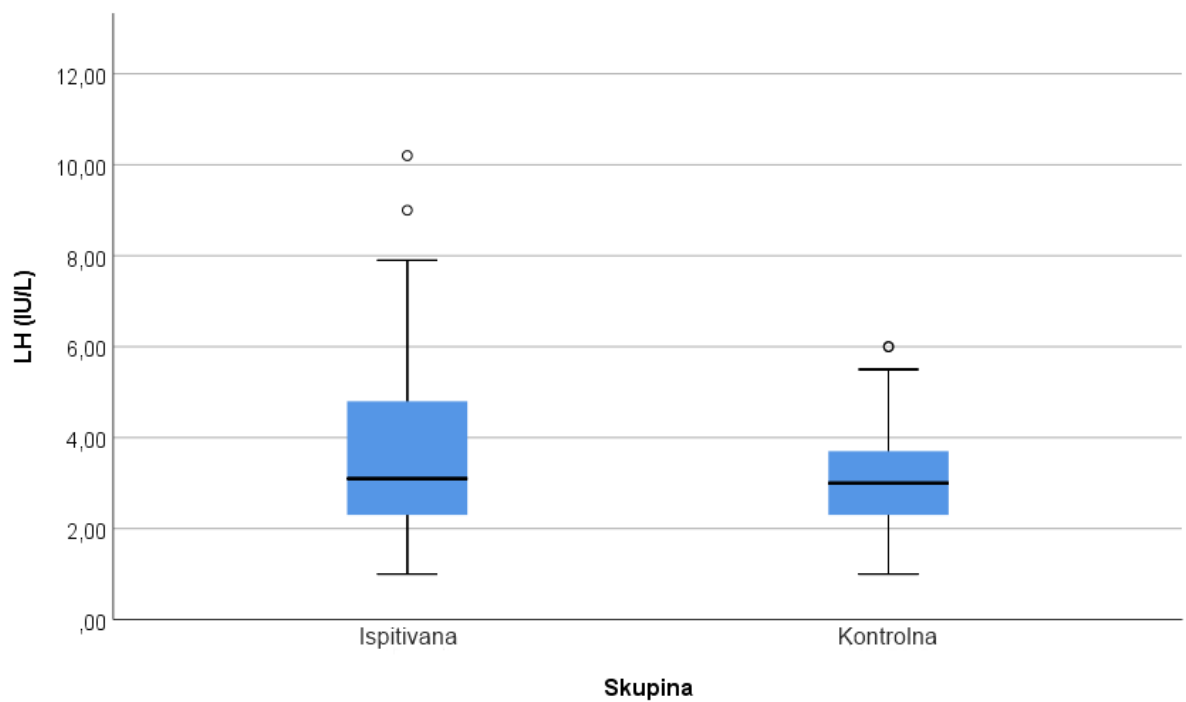
SD – standardna devijacija, SEM – standardna pogreška srednje vrijednosti, t – vrijednost nezavisnog t-testa, df – stupnjevi slobode, P – statistička vjerojatnost

Značajno veće vrijednosti FSH i LH koje su već navedene u ispitivanoj skupini su dodatno prikazane Slikama 13 i 14.

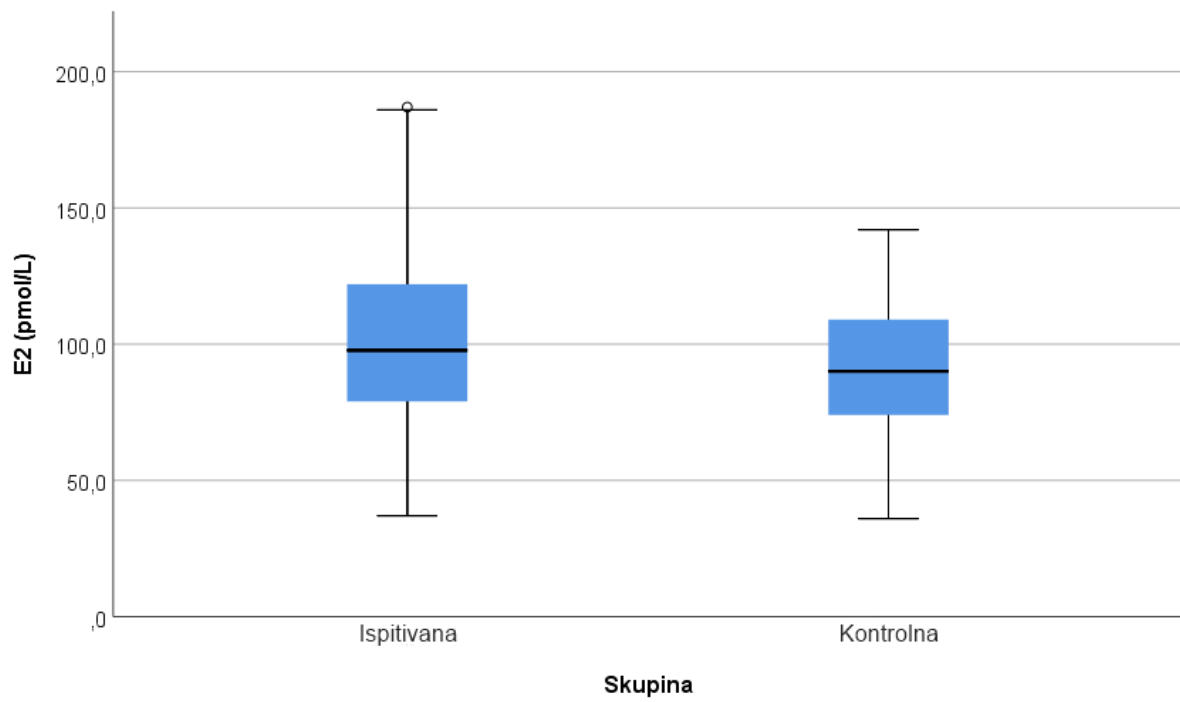
Povećane razine estrogena su također bile zabilježene u ispitivanoj skupini muškaraca iako nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,058$ ; Slika 15.). Ova razlika je također blizu granične značajnosti ( $p=0,050$ ).



**Slika 13.** Razlika u koncentraciji FSH (IU/L) između ispitivane i kontrolne skupine



**Slika 14.** Razlika u koncentraciji LH (IU/L) između ispitivane i kontrolne skupine



**Slika 15.** Razlika u koncentraciji E2 (pmol/L) između ispitivane i kontrolne skupine

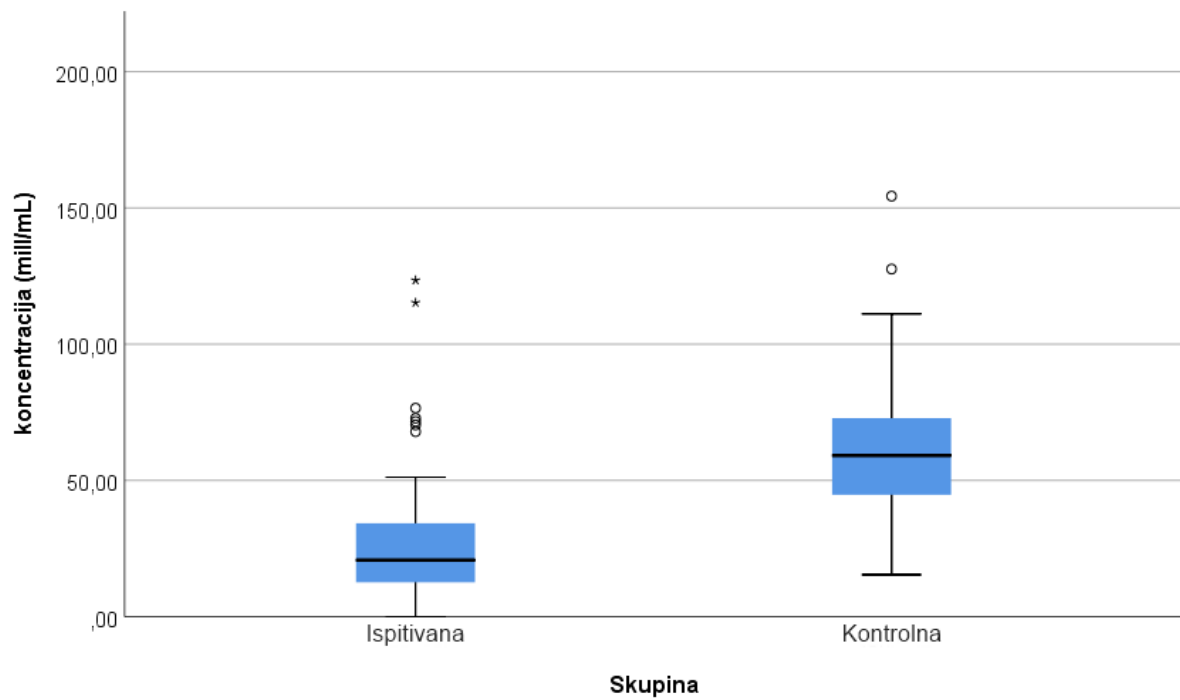
U Tablici 7 prikazane su razlike u promatranim parametrima spermograma između ispitivane i kontrolne grupe. Očekivano, kontrolna skupina imala je značajno bolje pokazatelje kvalitete spermograma u odnosu na ispitivanu skupinu izuzev volumena sjemena za kojeg nije bilo statistički značajne razlike.

Sve značajne razlike prikazane su Slikama od 16 do 19.

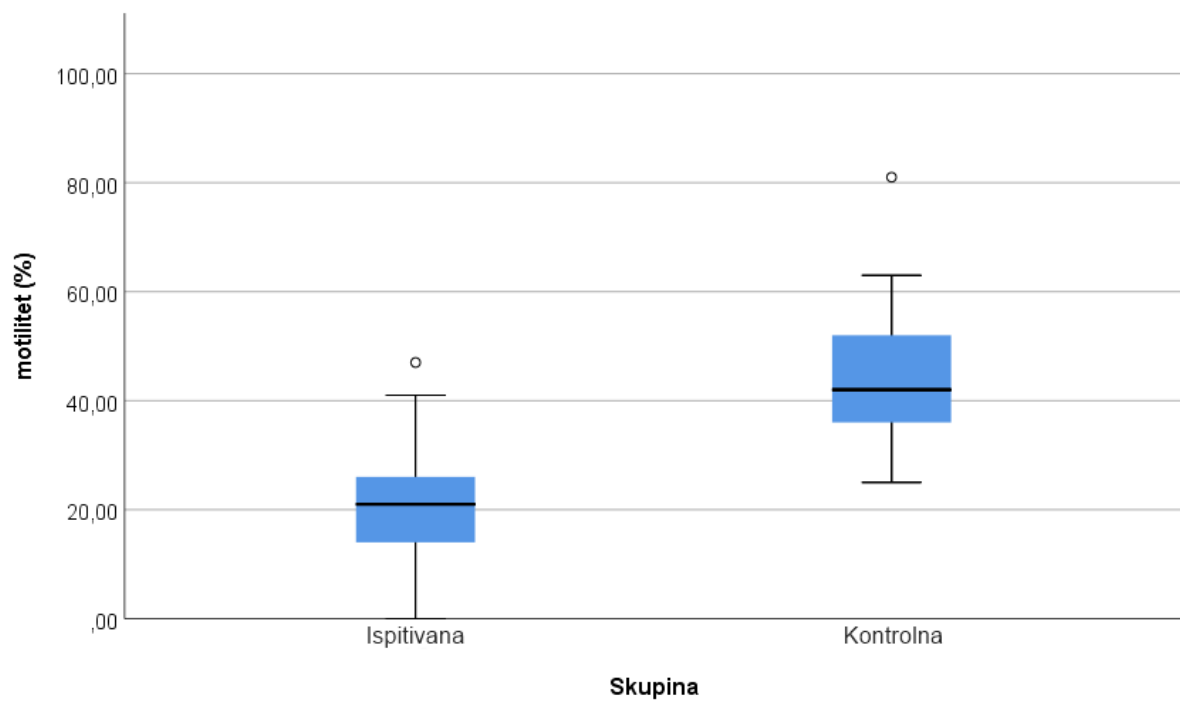
**Tablica 7.** Razlike u promatranim parametrima spermograma između ispitivane i kontrolne skupine

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	SEM	t	df	P
Volumen (mL)	Ispitivana	66	2,80	1,21	0,15	125	0,783
	Kontrolna	61	2,74	1,45	0,19		
<b>Koncentracija (mill/mL)</b>	Ispitivana	66	27,89	24,34	3,00	125	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrolna	61	60,75	26,30	3,37		
<b>Motilitet (%)</b>	Ispitivana	66	19,72	9,55	1,18	125	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrolna	61	43,79	10,53	1,35		
<b>Morfologija (%)</b>	Ispitivana	66	9,45	7,29	0,90	125	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrolna	61	15,38	5,64	0,72		
<b>Vitalnost (%)</b>	Ispitivana	66	49,47	17,05	2,10	125	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrolna	61	67,41	9,36	1,20		

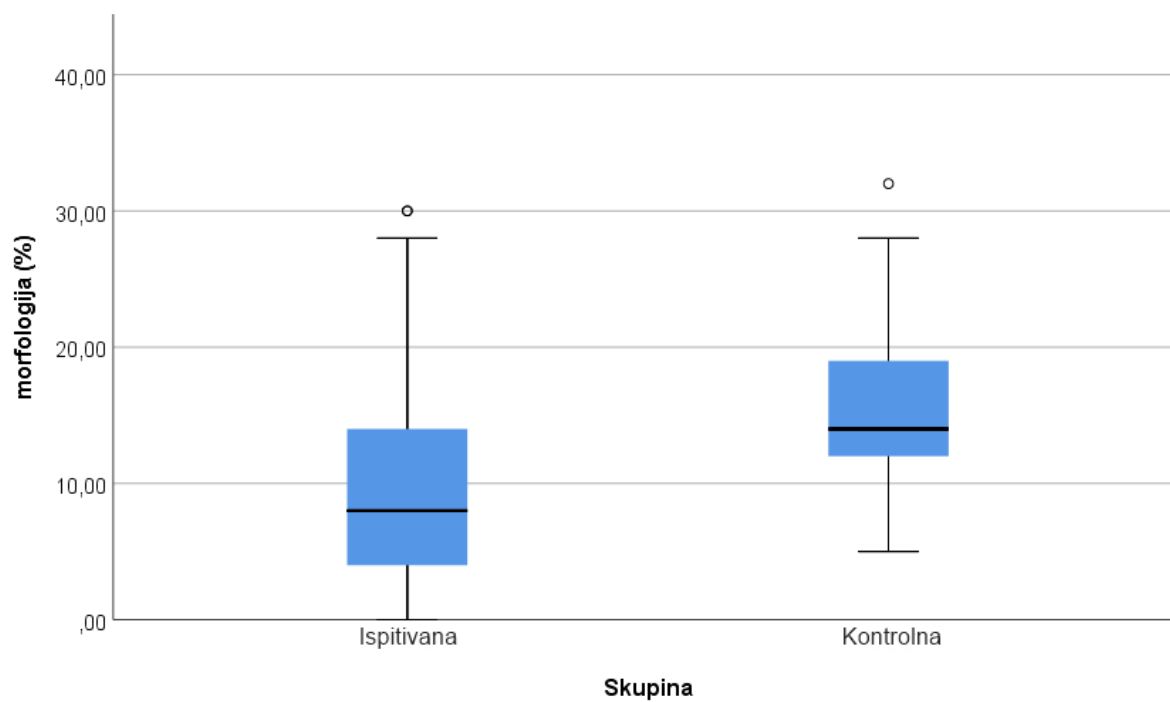
SD – standardna devijacija, SEM – standardna pogreška srednje vrijednosti, t – vrijednost nezavisnog t-testa, df – stupnjevi slobode, P – statistička vjerojatnost



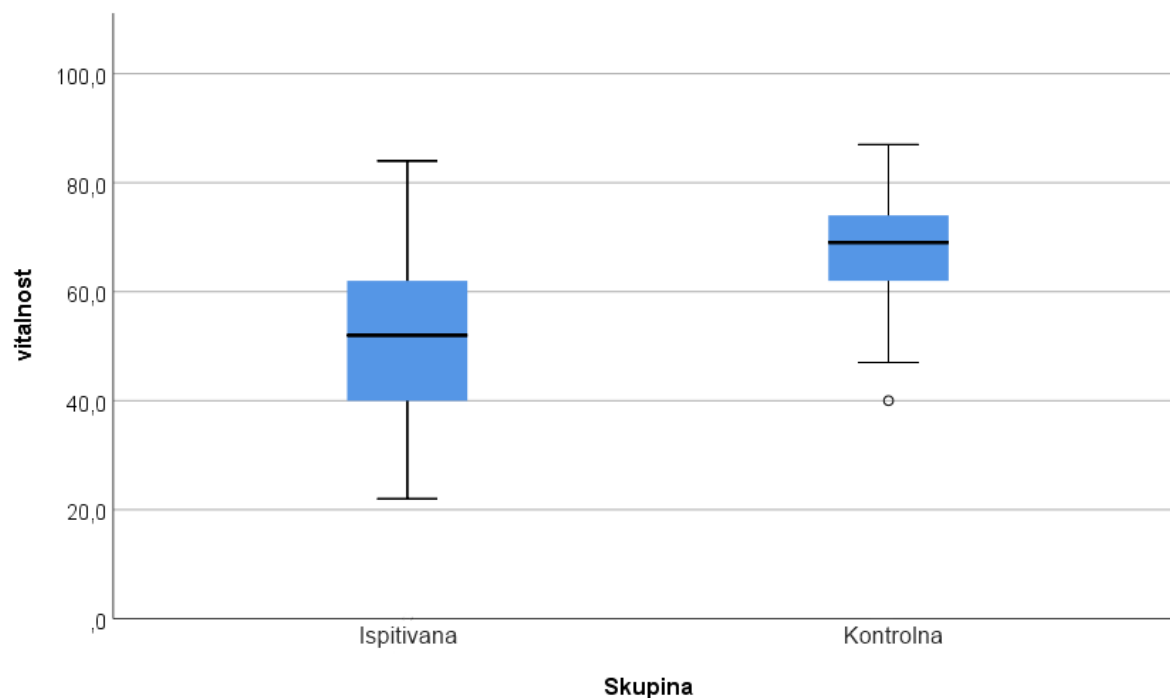
**Slika 16.** Razlika u koncentraciji spermija između ispitivane i kontrolne skupine



**Slika 17.** Razlika u motilitetu spermija između ispitivane i kontrolne skupine



**Slika 18.** Razlika u morfologiji spermija između ispitivane i kontrolne skupine



**Slika 19.** Razlika u vitalnosti spermija između ispitivane i kontrolne skupine

U Tablici 8. prikazane su razlike u promatranim antropometrijskim parametrima između ispitivane i kontrolne skupine. Iako su razlike bile klinički prisutne, u nijednoj od promatranih varijabli nije bilo statistički značajne razlike.

**Tablica 8.** Razlike u promatranim antropometrijskim parametrima između ispitivane i kontrolne skupine sudionika

Skupina		N	Aritmetička sredina	SD	SEM	t	df	P
Indeks visceralne masti (BIA)	Ispitivana	66	7,59	3,83	0,47	0,90	124	0,370
	Kontrolna	60	7,00	3,50	0,45			
Udio masnog tkiva (%)	Ispitivana	66	20,85	6,65	0,82	0,63	124	0,532
	Kontrolna	60	20,16	5,49	0,71			
Visina (cm)	Ispitivana	66	181,98	6,70	0,82	1,29	124	0,199
	Kontrolna	60	180,38	7,23	0,93			
Masa (kg)	Ispitivana	66	91,51	15,79	1,94	0,55	124	0,581
	Kontrolna	60	90,01	14,53	1,88			
Masa mišića (kg)	Ispitivana	66	68,42	8,19	1,01	0,27	124	0,787
	Kontrolna	60	68,03	7,69	0,99			
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	Ispitivana	66	27,62	4,42	0,54	-0,03	124	0,974
	Kontrolna	60	27,64	4,09	0,53			
Struk (cm)	Ispitivana	66	96,36	16,54	2,04	-0,60	124	0,552
	Kontrolna	60	97,87	10,87	1,40			
Bok (cm)	Ispitivana	66	103,52	7,69	0,95	1,21	124	0,229
	Kontrolna	60	101,85	7,76	1,00			
Omjer opsega struka/bokova	Ispitivana	66	0,95	0,06	0,01	-0,89	124	0,374
	Kontrolna	60	0,96	0,07	0,01			

SD – standardna devijacija, SEM – standardna pogreška srednje vrijednosti, t – vrijednost nezavisnog t-testa, df – stupnjevi slobode, P – statistička vjerojatnost



Nije bilo značajnih razlika obzirom na raspodjelu antropometrijskih obilježja prema definiranim obrascima bioimpedancije između ispitivane i kontrolne skupine sudionika što je prikazano u Tablici 9.

**Tablica 9.** Razlike u tjelesnoj antropometriji prema definiranim obrascima bioimpedancije između ispitivane i kontrolne skupine

			Skupina		Ukupno
			Ispitivana	Kontrolna	
Tjelesna antropometrija (BIA)	Smanjena tjelesna masa (tip 2)	N %	3 4,5	0 0,0	3 2,4
	Uredna tjelesna masa (tip 5 i 6)	N %	26 39,4	31 51,7	57 45,2
	Prekomjerna tjelesna masa (tip 8 i 9)	N %	37 56,1	29 48,3	66 52,4
Ukupno		N	66	60	126
		%	100,0	100,0	100,0

Fisher-Freeman-Haltonov test:  $P=0,143$

U Tablici 10. prikazana je raspodjela sudionika s obzirom na ITM odnosno skupinu. Nije postojala razlika između različitih skupina sudionika obzirom na raspodjelu temeljem ITM-a.

**Tablica 10.** Razlike u raspodjeli skupina indeksa tjelesne mase obzirom na ispitivanu i kontrolnu skupine

			Skupina		Ukupno
			Kontrolna	Ispitivana	
ITM skupina	<25 kg/m <sup>2</sup>	N	15	19	34
		%	25,0	28,8	27,0
	25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	N	30	31	61
		%	50,0	47,0	48,4
	≥30 kg/m <sup>2</sup>	N	15	16	31
		%	25,0	24,2	24,6
Ukupno	N	60	66	126	
	%	100,0	100,0	100,0	

$X^2$  test=0,234; df=2; P=0,895

Nije bilo značajnih razlika u kategoriziranom indeksu tjelesne masti, opsegu struka i omjeru opsega struka/bokova između promatranih skupina sudionika što je prikazano u Tablici 11.

**Tablica 11.** Razlika u raspodjeli pojedinih antropometrijskih mjera vezanih za količinu masnog tkiva obzirom na ispitivanu i kontrolnu skupinu sudionika

		Skupina				P
		Kontrolna		Ispitivana		
		N	%	N	%	
Indeks visceralne masti >12	Ne	55	91,7	56	84,8	0,238
	Da	5	8,3	10	15,2	
Struk (cm) $\geq$ 94cm	Ne	21	35,0	30	45,5	0,232
	Da	39	65,0	36	54,5	
Struk (cm) $\geq$ 102cm	Ne	44	73,3	44	66,7	0,415
	Da	16	26,7	22	33,3	
Omjer opsega struka/bokova $\geq$ 0,9	Ne	14	23,3	17	25,8	0,752
	Da	46	76,7	49	74,2	

P – statistička vjerojatnost; Fisherov egzakti test.

\*Indeks visceralne masti >12 je određen kao mjera prekomjerne visceralne masti.

Učinjeni su testovi korelacije koncentracije pojedinih hormona i parametara spermograma. Pronađena je statistički značajna negativna povezanost FSH i koncentracije spermija u uzorku ( $r=-0,355$ ;  $p<0,001$ ). Što je koncentracija FSH bila veća to je koncentracija spermija u uzorku bila manja. Slična povezanost pokazana je za FSH te postotak pokretnih spermija i vitalnosti spermija u uzorku (Tablica 12). Također, statistički značajna negativna povezanost pokazana je za FSH i morfologiju spermija u uzorku. Što je koncentracija FSH bila veća to je bilo manje morfološki pravilnih spermija.

Također, iako je utvrđena statistički značajna slaba negativna korelacija LH i koncentracije spermija ( $r=-0,196$   $p=0,028$ ), nju klinički nema smisla interpretirati obzirom na slabu jakost koeficijenta korelacije.

**Tablica 12.** Korelacija hormonskog statusa s promatranim parametrima spermograma

		<b>FSH (IU/L)</b>	<b>LH (IU/L)</b>	<b>E2 (pmol/L)</b>	<b>SHBG (nmol/L)</b>	<b>Testosteron (nmol/L)</b>
Volumen (mL)	r	0,061	0,016	0,012	0,015	0,005
	P	0,496	0,860	0,897	0,868	0,957
	N	127	127	127	127	127
<b>Koncentracija (mill/mL)</b>	r	-0,355	-0,196	-0,062	-0,094	-0,042
	P	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,028</b>	0,486	0,295	0,642
	N	127	127	127	127	127
<b>Motilitet (%)</b>	r	-0,312	-0,161	-0,082	-0,080	-0,014
	P	<b>0,000</b>	0,070	0,362	0,371	0,873
	N	127	127	127	127	127
<b>Morfologija (%)</b>	r	-0,201	-0,126	-0,134	-0,126	-0,106
	P	<b>0,024</b>	0,160	0,134	0,158	0,235
	N	127	127	127	127	127
<b>Vitalnost</b>	r	-0,280	-0,043	-0,040	-0,100	0,020
	P	<b>0,001</b>	0,631	0,653	0,264	0,826
	N	127	127	127	127	127

r – Pearsonovi koeficijenti korelacije

Analizom kontrolne skupine sudionika pokazana je statistički značajna pozitivna povezanost koncentracije LH i volumena uzorka u spermogramu (Tablica 13). Što je koncentracija LH bila veća to je bio veći volumen.

**Tablica 13.** Korelacija hormonskog statusa s promatranim parametrima spermograma za kontrolnu skupinu ispitanika

Kontrolna skupina		FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E2 (pmol/L)	SHBG (nmol/L)	Testosteron (nmol/L)
Volumen (mL)	r	0,047	0,299	0,053	0,147	0,027
	P	0,722	<b>0,019</b>	0,682	0,259	0,834
	N	61	61	61	61	61
Koncentracija (mill/mL)	r	-0,173	0,085	-0,020	0,074	-0,090
	P	0,182	0,515	0,878	0,572	0,490
	N	61	61	61	61	61
Motilitet (%)	r	-0,039	0,021	-0,110	0,075	-0,015
	P	0,764	0,870	0,400	0,567	0,911
	N	61	61	61	61	61
Morfologija (%)	r	-0,169	0,210	-0,091	-0,007	-0,099
	P	0,192	0,105	0,484	0,958	0,446
	N	61	61	61	61	61
Vitalnost	r	-0,143	-0,068	0,084	-0,051	-0,126
	P	0,271	0,602	0,520	0,698	0,333
	N	61	61	61	61	61

r – Pearsonovi koeficijenti korelacije

Analizom ispitivane skupine sudionika pokazana je statistički znakovita negativna povezanost koncentracije FSH i LH s koncentracijom spermija u spermogramu (Tablica 14). Što je koncentracija FSH i LH bila veća to je koncentracija spermija bila manja.

**Tablica 14.** Korelacija hormonskog statusa s promatranim parametrima spermograma: za ispitivanu skupinu ispitanika.

Ispitivana skupina		FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E2 (pmol/L)	SHBG (nmol/L)	Testosteron (nmol/L)
Volumen (mL)	r	0,068	-0,176	-0,033	-0,091	-0,013
	P	0,588	0,157	0,791	0,465	0,919
	N	66	66	66	66	66
<b>Koncentracija (mill/mL)</b>	r	-0,252	-0,250	0,083	-0,088	-0,034
	P	<b>0,041</b>	<b>0,043</b>	0,510	0,483	0,785
	N	66	66	66	66	66
Motilitet (%)	r	-0,111	-0,081	0,232	0,022	-0,052
	P	0,374	0,520	0,061	0,862	0,676
	N	66	66	66	66	66
Morfologija (%)	r	-0,029	-0,173	-0,060	-0,110	-0,133
	P	0,818	0,164	0,635	0,378	0,286
	N	66	66	66	66	66
Vitalnost	r	-0,112	0,104	0,055	-0,022	0,070
	P	0,373	0,404	0,660	0,862	0,578
	N	66	66	66	66	66

r – Pearsonovi koeficijenti korelacije

Učinjeni su testovi korelacije hormonskog statusa s promatranim antropometrijskim parametrima što je prikazano u Tablici 15. Pronađena je statistički znakovita pozitivna povezanost koncentracije estrogena s povećanim indeksom visceralne masti, udjelom masnog tkiva, tjelesnom masom, masom mišića, ITM, opsegom struka, većim omjerom opsega struka/bokova, te većim indeksom tjelesne antropometrije prema definiranim obrascima bioimpedancije. Razine SHBG i testosterona pored gotovo identičnih negativnih korelacija s istim varijablama koje su bile značajne s estrogenom, značajno ne koreliraju s masom mišića te opsegom struka.

**Tablica 15.** Korelacija hormonskog statusa s promatranim antropometrijskim parametrima

		<b>FSH (IU/L)</b>	<b>LH (IU/L)</b>	<b>E2 (pmol/L)</b>	<b>SHBG (nmol/L)</b>	<b>Testosteron (nmol/L)</b>
<b>Indeks visceralne masti (BIA)</b>	r	0,075	0,024	0,235	-0,175	-0,308
	P	0,402	0,786	<b>0,008</b>	0,051	<b>&lt;0,001</b>
	N	126	126	126	126	126
<b>Udio masnog tkiva (%), (BIA)</b>	r	0,005	0,009	0,235	-0,243	-0,312
	P	0,960	0,917	<b>0,008</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>
	N	126	126	126	126	126
Visina (cm)	r	0,018	0,086	0,091	0,136	0,139
	P	0,845	0,339	0,312	0,129	0,120
	N	126	126	126	126	126
<b>Masa (kg)</b>	r	0,009	0,048	0,251	-0,197	-0,228
	P	0,919	0,591	<b>0,005</b>	<b>0,027</b>	<b>0,010</b>
	N	126	126	126	126	126
<b>Masa mišića (kg)</b>	r	-0,012	0,035	0,202	-0,134	-0,094
	P	0,895	0,697	<b>0,024</b>	0,134	0,294
	N	126	126	126	126	126
<b>ITM (kg/m2)</b>	r	-0,001	0,001	0,231	-0,274	-0,305
	P	0,992	0,993	<b>0,009</b>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>
	N	126	126	126	126	126
<b>Struk (cm)</b>	r	-0,118	-0,010	0,205	-0,126	-0,147
	P	0,190	0,916	<b>0,021</b>	0,159	0,101
	N	126	126	126	126	126
<b>Bok (cm)</b>	r	0,032	-0,012	0,155	-0,173	-0,222
	P	0,724	0,897	0,083	0,052	<b>0,012</b>
	N	126	126	126	126	126
<b>Omjer opsega struka/bokova</b>	r	-0,072	-0,040	0,309	-0,281	-0,281
	P	0,424	0,655	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
	N	126	126	126	126	126
<b>Tjelesna antropometrija (BIA)</b>	r	-0,118	-0,029	0,227	-0,295	-0,268
	P	0,187	0,746	<b>0,011</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
	N	126	126	126	126	126

r- Pearsonovi koeficijenti korelacije

U Tablici 16. prikazana je povezanost parametara spermograma s promatranim antropometrijskim parametrima u obje skupine sudionika. Jedina značajna vrijednost je slaba negativna korelacija vitalnosti spermija s opsegom bokova.

Korelacija dobi s ispitivanim parametrima na ukupnom uzorku pokazala je jedino slabu negativnu značajnu korelaciju s mišićnom masom. ( $r=-0,188$ ,  $p=0,035$ ).

**Tablica 16.** Korelacijski koeficijenti vrijednosti spermograma s promatranim antropometrijskim parametrima

		<b>Volumen (ml)</b>	<b>Koncentracija (mil/ml)</b>	<b>Motilitet (%)</b>	<b>Morfologija (%)</b>	<b>Vitalnost</b>
Indeks visceralne masti (BIA)	r	-0,129	-0,056	-0,024	-0,035	-0,086
	P	0,151	0,533	0,792	0,695	0,341
	N	126	126	126	126	126
Udio masnog tkiva (%) (BIA)	r	-0,047	-0,033	-0,014	-0,028	-0,030
	P	0,602	0,714	0,880	0,758	0,742
	N	126	126	126	126	126
Visina (cm)	r	0,083	0,008	-0,082	-0,109	-0,122
	P	0,353	0,928	0,362	0,225	0,173
	N	126	126	126	126	126
Masa (kg)	r	-0,045	0,038	0,010	-0,069	-0,069
	P	0,619	0,672	0,909	0,442	0,442
	N	126	126	126	126	126
Masa mišića (kg)	r	-0,008	0,087	0,021	-0,062	-0,055
	P	0,930	0,334	0,814	0,490	0,539
	N	126	126	126	126	126
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	r	-0,084	0,037	0,051	-0,028	-0,020
	P	0,348	0,680	0,571	0,752	0,827
	N	126	126	126	126	126
Struk (cm)	r	-0,040	0,002	0,014	-0,064	-0,028
	P	0,653	0,982	0,877	0,475	0,755
	N	126	126	126	126	126
<b>Bok (cm)</b>	r	-0,022	-0,061	-0,041	-0,033	-0,195
	P	0,803	0,500	0,647	0,712	<b>0,029</b>
	N	126	126	126	126	126
Omjer opsega struka/bokova	r	-0,082	0,155	0,049	-0,052	0,088
	P	0,362	0,084	0,585	0,565	0,327
	N	126	126	126	126	126
Tjelesna antropometrija (BIA)	r	-0,050	0,045	-0,049	0,067	0,053
	P	0,581	0,614	0,586	0,453	0,556
	N	126	126	126	126	126

r – Pearsonovi koeficijenti korelacije



U Tablici 17 prikazana je povezanost parametara visceralne debljine i koncentracije pojedinih hormona te parametara spermograma. Opseg struka i omjer opsega struka/bokova značajno pozitivno koreliraju s E2, a negativno s SHBG i testosteronom.

Što je opseg struka veći, više su koncentracije E2, a manje koncentracije testosterona i SHBG. Indeks visceralne masti značajno negativno korelira s razinom testosterona. Što je indeks visceralne masti veći, niže su vrijednosti testosterona. Korelacije s kvalitetom spermograma nisu statistički značajne (Tablica 17).

**Tablica 17.** Povezanost parametara visceralne debljine i koncentracije pojedinih hormona te parametara spermograma

		<b>Indeks visceralne masti &gt;12</b>	<b>Struk (cm) &gt;94cm</b>	<b>Struk (cm) &gt;102cm</b>	<b>Omjer opsega struka/bokova &gt;0,9</b>
FSH (IU/L)	Tau_b	0,027	-0,083	-0,063	0,010
	P	0,712	0,263	0,396	0,892
	N	126	126	126	126
LH (IU/L)	Tau_b	-0,013	-0,037	-0,008	-0,029
	P	0,856	0,614	0,915	0,698
	N	126	126	126	126
<b>E2 (pmol/L)</b>	Tau_b	0,127	0,221	0,151	0,285
	P	0,084	<b>0,003</b>	<b>0,041</b>	<b>0,000</b>
	N	126	126	126	126
<b>SHBG (nmol/L)</b>	Tau_b	-0,030	-0,214	-0,169	-0,206
	P	0,687	<b>0,004</b>	<b>0,022</b>	<b>0,005</b>
	N	126	126	126	126
<b>Testosteron (nmol/L)</b>	Tau_b	-0,190	-0,195	-0,241	-0,252
	P	<b>0,010</b>	<b>0,008</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
	N	126	126	126	126
Volumen (mL)	Tau_b	-0,042	-0,025	-0,106	-0,050
	P	0,574	0,741	0,158	0,507
	N	126	126	126	126
Koncentracija (mill/mL)	Tau_b	0,009	0,133	0,035	0,057
	P	0,898	0,071	0,630	0,438
	N	126	126	126	126
Motilitet (%)	Tau_b	0,042	0,046	-0,065	-0,010
	P	0,574	0,538	0,380	0,887
	N	126	126	126	126
Morfologija (%)	Tau_b	-0,084	0,051	-0,035	-0,080
	P	0,259	0,498	0,643	0,285
	N	126	126	126	126
Vitalnost	Tau_b	-0,056	0,104	0,018	0,064
	P	0,451	0,162	0,807	0,386
	N	126	126	126	126

Tau\_b – Kendalllov tau\_b koeficijent

U Tablici 18. prikazan je multivarijantni model predikcije pripadnosti skupini s patološkim vrijednostima spermiograma obzirom na hormonski i antropometrijski status.

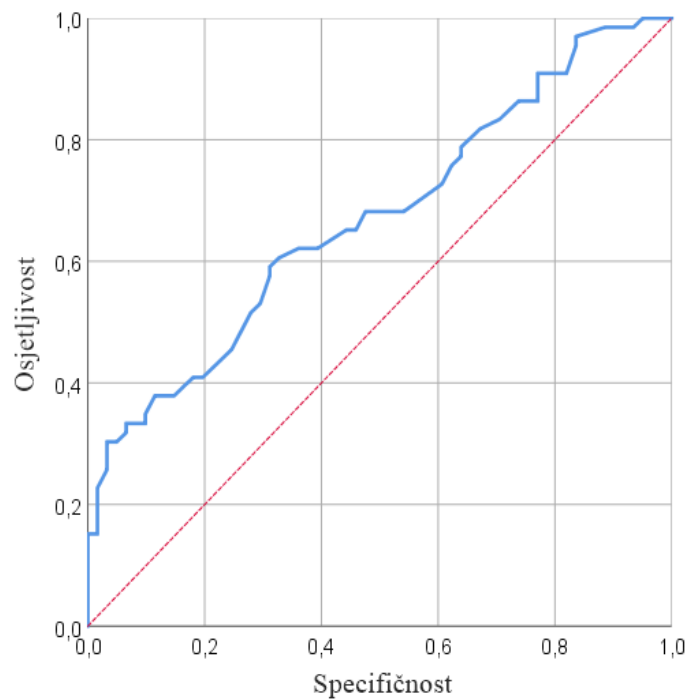
Regresijski model je statistički značajan ( $p=0,002$ ) te opisuje 26 % varijance zavisne varijable. Od svih prediktorskih varijabli koje su povezane s pripadnosti skupini muškaraca s patološkim vrijednostima spermiograma značajno se izdvaja razina FSH: za jedinično povećanje razine FSH omjer vjerojatnosti (OR) da će netko biti u skupini muškaraca s patološkim vrijednostima spermiograma raste 1,42 puta (kontrolirano na utjecaj svih ostalih varijabli u regresijskom modelu) te E2 s OR od 1,016.

**Tablica 18.** Multivarijantni model predikcije pripadnosti skupini s patološkim vrijednostima spermiograma obzirom na hormonski i antropometrijski status

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
<b>FSH (IU/L)</b>	1,420	1,130	1,784	<b>0,003</b>
LH (IU/L)	1,112	0,845	1,465	0,449
<b>E2 (pmol/L)</b>	1,016	1,001	1,031	<b>0,039</b>
SHBG (nmol/L)	1,012	0,979	1,046	0,493
Testosteron (nmol/L)	0,973	0,908	1,043	0,445
Dob (godine)	1,055	0,973	1,143	0,195
Indeks visceralne masti >12	1,591	0,310	8,154	0,578
Struk (cm) $\geq 94$ cm	0,480	0,150	1,538	0,216
Omjer opsega struka/bokova $\geq 0,9$	0,716	0,223	2,298	0,575
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	1,040	0,871	1,241	0,664

Binarna logistička regresija,  $r^2=26\%$ ;  $P=0,002$

### FSH (IU/L)



**Slika 20.** ROC (eng. *Receiver Operating Characteristic*) krivulja predikcije pripadnosti skupini ispitanika s patološkim vrijednostima spermograma obzirom na koncentraciju FSH

Kod vrijednosti  $FSH \geq 3,55$  (IU/L) postoji najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti u predikciji pripadnosti skupini muškaraca s patološkim vrijednostima spermograma. Vrijednost  $FSH \geq 3,55$  (IU/L) ima osjetljivost 62,1 % i specifičnost 63,9 %, AUC (*area under the curve*)=67,1 %;  $p=0,001$ .

Razina E2 u ROC analizi nije bila značajan prediktor.

## 6 RASPRAVA

Dosadašnja istraživanja o utjecaju povećane tjelesne mase, debljine i povišene visceralne masti na kvalitetu sjemena i hormonski status i dalje su proturječna. U svijetu još uvijek nema općeg konsenzusa. Stoga je cilj ovog rada bio istražiti postoji li negativan utjecaj povećane tjelesne mase, debljine i visceralne masti na kvalitetu sjemena i hormonski status kod muškaraca.

Analiza rezultata ovog istraživanja potvrdila je dio hipoteze koji se odnosi na utjecaj debljine na hormonski status, odnosno značajan porast E2, te smanjenu razinu testosterona i SHBG kod muškaraca s većim ITM, omjerom opsega struka/bokova, indeksa visceralne masti i udjela masti mjerene metodom bioimpedancije odnosno da su vrijednosti FSH i LH značajno inverzno (negativno) povezane s kvalitetom sjemena dok nismo našli negativan učinak debljine na kvalitetu sjemena.

Analize svih parametara spermija, serumskih reproduksijskih hormona te antropometrijska mjerenja provedena su u kontroliranim uvjetima. Svi pokazatelji povezani s debljinom uspoređeni su s parametrima sjemena i razinama reproduksijskih hormona. Na taj način smo pokušali osigurati da su podatci dobiveni u ovoj studiji kompletni i pouzdani.

Koristeći različita antropometrijska mjerenja koja nam, između ostalog, omogućavaju segmentalnu analizu građe tijela pokušali smo što preciznije utvrditi postotak masnog tkiva pa tako i visceralnog, dokazati međusobnu pozitivnu korelaciju između debljine, kvalitete sjemena, te promjene u hormonskom statusu, izdvojiti rizičnu grupu muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom i debelih na koju možemo djelovati te na taj način dovesti do poboljšanja kvalitete sjemena.

U istraživanju smo korelirali parametre povezane s debljinom, uključujući indeks tjelesne mase (ITM), opseg struka, omjer opsega struka/bokova, udio masnog tkiva te indeks visceralne masti mjerene metodom bioimpedancije s parametrima sjemena (volumen, koncentracija, pokretljivost, vitalnost i morfologija), te s razinama reproduksijskih hormona u serumu (FSH, LH, E2, SHBG, testosterona) kod muškaraca s patološkim vrijednostima sjemena, a zatim smo ih uspoređivali s dobivenim vrijednostima kod muškaraca s urednim vrijednostima sjemena. U prvoj skupini smo analizirali 66 muškaraca a u drugoj skupini 60.

Statističkom analizom smo potvrdili statistički značajnu razliku u kvaliteti sjemena (koncentraciji, pokretljivosti, vitalnosti i morfologija spermija) između promatranih skupina muškaraca što je bio osnovni preduvjet za dobar odabir ispitivane skupine muškaraca sa smanjenom kvalitetom sjemena i kontrolne grupe muškaraca s urednom kvalitetom sjemena. Razlika u dobi je bila unutar dvije godine i na taj način smo izbjegli utjecaj dobi na kvalitetu sjemena i hormonskog statusa među promatranim grupama.

Za kliničku procjenu muške neplodnosti, a ujedno i kao markere spermatogeneze uz analizu spermograma analizirane su vrijednosti reproduksijskih hormona (FSH, LH, E2, SHBG i testosterona).

Skupina pacijenata s patološkim vrijednostima sjemena u ovom istraživanju imala su statistički značajno povišene vrijednosti FSH, LH te više vrijednosti E2 u odnosu na kontrolnu skupinu pacijenata s urednim vrijednostima sjemena, dok vrijednosti ukupnog testosterona i SHBG nisu pokazale statističku značajnost.

Analizirajući korelaciju hormonskog statusa s promatranim parametrima spermograma kod svih 127 ispitanika u obje grupe istovremeno dobili smo negativnu korelaciju razine FSH s koncentracijom, pokretljivošću, morfologijom i vitalnošću spermija, dok nije bilo statističke značajnosti za vrijednosti LH, E2, testosterona i SHBG.

Subhan *i sur.* (121) našli su kod muškaraca s niskom koncentracijom spermija (n=191) visoke razine FSH uz normalnu vrijednost LH i testosterona. Povišene vrijednosti FSH mogu nastati radi abnormalne povratne informacije gonadnih peptida i steroida na hipotalamo-hipofiznu os koja dolazi iz testisa (121).

Kako bi objasnili funkcioniranje hipotalamo-hipofizno gonadalne osi kod muškaraca s vrlo niskom koncentracijom spermija, Avril-Ducame *i sur.* (121) proveli su istraživanje u Francuskoj još 1990. i došli do vrlo sličnih rezultata kao i Subhan *i sur.*

Fauser *i sur.* (122) istraživali su hipotezu neadekvatnog utjecaja reproduksijskih hormona (FSH, LH, testosterona i E2) na normalnu proizvodnju sjemena. Uspoređivali su reproduksijske hormone kod muškarca s normalnim vrijednostima sjemena u odnosu na muškarce s blago smanjenom koncentracijom spermija (10-20 milijuna spermija/mL), jako smanjenom koncentracijom spermija (1-5 milijuna spermija/mL), te potpunim nedostatkom spermija.

Razine LH, testosterona i E2 bile su normalne, neovisno o broju spermija, a razine FSH pokazale su negativnu korelaciju s koncentracijom spermija.

Pozitivna korelacija između patološkog nalaza sjemena i povišenih vrijednosti FSH uz najkonstatniju povezanost koncentracije spermija i FSH dokazana su i u drugim istraživanjima (123, 124, 125) što može biti posljedica poremećaja na razini Sertolijevih stanica i aplazije zametnih stanica testisa. Čini se da su normalne razine LH i testosterona odgovorne za normalan razvoj sekundarnih spolnih karakteristika u neplodnih pacijenata (121).

Budući da reproduksijski hormoni sudjeluju u održavanju normalne proizvodnje sjemena u jednoj studiji Meekera *i sur.* (125) istraženi su utjecaj i prediktivna sposobnost reproduksijskih hormona na kvalitetu sjemena kod muškaraca koji su bili partneri u neplodnom paru. Od 1999. do 2003. godine obrađeno je 388 muškaraca iz Laboratorija opće bolnice Andrology u Massachusettsu za kliničku procjenu stanja plodnosti. Određivali su koncentraciju, pokretljivost i morfologiju spermija i uspoređivali ih sa serumskim razinama hormona (FSH, LH, inhibin B, SHBG i testosteron). Došli su do zaključka da su razine FSH i LH negativno povezane s koncentracijom spermija, pokretljivošću i normalnom morfologijom spermija, dok su razine inhibina B i slobodnog T4 pozitivno povezane s koncentracijom spermija. Njihovi rezultati su sukladni s prethodnim istraživanjima o pozitivnoj korelaciji inhibina B i negativnoj korelaciji FSH s koncentracijom spermija (121, 124, 126, 127), a druge dvije studije izvijestile su i o povezanosti inhibina B i FSH s pokretljivošću i morfologijom spermija (128, 129). Jensen *i sur.* (128) utvrdili su značajnu korelaciju FSH, LH i inhibina B s koncentracijom spermija, pokretljivošću i normalnom morfologijom spermija kod 1558 kod mladih danskih muškaraca spremnih za vojsku, dok su Uhler *i sur.* (129) također pronašli značajnu negativnu korelaciju FSH i pozitivnu korelaciju inhibina B s koncentracijom spermija, pokretljivošću i morfologijom kod 145 muškaraca uključenih u obradu sterilizacije, ali nisu pronašli povezanost LH i testosterona s parametrima koji određuju kvalitetu sjemena.

Prednji režanj hipofize izlučuje hormon FSH koji djeluje na Sertolijeve stanice i spermatogenezu u testisu. Sertolijeve stanice luče inhibin B. Inverzna povezanost FSH s inhibinom B i koncentracijom spermija mogla bi biti posljedica negativne povratne sprege inhibina B na prednji režanj hipofize kako bi se spriječilo izlučivanje FSH. Prema tome, kao što je utvrđeno u ranijim istraživanjima, mogla se očekivati povezanost između inhibina B i

koncentracije spermija, budući da regulacija oba faktora ovisi o funkciji Sertolijevih stanica (130, 131).

Informacije o specifičnim mehanizmima na kojima se temelje ostala zapažanja u navedenoj Meeker-ovoj studiji (125) ograničene su, ali se pretpostavlja da se radi o poremećenim kompenzacijskim mehanizmima na razini hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi koja dovodi do smanjene kvalitete sjemena. Povišene vrijednosti FSH i LH uz snižene vrijednosti inhibina B utječu na smanjen udio spermija normalne morfologije. Ujedno FSH, LH i testosteron utječu na pokretljivost spermija. Testosteron djeluje na Sertolijeve stanice, normalnu proizvodnju sjemena i povećanu pokretljivost spermija, te ujedno daje povratne informacije za sekreciju GnRH i LH što dovodi do smanjene koncentracije i pokretljivosti spermija te smanjenog udjela spermija normalne morfologije.

U opisanom istraživanju višestrukom logističkom regresijom utvrđena je povećana vjerojatnost za nižu koncentraciju i morfologiju spermija kod muškaraca s povišenim vrijednostima FSH, te smanjena vjerojatnost za sniženu koncentraciju spermija i pokretljivosti kod muškaraca s povišenim vrijednostima inhibina B (koncentracija spermija  $<20 \times 10^6/\text{mL}$ ). Daljnjom statističkom analizom došli su do graničnih vrijednosti za navedene hormone. Međutim, sposobnost specifičnih graničnih vrijednosti FSH ( $>10 \text{ IU/L}$ ) i / ili inhibina B ( $<80 \text{ pg/mL}$ ) za predviđanje kvalitete spermija bila je niža nego u prethodnim istraživanjima (124, 126, 129). Koncentracija FSH  $>10 \text{ IU/L}$  imala je pozitivnu prediktivnu vrijednost od 28 % (s osjetljivošću od 0,55 i specifičnošću od 0,79) da će doći do pada koncentracije spermija ispod  $20 \times 10^6/\text{mL}$ . Koncentracija inhibina B manja od  $80 \text{ pg/mL}$  imala je nižu osjetljivost (0,38) od FSH za predviđanje pada koncentracije spermija (specifičnost=0,96, pozitivna prediktivna vrijednost=56%). Ustvrdili su inverznu povezanost FSH i LH s koncentracijom, pokretljivošću i normalnom morfologijom spermija. Inhibin B je imao pozitivnu povezanost s koncentracijom dok je postojala sugestivna pozitivna povezanost testosterona s pokretljivošću spermija i na kraju zaključili da su navedeni hormoni (FSH, LH, inhibin B i testosteron) povezani s parametrima ljudskog sjemena (125).

Analizirajući utjecaj debljine na kvalitetu sjemena ovo istraživanje pokazalo je da nema statistički značajne razlike u parametrima povezanim s debljinom (ITM, omjer opsega struka/bokova, opsega struka, udio masnog tkiva i indeks visceralne masti mjereni metodom

bioimpedancije) između muškaraca s patološkim vrijednostima sjemena u odnosu na muškarce s urednim vrijednostima sjemena, a dobivene vrijednosti nisu utjecale na kvalitetu sjemena.

Dvije opsežne meta-analize koje su istraživale odnos između ITM-a i proizvodnje sjemena pokazale su kontradiktorne rezultate (59, 62).

U meta-analizi koju su proveli MacDonald *i sur.* (59), a uključivala je 31 istraživanje, nije nađena značajna povezanost između parametara sjemena i ITM-a što je u skladu s rezultatima dobivenih u našem istraživanju. Iako je nekoliko od navedenih istraživanja pokazalo statistički značajne odnose, cjelokupno istraživanje nije poduprlo takve zaključke. Zaključeno je da ako takav odnos postoji, nije dovoljno značajan da se može otkriti meta-analizom poprečnih presjeka 6800 muškaraca.

Istraživanje koje su proveli Aggerholm *i sur.* (60) je vjerojatno jedna od najvažnijih istraživanja o odnosu ITM-a i parametara sjemena. Uključivalo je do tada najveću veličinu uzorka (n=1989) i najširu istraživanu populaciju, s muškarcima iz osam europskih zemalja. Muškarci su angažirani iz općeg populacijskog okruženja, a ne iz klinike za plodnost, a uzorak je uključivao značajan udio muškaraca s prekomjernom tjelesnom masom, kao i širok raspon godina. Stoga je taj uzorak ispitivanja vjerojatno bio reprezentativan za ljude u najrazvijenijim zemljama, a glavno ograničenje istraživanja se odnosilo na izračunavanje ITM-a na osnovu podataka o visini i masi dobivenih od pacijenata što je moglo utjecati na pouzdanost podataka. Rezultati tog istraživanja bili su u potpunosti u skladu s gore navedenom meta-analizom kao i s rezultatima dobivenim našim istraživanjem.

U jednom od novijih istraživanja koje su proveli Keskin *i sur* u Turskoj, (61) analizirana je povezanost ITM-a, parametara sjemena i reproduksijskih hormona. Retrospektivno su analizirani podatci muškaraca obrađivanih u Klinici za neplodnost (n=454; 2014-2015. god.) i rezultati su pokazali da povišen ITM ne utječe na kvalitetu sjemena, ali je nađena negativna povezanost ITM-a s testosteronom i prolaktinom. Ovi rezultati zahtijevaju daljnja istraživanja, odnosno velika, nasumična, prospektivna istraživanja koja će dati objašnjenja o utjecaju debljine na plodnost muškaraca.



Nasuprot gore navedenom, druga velika meta-analiza koju su proveli Sermondade *i sur.* (62), uključivala je 21 istraživanje i više od 13 077 muškaraca iz opće populacije, te iz Klinika za neplodnost. Utvrđeno je da je debljina značajan rizični čimbenik koji može dovesti do smanjene koncentracije i potpunog nedostatka spermija. I oni su se oslanjali na ITM koji je bio izmjeren od strane samih ispitanika kod kuće u više od polovice ispitanika što i u ovom slučaju može utjecati na pouzdanost rezultata (66).

Još je nekoliko istraživanja pokazalo značajnu negativnu povezanost ITM i koncentracije spermija (128, 132, 133).

Koliko su rezultati međusobno proturječni može se vidjeti iz drugih istraživanja. Li *i sur.* (134), Chavarro *i sur.* (63), Duits *i sur.* (135), Martini *i sur.* (136), te Eskandar *i sur.* (137) nisu našli negativnu povezanost između ITM-a i koncentracije spermija. Jedan od razloga može se tražiti i u malom udjelu muškaraca (<10 %) u ukupnom uzorku ispitivanih muškaraca, a čiji je ITM >30 kg/m<sup>2</sup> (137).

Unatoč tome što je u našem istraživanju udio muškaraca s ITM >30 kg/m<sup>2</sup> iznosio je 24,2 %, nismo našli negativnu povezanost ITM-a s kvalitetom sjemena.

Chavarro *i sur.* (63) utvrdili su negativnu povezanost između ITM-a, volumena ejakulata i ukupnog broja spermija, ali nisu pronašli statistički značajne razlike između ITM-a i smanjene koncentracije, morfologije ili pokretljivosti spermija. Nadalje, su utvrdili da muškarci s prekomjernom tjelesnom masom imaju nešto veću ukupnu progresivnu pokretljivost spermija u odnosu na muškarce s normalnom tjelesnom masom. To je ujedno predstavljalo svojevrsno otkriće obzirom da su druga dva istraživanja koja su istraživala odnos tjelesne mase ili abdominalne debljine i progresivne pokretljivosti otkrila da se taj parametar smanjuje s povećanjem debljine (5, 138). Međutim, kako je već navedeno nisu pronašli povezanost između ITM i koncentracije spermija, što je najdosljedniji nalaz u većini dosadašnjih istraživanja (2, 128, 132, 138).

Akpinar *i sur.* (5), zaključili su da je osjetljivost ITM-a u procjeni tjelesne masti pojedinca smanjena radi nemogućnosti razlikovanja varijabilnosti u sastavu tijela i distribuciji tjelesne masti (5).

Budući da je ITM još uvijek standardna mjera za klasifikaciju debljine na razini populacije, najčeće korištena u dosadašnjim istraživanjima i još uvijek ostaje najrelevantnija za javno zdravstvo, korištena je i u ovom istraživanju. Obzirom na nemogućnost mjerenja distribucije masti niti određivanja visceralne masti u istraživanje je uključeno i mjerenje opsega struka, omjer opsega struka/bokova, i mjerenje masti bioimpedancijom (139, 140). Budući da nam ITM ne može dati podatke o udjelu masnog tkiva kao niti o raspodjeli masnog tkiva, u istraživanje smo uključili i mjerenje opsega struka koje nudi djelomično rješenje. Smatra se da je abdominalna debljina povezana s većim zdravstvenim problemima i mjerenje opsega struka daje objektivniju sliku u odnosu na debljinu mjerenu ITM-om (141). Dosadašnja istraživanja sugeriraju da mjerenje opsega struka može dati precizniji odgovor o negativnim utjecajima povišene tjelesne mase i debljine na metaboličko, i opće zdravlje pojedinca u odnosu na mjerenje ITM -a ( 33).

Istraživanja provedena u Mađarskoj i Nizozemskoj ispitivala su odnos između opsega struka i parametara sjemena u neplodnih muškaraca (142, 143). Fejes *i sur.* (142) u istraživanju provedenom u Mađarskoj na uzorku od osamdeset i jednog neplodnog muškarca našli su negativnu povezanost opsega bokova i koncentracije spermija, a opsezi struka i bokova imali su negativnu povezanost s pokretljivošću, progresivnom pokretljivošću i brojem spermija. Opseg struka i omjer opsega struka/bokova bili su negativno povezani s volumenom sjemena. Iako su oba antropometrijska mjerenja (opseg struka i bokova) bila u negativnoj korelaciji s gore navedenim karakteristikama sjemena, omjer opsega struka/ bokova nije pokazao statističku značajnost osim s volumenom sjemena.

Hammiche *i sur.* (143), u istraživanju koje su proveli u Nizozemskoj na uzorku od 450 muškaraca obrađivnih u Klinici za bračnu neplodnost, također su našli negativnu korelaciju opsega struka ( $WC \geq 102$  cm) s pokretljivošću i ukupnim brojem spermija, ali i negativnu korelaciju s koncentracijom spermija.

Međutim, nije bilo jasno postoji li sličan odnos kod muškaraca koji nisu neplodni.

U ovom istraživanju u obzir su uzeti i muškarci sa smanjenom kvalitetom sjemena i muškarci s urednom kvalitetom sjemena, ali nije pronađena značajna povezanost između opsega struka i niti jednog parametra vezanog uz kvalitetu sjemena, a jedino je opseg bokova pokazao slabu negativnu korelaciju s vitalnošću spermija.

Eisenberg *i sur.* (66) 2014. godine objavili su "LIFE" studiju, do tada prvu prospektivnu studiju u kojoj su koristili standardizirane protokole za mjerenje veličine i oblika tijela. Od antropometrijskih mjerenja su koristili ITM i opseg struka. Analizirali su dva uzorka sjemena po muškarcu za procjenu antropometrijskih svojstava i kvalitete sjemena. Njihova istraživanja su prva pokazala odnos između opsega struka  $\geq 102$  cm i parametara sjemena u uzorku muškaraca bez do tada poznate neplodnosti i ustvrdili povezanost debljine i kvalitete sjemena. Muškarci s povećanom tjelesnom masom i debeli, te s povećanim opsegom struka imali su manji volumen sjemena, smanjenu koncentraciju, pokretljivost i ukupan broj spermija. U njihovom istraživanju nije bilo razlike u rezultatima između ITM-a i opsega struka. Ujedno su došli do zaključka da fizička aktivnost sama po sebi ne utječe na kvalitetu sjemena i ne mijenja odnos debljine i parametara sjemena.

Lu *i sur.* (75) ispitivali su povezanost ITM-a, opsega struka, omjera opsega struka/bokova s parametrima kvalitete sjemena, te ih ujedno korelirali s dobi. Utvrdili su da je postotak odraslih debelih muškaraca rastao s povećanjem dobi. Slično tome, dob je neznatno negativno povezana i s parametrima sjemena (koncentracijom, ukupnim brojem, progresivnom pokretljivošću spermija i postotkom spermija normalne morfologije). Međutim, stupanj smanjene kvalitete sjemena kod muškaraca reproduktivne dobi (dobna granica muškaraca u istraživanju bila je od 18-55 godina) bila je manje značajna u odnosu na porast stupnja debljine s dobi. Bilo je ujedno zanimljivo da nije došlo do negativne povezanosti između parametara sjemena i debljine, osim što je opseg struka bio pozitivno povezan s pokretljivošću spermija.

U ovom istraživanju nismo našli utjecaj dobi na promatrane parametre, a razloge najvjerojatnije možemo tražiti u boljem odabiru muškaraca reproduktivne dobi uključenih u studiju s manjim rasponom godina, te nižom srednjom vrijednošću za dob što nam je omogućilo da smanjimo utjecaj dobi na promatrane parametre (dobna granica muškaraca u našoj studiji iznosila je 22-48 godina, srednja vrijednost dobi za ispitivanu skupinu neplodnih muškaraca iznosila je 36,60 a kontrolne skupine muškaraca 34,87).

U ovom istraživanju nismo utvrdili statistički značajni utjecaj ITM-a, opsega struka, omjera opsega struka/bokova, udjela masti niti indeksa visceralne masti na promatrane parametre sjemena osim slabe negativne korelacije vitalnosti spermija s opsegom bokova koja se do sada nije navodila u istraživanjima.

Qin *i sur.* (133) su zaključili da pothranjeni muškarci imaju smanjenu kvalitetu sjemena odnosno smanjenu koncentraciju i ukupan broj spermija, smanjen postotak spermija normalne morfologije u odnosu na muškarce s normalnom i prekomjernom tjelesnom masom, te da prekomjerna tjelesna masa može biti zaštitni čimbenik koji sprečava nisku koncentraciju spermija (OR: 0,25, 95 % CI: 0,08-0,83) i nizak ukupan broj spermija (OR: 0,37, 95 % CI: 0,15-0,87). Ostalo je nerazjašnjeno na koji način povišena tjelesna masa dovodi do navedenih promjena u kvaliteti sjemena. Ujedno je njihovo istraživanje pokazalo da, iako je kvaliteta sjemena smanjena kod pothranjenih muškaraca u usporedbi s muškarcima s normalnim ITM-om, navedena povezanost nije ovisila o reprodukcijским hormonima, te nisu podržane druge hipoteze koje govore o središnjoj ulozi reprodukcijских hormona kao poveznici između ITM-a i kvalitete sjemena. Međutim, potencijalna pristranost u istraživanju nije se mogla isključiti kao i potreba za dodatnim istraživanjima, koja bi razjasnila i potvrdila njihova zapažanja.

Istu tvrdnju u pogledu pothranjenosti muškaraca i smanjene kvalitete sjemena podržali su i Jensen *i sur.* (128) u svom istraživanju. Kako je već ranije navedeno Chavarro *i sur.* (63) ustvrdili su da muškarci s prekomjernom tjelesnom masom imaju malo viši ukupan broj progresivno pokretnih spermija nego muškarci s normalnom tjelesnom masom, ali su to rezultati koje još treba istražiti.

Istraživanje Lu *i sur.* (75) u kombinaciji i s drugim istraživanjima (63, 133) uputilo je na zaključak da kod muškaraca reprodukcijске dobi umjereno povišena tjelesna masa, ali ne i debljina može biti korisna za mušku plodnost. Visceralna debljina (opseg struka veći od 102 cm) povezuje se s većom pokretljivošću spermija što govori u prilog da bi umjereno povišena tjelesna masa mogla poboljšati pokretljivost spermija. Taj fenomen bi se mogao povezati s adekvatnim metabolizmom spermatozoida, ali su potrebna daljnja istraživanja (75).

U ovom istraživanju analizom dobivenih rezultata došli smo i do zaključka da osim već navedene povezanosti povećanja koncentracije FSH sa smanjenom kvalitetom sjemena (koncentracijom, motilitetom, morfologijom i vitalnošću), te vrlo slabe negativne korelacije LH s koncentracijom sjemena debljina nije imala utjecaja na navedene hormone (FSH i LH).

Pozitivnu povezanost, naime, našli smo u ostalim promatranim hormonima (E2, SHBG i testosteronu). Razina estrogena značajno pozitivno korelira s povišenim indeksom visceralne masti i udjelom masnog tkiva mjerene metodom bioimpedancije, tjelesnom masom, ITM,

većim opsegom struka, većim omjerom opsega struka/bokova, te većim indeksom tjelesne antropometrije prema definiranim obrascima bioimpedancije. Zanimljivo je da razine SHBG i testosterona nisu pokazale negativnu korelaciju s opsegom struka, dok su pokazale negativnu korelaciju s ostalim navedenim antropometrijskim parametrima.

Ako promatramo istraživanja drugih istraživača u velikom dijelu se istraživanja poklapaju. U istraživanju koje su proveli Jensen *i sur.* (128), a koje je u skladu s nekoliko prethodnih istraživanja (72, 144, 145), uočeno je značajno smanjenje razine SHBG i testosterona kod muškaraca s ITM  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Posebno su razine SHBG bile jako negativno povezane s ITM. Brojni čimbenici odgovorni su za niske razine SHBG u plazmi, ali postoje brojni dokazi koji govore o inhibitornom učinku inzulina na sintezu SHBG (73, 146). Činjenica da su razine ukupnog testosterona i SHBG smanjene u debelih muškaraca, dovela je do zaključka da je smanjena ukupna razina testosterona i inzulinom inducirano smanjenje SHBG potrebno za održavanje normalne homeostaze slobodnog bioraspoloživog testosterona (147). Međutim, iako su razine slobodnog cirkulirajućeg bioraspoloživog testosterona kod debelih muškaraca održane, moglo bi se pretpostaviti da bi smanjena razina ukupnog testosterona u plazmi ipak mogla rezultirati smanjenom razinom testosterona u testisu što bi moglo utjecati na proizvodnju sjemena (128).

Lu *i sur.* (75) pokazali su da je dob glavni čimbenik koji dovodi do debljine i smanjene razine testosterona u serumu, te da debljina može dovesti do značajnih promjena razine testosterona, SHBG i estradiola. Dobili su iste rezultate o utjecaju ITM-a, opsega struka i omjera opsega struka/bokova na serumske razine estradiola odnosno pozitivnu korelaciju navedenih antropometrijskih mjerenja s koncentracijom estradiola kao i u našem istraživanju. Ujedno su dobili negativnu korelaciju ITM-a, opsega struka i omjera opsega struka/bokova s razinama testosterona i SHBG u serumu. Zanimljivo je da u našem istraživanju opseg struka nije imao utjecaj na razine testosterona i SHBG. Isto tako nisu našli značajnu povezanost ITM, opsega struka i omjera opsega struka/bokova s parametrima sjemena. Odredili su da ITM nije imao učinak na serumsku razinu LH ili FSH. Međutim, iako su razine LH i FSH bile negativno povezane s kvalitetom sjemena (koncentracijom, pokretljivošću i normalnom morfologijom spermija), nisu bile povezane s markerima za debljinu, što je dovelo do zaključka da debljina može utjecati na serumske razine navedenih hormona, ali ne utječe na kvalitetu sjemena (75).

Slične rezultate su objavili i ostali istraživači. Pokazali su da je debljina povezana sa značajnim poremećajem hormonske ravnoteže koja onda može utjecati na reprodukcijski sustav (59, 60, 63).

Navedene hormonalne promjene ne mogu objasniti dobivenu korelaciju debljine i parametara sjemena što navodi na zaključak da vjerojatno i brojni drugi čimbenici osim hormonalnog disbalansa mogu utjecati na kvalitetu sjemena (62, 133).

Sermondade *i sur.* (62) zaključili su da su patofiziološki mehanizmi koji dovode do navedenih promjena kompleksni, a uzroci su multifaktorijalni. Postoje različite hipoteze.

Jedna od hipoteza navodi promjene u HPG osi. Aromatizacija (pretvorba) steroida do estrogena u perifernim tkivima dovodi do hipogonado-hiperestrogenog-hipogonadizma koji je opisan u debelih muškaraca još vrlo davno (148), sa značajnim padom ukupne i slobodne razine testosterona i povećanja E2 koji mogu dovesti do štetnih učinka na spermatogenezu. Štoviše, smanjena je razina SHBG kod debelih muškaraca, koja je uzrokovana povišenim razinama inzulina što naglašava negativnu povratnu spregu povišenih razina E2 (72, 73, 146).

Debljina je također povezana s porastom endorfina što dovodi do niže amplitude impulsa LH i produkcije GnRH (149). Neki autori također sugeriraju da debljina može izravno promijeniti spermatogenezu i funkciju Sertolijevih stanica, što dovodi do značajno nižih vrijednosti inhibina B u usporedbi s smanjenjem FSH (62, 121, 125, 130, 131).

Navodi se i hipoteza po kojoj bi porast skrotalne temperature uzrokovane nakupljanjem masnog tkiva intraabdominalno i skrotalno moglo izazvati poremećaje spermatogeneze (2, 4).

Spermatogeneza je najvećim dijelom ovisna o djelovanju testosterona, i to u obliku slobodnog testosterona i FSH. Iako se testosteron značajno smanjio u debelih muškaraca, slobodni testosteron se smanjio puno manje. Štoviše, podatci su pokazali da markeri povezani s debljinom nisu povezani s FSH. Iako je debljina utjecala na jedan dio reprodukcijских hormona u serumu, lokalne razine reprodukcijских hormona u testisu mogu biti stabilne. Moguće je da spermatogeneza nije u potpunosti kontrolirana hormonskom regulacijom. Umjesto toga, to može biti biološki proces koji potiče minimalan endokrini odgovor i stoga biti neovisan o razinama hormona (59).

Konačno, samo u muškaraca s najvišim razinama debljine ili morbidne debljine, razine reproduktivskih hormona mogu negativno utjecati na muški reproduktivski potencijal (63, 102).

Håkonsen *i sur.* (102) su napravili prvu pilot studiju koja je pokušala objasniti vezu između gubitka tjelesne mase i kvalitete sjemena. Rezultati istraživanja provedenog na 43 muškarca s najvišim razinama debljine (ITM >33 kg/m<sup>2</sup>) su pokazali da je visok ITM povezan sa smanjenom kvalitetom sjemena (niskim vrijednostima ukupnog broja i koncentracije spermija, smanjene pokretljivosti spermija, i smanjenog postotka spermija normalne morfologije). Gubitak tjelesne mase bio je povezan s povećanjem ukupnog broja spermija i volumena sjemena kod muškaraca koji su sudjelovali u 14-tjednom programu mršavljenja. Dodatno, gubitak tjelesne mase bio je povezan s povećanjem razine testosterona, SHBG i AMH, dok gubitak tjelesne mase nije smanjio razinu serumskog estradiola. Njihovi rezultati ukazali su na postojanje uzročne negativne povezanosti između ITM-a i kvalitete sjemena, te da je moguće poboljšati kvalitetu sjemena smanjenjem tjelesne mase. Međutim, nisu mogli isključiti da promjene u načinu života, prehrani ili tjelovježba uzrokuju promatrano poboljšanje kvalitete sjemena, a ne smanjenje tjelesne mase samo po sebi.

Još je jedna prospektivna studija koju su proveli Jaffar i Ashraf (150) u razdoblju od travnja 2012. do svibnja 2015. na uzorku od 105 debelih muškaraca uključenih u 6-tjedni program mršavljenja, (dobili su savjete o načinu vježbanja i odgovarajućoj prehrani) istraživala utjecaj gubitka tjelesne mase na parametre sjemena (volumen ejakulata, koncentracija spermija, i progresivna i ne progresivna pokretljivost spermija). Dob ispitanika se kretala od 25 do 40 godina. Istraživanje je pokazalo da je visoki ITM na početku istraživanja bio povezan sa smanjenom kvalitetom sjemena (smanjen ukupan broj spermija, koncentracija i broj pokretnih spermija). Gubitak tjelesne mase bio je povezan s povećanjem postotka progresivne pokretljivosti spermija. Fizička neaktivnost uz debljinu dovodi i do erektilne disfunkcije, te je gubitak tjelesne mase uz vježbanje doveo do poboljšanja seksualne kvalitete života. Na kraju su došli do zaključka da postoji kauzalno inverzna povezanost između ITM-a i kvalitete sjemena, te da je moguće mršavljenjem poboljšati kvalitetu sjemena i na taj način poboljšati plodnost.

U istraživanju Hammounda *i sur.* (151) utvrđeno je da niža razina slobodnog testosterona smanjuje seksualnu kvalitetu života kod muškaraca s povišenim ITM-om. Nakon gubitka tjelesne mase kirurškim putem, došlo je do smanjenja razine estradiola, povećanja ukupnog i

slobodnog testosterona, te poboljšanja seksualne kvalitete života. Gubitak tjelesne mase kirurškim putem imao je povoljan učinak na razine serumskog testosterona i parametre sjemena kod bolesnika s prethodno potvrđenom azoospermijom i oligospermijom (152).

Postoje istraživanja koja pokazuju da postupak želučanog premoštenja i drastičan gubitak tjelesne mase može dovesti do sekundarne neplodnosti i potpune azospermije, te potpunog zaustavljanja spermatogeneze. Jedno od istraživanja je provedeno na 6 muškaraca koji su nakon zahvata izgubili između 60 i 80 kg (153). Sermondade *i sur.* (105) su također izvijestili o ozbiljnom pogoršanju kvalitete sjemena nakon smanjenja želuca operativnim putem. Nagli gubitak tjelesne mase može se uspoređivati s relativnim statusom pothranjenosti, što može poremetiti normalnu pulsatilnu sekreciju hormona koji oslobađaju gonadotropine i na taj način dovesti do reproduktivnih poremećaja (154). Jedna od poznatih komplikacija nakon kirurških zahvata na želucu koji se rade u svrhu redukcije tjelesne mase mogu dovesti do malapsorpcije hranjivih stvari (željeza, kalcija i vitamina B1, B12 i brojnih drugih esencijalnih tvari) čiji nedostatak može dovesti do poremećaja normalne proizvodnje sjemena (155).

Reis *i sur.* (156) zabilježili su da masivni gubitak tjelesne mase izazvan kirurškim zahvatom u 20 morbidno debelih muškaraca nije imao utjecaja na kvalitetu sjemena, dok je gubitak tjelesne mase poboljšao kvalitetu spolne funkcije, ukupnog testosterona i FSH.

Jedna od mogućih obrazloženja za navedene razlike u citiranim istraživanjima je i nemogućnost preciznog određivanja ukupne i visceralne masti. Zna se da muškarci s visokim ITM-om nisu nužno i debeli, već mogu imati veliku mišićnu masu koja neće biti povezana sa smanjenom kvalitetom sjemena. To je razlog zašto smo u ovo istraživanje uključili i određivanje sastava tijela metodom bioimpedancije. Uspoređivali smo udio masnog tkiva, indeks visceralne masti i tjelesnu antropometriju prema definiranim obrascima bioimpedancije, s parametrima sjemena i razinama reproduktivnih hormona.

Prema rezultatima našeg istraživanja što je veći udio masnog tkiva, te viši indeks visceralne masti viša je razina E2, uz niže razine testosterona. Razine SHBG negativno koreliraju s udjelom masnog tkiva, dok te razine nisu pokazale korelaciju s indeksom visceralne masti. Udio masnog tkiva, indeks visceralne masti i tjelesna antropometrija prema definiranim obrascima bioimpedancije nije imala utjecaja na razine FSH i LH.



Promatrani parametri mjereni metodom bioimpedancije nisu pokazali korelaciju s parametrima sjemena.

Ehala-Aleksejev i Punab (157) istraživali su odnose osnovnih parametara sjemena i reproduksijskih hormona s različitim surogatnim mjerama debljine: ITM-om, postotkom tjelesne masti, opsegom struka i omjerom opsega struka/visine (eng. *waist-to-height ratio*, WHtR). Provedena je standardna analiza sjemena i mjerene su razine reproduksijskih hormona u 260 muškaraca u Sveučilišnim bolnicama u Estoniji. Istraživanje je pokazalo da su svi markeri debljine negativno povezani sa SHBG i razinama ukupnog testosterona. Našli su i negativnu korelaciju postotka tjelesne masti, opsega struka i omjera opsega struka/visine s ukupnim brojem spermija. Ujedno je postotak tjelesne masti bio negativno povezan s volumenom sjemena. Ove zapažene promjene postale su značajne kod postotka tjelesne masti  $\geq 23,4$  %, opsega struka  $> 98$  cm i omjer opsega struka/visina  $> 0,54$ . ITM nije bio povezan s parametrima sjemena. Na kraju su zaključili da visceralna mast utječe na kvalitetu sjemena i potvrđuju već ranije navode da se značajno mijenjaju razine spolnih hormona u ovisnosti o centralnoj debljini.

U ovom istraživanju smo korelirali i različita antropometrijska mjerenja vezana za količinu masnog tkiva (Indeks visceralne masti  $> 12$ , opseg struka  $\geq 94$  cm,  $\geq 102$  cm, omjer opsega struka/bokova  $\geq 0,9$ ) obzirom na ispitivanu i kontrolnu skupinu sudionika te ih uspoređivali s hormonskim statusom i promatranim parametrima sjemena. Rezultati su pokazali da opseg struka i omjer opsega struka/bokova značajno pozitivno koreliraju s E2, a negativno s SHBG i testosteronom. Indeks visceralne masti podijeljen u navedene kategorije značajno negativno korelira s razinom testosterona, dok nije bilo korelacije s ostalim navedenim reproduksijskim hormonima. I nadalje nije bilo statistički značajne korelacije s kvalitetom sjemena.

Od svih promatranih parametara u predikciji patološkog nalaza spermiograma jedino se izdvajaju vrijednosti FSH i E2; porasti koncentracije FSH i E2 povećavaju vjerojatnost da će netko imati patološki nalaz spermiograma. ROC analizom definirana granična vrijednost (eng. *CUT off*) FSH u predikciji patološkog spermiograma iznosi  $\geq 3,55$  IU/L s osjetljivošću od 61 % i specifičnošću od 67 %. Iako su razine osjetljivosti i specifičnosti bile relativno niske one su bile statistički značajne te ovaj podatak upućuje na mjeru primjenjivu u kliničkoj praksi; koncentracije FSH  $\geq 3,55$  IU/L mogle bi poslužiti kao indikator slabe kvalitete sjemena te potrebe za analizom iste. Koncentracija E2 u ROC analizi nije bila značajan prediktor.

Usprkos brojnim istraživanjima i nadalje nije sasvim razumljivo u kojoj mjeri hormonalne promjene i debljina utječu na čovjekov reproduksijski potencijal. Hammound *i sur.* (151) ističu povezanost hormonalnih promjena i seksualne kvalitete života neovisnih o tjelesnoj masi. Budući da je taj odnos u brojnim istraživanjima zbunjujući ne treba isključiti ni psihološke ni psihosocijalne razloge, kako bi se utvrdili uzroci i posljedice.

Potrebno je provesti daljnja longitudinalna i randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi se procijenilo da li se normalizacijom tjelesne mase kroz promjenu stila života (promjene u prehrani, povećanju fizičke aktivnosti) te uz dobru psihološku podršku mogu poboljšati hormonski status, parametri sjemena, te stoga i muška plodnost.

Ujedno su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo koji su reproduksijski hormoni ili parametri povezani s debljinom koji pokazuju najjasnije odnose između debljine, karakteristika sjemena i razine spolnih hormona (157).

Uspoređujući dobivene vrijednosti u ovom istraživanju nisu pronađene statistički značajne razliku u promatranim antropometrijskim parametrima između ispitivane i kontrolne skupine što govori da su antropometrijske skupine bile vrlo ujednačene. To je vidljivo i u antropometrijskoj kategorizaciji prema definiranim obrascima bioimpedancije, kao i kategorizaciji prema indeksu tjelesne masti koje imaju gotovo identičnu raspodjelu među promatranim skupinama. Ujedno nije bilo značajnih razlika obzirom na način mjerenja visceralne masti: kategorizirani indeks visceralne masti, opseg struka i omjer opsega struka/bokova između ispitivane i kontrolne skupine ispitanika.

Imajući u vidu da nismo našli statistički značajnu razliku niti jednom navedenom tehnikom mjerenja nameće se zaključak da je mjerenje ITM-a za široku populaciju i za kliničku praksu i dalje dovoljno relevantan pokazatelj, ili da smo imali mali uzorak debelih muškaraca, koji nije bio dovoljan da pokaže važnost uporabe navedenih tehnika mjerenja u svakodnevnom kliničkom radu u odnosu na mjerenje ITM-a. Razlog se može najvjerojatnije pronaći u odabranoj skupini muškaraca sa smanjenom kvalitetom sjemena koji su poslani u naš tercijarni centar, već obrađivanih u primarnim centrima i da uzorak ispitivanih muškaraca nije u potpunosti relevantan za opću populaciju, kod kojih se sa sigurnošću ne mogu isključiti i ostali nepoznati patološki čimbenici koji mogu utjecati na kvalitetu sjemena, a koje nismo mogli

isključiti u ovom istraživanju te na taj način nismo uspjeli izdvojiti debljinu kao izolirani faktor rizika.

Posljednjih godina postalo je očito da je debljina povezana s padom reprodukcije funkcije kod muškaraca. Učinak debljine na neplodnost muškaraca je najvjerojatnije multifaktorijalan i može se pripisati poremećajima na razini HPG osi, hormonalnoj neravnoteži uz utjecaj okolišnih i genetskih čimbenika. Nadalje, debljina dovodi i do ozbiljnih kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja koji su opasni za zdravlje sami po sebi, a ujedno mogu imati negativan utjecaj na plodnost kod muškaraca. Stoga su potrebne preporuke muškarcima s prekomjernom tjelesnom masom i debelim o načinu prehrane i načinu tjelesne aktivnosti s ciljem održavanja odgovarajuće tjelesne mase unutar normalnih raspona, čime bi se poboljšalo njihovo zdravlje i došlo do potencijalno bolje perspektive za stvaranje potomstva bilo prirodnim putem ili uz pomoć postupaka pomoćne oplodnje. Eventualne kirurške zahvate koji dovode do smanjenja tjelesne mase trebalo bi rezervirati za morbidno debele muškarce koji imaju brojne komplikacije opasne po život a koje zahtijevaju hitne intervencije (59, 80).

Daljnja istraživanja trebala bi uključivati veći broj uzoraka kako bi se dobio odgovor na pitanje postoji li povezanost između debljine i kvalitete sjemena. Uz sve veći broj neplodnih muškaraca i sve veću obradu u klinikama za plodnost širom svijeta, trebalo bi biti moguće provesti istraživanja s dovoljno velikim brojem muškaraca, longitudinalnim studijama i kliničkim ispitivanjima, koja bi uključila i gubitak tjelesne mase što bi pomoglo u rasvjetljavanju utjecaja debljine na promatrane parametre sjemena.

U pogledu reprodukcije hormona, daljnja populacijska istraživanja s inhibinom B, LH i FSH, uz korekciju referentnih intervala čine se neophodnim, a analiza muških reprodukcije hormona u kliničkoj praksi omogućila bi nam izdvajanje pacijenata s potencijalno smanjenom kvalitetom sjemena, te dala mogućnost dijagnoze endokrinoloških nedostataka i eventualnog predviđanja vjerojatnosti dobivanja korisnih uzoraka spermija za tehnike pomoćne oplodnje.

Dodatno treba razmotriti mogućnost analize serumskih razina spolnih hormona kao surogat za kvalitetu sjemena u epidemiološkim studijama u kojima je skupljanje sjemena teško zbog logističkih i/ili volonterskih stopa ograničenja (135).

Iako je analiza sjemena prema preporukama WHO iz 2010. zlatni standard u ocjeni muške plodnosti, ostaje moguće da su prekomjerna tjelesna masa i debljina povezani s muškom subfertilnošću putem mehanizama koji se ne mogu dokazati standardnom analizom parametara sjemena. Novija istraživanja o utjecaju debljine na genetske promjene spermija pokazala su statistički značajnu pozitivnu korelaciju između ITM i genetskih promjena spermija, a ujedno je i oksidacijski stres predložen kao kritični faktor koji povezuje debljinu sa smanjenom reprodukcijom kod muškaraca. Stoga je potrebno u nadolazećim istraživanjima razmotriti i analizu oksidacijskog stresa i genetičku analizu sjemena (53, 89).

Postoje značajni dokazi da muška debljina ima negativne utjecaje na reprodukciju zdravlje muškaraca. Debljina je, kako sam više puta istaknula, rastuća epidemija i ozbiljna prijetnja zdravlju. Epidemiološke studije u tijeku upućuju na to da glavni uzrok globalnog problema debljine leži u suvremenom načinu života te nezdravim prehrambenim navikama i smanjenoj ili potpuno odsutnoj tjelesnoj aktivnosti, a genetska i metabolička istraživanja otkrivaju da postoje pojedinci koji su genetski predodređeni za razvoj debljine. Na temelju trenutno utvrđenih prevladavajućih odrednica debljine, preporučuju se različite učinkovite mjere za regulaciju tjelesne mase, prevenciju debljine, uključujući redovitu tjelesnu aktivnost, te unos zdrave hrane, pridržavajući se preporučenih piramida zdrave prehrane (104). Nadalje, iako je pronađena farmakološka terapija za regulaciju debljine, većina najčešće korištenih lijekova je povezana s ozbiljnim štetnim posljedicama po zdravlje, stoga bi njihovu upotrebu trebalo ograničiti, operativne zahvate koji dovode do smanjene tjelesne mase ostaviti samo za najteže oblike morbidne debljine, a sve raspoložive snage trebalo bi usmjeriti na predložene promjene stila života koje uključuju povećanu tjelesnu aktivnost i zdravu prehranu kao korisne strategije u prevenciji i liječenju debljine i povezanih bolesti.

## 7 ZAKLJUČCI

- Prekomjerna tjelesna masa, debljina i visceralna mast mjerene indeksom tjelesne mase, opsegom struka, omjerom opsega struka/bokova, te metodom bioimpedancije povezane su s razinama reproduksijskih hormona (E2, testosteron, SHBG).
- Indeks tjelesne mase, opseg struka, omjer opsega struka/ bokova, udio tjelesne masti i indeks visceralne masti mjerene metodom bioimpedancije pozitivno su korelirali s vrijednostima estradiola, a negativno s razinama testosterona i SHBG.
- Prekomjerna tjelesna masa i debljina mjerene navedenim postupcima nisu utjecale na istraživane parametre sjemena (koncentraciju, pokretljivost, vitalnost, morfologiju) odnosno kvalitetu sjemena, ali postoji statistički značajna negativna korelacija između promatranih parametara sjemena i vrijednosti FSH i LH.
- Od svih promatranih parametara u predviđanju patološkog nalaza spermograma izdvaja se povećanje razine FSH, s graničnom vrijednosti za predikciju patološkog spermograma  $\geq 3,55$  IU/L.
- Usprkos standardnom referentnom intervalu za vrijednost FSH, u kliničkoj praksi trebalo bi uzeti u obzir dobivenu određenu graničnu vrijednosti FSH što bi nam potencijalno omogućilo odvajanje uzoraka sjemena smanjene kvalitete i prilagodbu tehnike pomognute oplodnje.
- Obzirom na dokazanu povezanost debljine i razina reproduksijskih hormona u slijedećim bi istraživanjima dodatne analize sjemena, npr. analiza oksidacijskog stresa i genetska analiza, pridonijeli cjelovitijoj slici utjecaja debljine na spolne hormone i kvalitetu sjemena.
- Muškarci koji ulaze u postupke pomognute oplodnje trebali bi održavati tjelesnu masu unutar normalnih vrijednosti, kako bi se izbjegao mogući nepovoljan utjecaj prekomjerne tjelesne mase i debljine na kvalitetu sjemena.

## 8 SAŽETAK

**Uvod:** Dosadašnja istraživanja o utjecaju prekomjerne tjelesne mase, debljine i visceralne masti na spermogram i hormonski status muškaraca su proturječna.

**Ciljevi:** Istražiti utjecaj povećane tjelesne mase, debljine i visceralne masti na spermogram i hormonski status.

**Materijali i metode:** Istraživanje je uključivalo 127 muškaraca kod kojih je analizirano sjeme; 66 u ispitivanoj skupini s patološkim nalazom sjemena i 61 u kontrolnoj skupini s urednim nalazom spermograma. Uspoređena su različita antropometrijska mjerenja između skupina te njihov utjecaj na parametre sjemena i relevantni hormonski status.

**Rezultati:** U ispitivanoj skupini nalazimo statistički značajno više vrijednosti FSH, LH te više vrijednosti E2 u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, dok te razlike nisu utvrđene za testosteron i SHBG. Značajna je negativna korelacija vrijednosti FSH i LH i kvalitete sjemena. Značajno je viša koncentracija E2, a snižena vrijednost testosterona i SHBG kod muškaraca s povišenim ITM, omjerom opsega struka/bokova, udjelom i indeksom visceralne masti. Nije utvrđen negativan učinak debljine na kvalitetu sjemena. Vrijednosti FSH značajno su inverzno povezane s kvalitetom sjemena u cjelokupnoj populaciji uključenoj u istraživanje.

**Zaključak:** Istraživanje pokazuje da debljina mijenja hormonski status muškaraca bez utjecaja na kvalitetu sjemena. Slijedom dokazane negativne korelacije s kvalitetom sjemena, koncentracija FSH može poslužiti kao indikator patološkog spermograma u kliničkoj praksi, s graničnom vrijednošću  $\geq 3,55$  IU/L.

## 9 SUMMARY

### **Influence of overweight, obesity and visceral fat on spermiogram and hormonal status**

**Sonja Anić Jurica, 2018**

**Introduction:** Research results of overweight, obesity and visceral fat impact on spermiogram and hormonal status in men are contradictory.

**Aim:** To investigate influence of overweight, obesity and visceral fat on spermiogram and hormonal status.

**Materials and methods:** The study included 127 patients with semen analysis conducted; 66 in the group of interest with abnormal semen analysis and 61 in the control group with normal spermiogram results. Different antropometric measurements are compared between the groups and their impact on semen parameters and relevant hormonal status was investigated.

**Results:** Group of interest had statistically significant higher levels of FSH, LH and higher levels of E2 compared to control while levels of total testosterone and SHBG were not significant. There were significant negative correlations of FSH and LH levels and semen quality. Increase of E2 and decreases of testosterone and SHBG in men with larger BMI, waist/hip ratio, visceral fat percentage and rating were significant. There was no negative impact of obesity on semen quality. FSH levels were significantly inversely correlated with semen quality in the whole study population.

**Conclusion:** This study reveals that obesity alters hormonal status in men with no influence on semen quality. In the course of proven negative correlation with semen quality, FSH concentration may serve as an indicator of abnormal spermiogram in clinical practice, with border level  $\geq 3,55$  IU/L.

## 10 LITERATURA

1. Roth J, Qiang X, Marbán SL, Redelt H, Lowell BC. The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obes Res.* 2004;12(2):88S-101S.
2. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod.* 2005;20(1):208–15.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B i sur. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766–81.
4. Cabler S, Agarwal A, Flint M, Du Plessis SS. Obesity: modern man’s fertility nemesis. *Asian J Androl.* 2010;12(4):480-9.
5. Akpınar E, Bashan I, Bozdemir N, Saatci E. Which is the best anthropometric technique to identify obesity: body mass index, waist circumference or waist–hip ratio? *Coll Antropol.* 2007;31:387–93.
6. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol.* 2012;85(1009):1-10.
7. WHO Global Health Observatory (GHO) data. Obesity and overweight. [Internet]. Geneva. World Health Organization;2018. [Reviewed February 2018]. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
8. Oliveiros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):426-33.
9. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii. 1–253.



10. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina: Pretilost i metabolički sindrom. 4.izd. Zagreb:Naklada Ljevak;2008.
11. Koršić M, Fišter K, Ivanković D, Jelčić J. Visceralna debljina. Liječ Vjesn 2011;133:284-7.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23(5):469–80.
13. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. Obes Res.1998;6(Suppl 2):51S–209S.
14. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. Br Med J. 1995;311(6998):158–61.
15. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA i sur. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The Framingham Heart Study. Eur Heart J. 2009;30(7):850-6.
16. Ayvaz G, Çimen AR. Methods for Body Composition Analysis in Adults. The Open Obesity Journal.2011;3:62-69. Electronic publication date 23/5/2011. Doi:10.2174/187682370
17. Gortmaker SL, Swinburn B, Levy D i sur. Changing the future of obesity: science, policy and action. Lancet. 2011;378(9793):838-47.
18. Andrija Stampar School of Public Health, Croatian Public Health Institute, Ministry of Health, Canadian Society for International Health. 2003 Croatian Adult Health Survey: Health Systems Project. Zagreb, Croatian Ministry of Health, Canadian Society for International Health, 2003.
19. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes. 2008;32(9):1431-7.

20. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obes Silver Spring Md.* 2008;16(10):2323–30.
21. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr.* 2015 Aug;54(5):679-89.
22. Musić Milanović S, Ivičević Uhernik A, Fišter K. Health behavior factors associated with obesity in the adult population in Croatia. *Coll Antropol.* 2009;Suppl 33(1):67–73.
23. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N i sur. Population-based prevention of obesity: The need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science) *Circulation.* 2008;118(4):428–64.
24. Kant AK, Graubard BI. Secular trends in patterns of self-reported food consumption of adult Americans: NHANES 1971–1975 to NHANES 1999–2002. *The American journal of clinical nutrition.* 2006;84(5):1215-23.
25. Jackson JE, Doescher MP, Jerant AF, Hart LG. A national study of obesity prevalence and trends by type of rural county. *J Rural Health.* 2005;21:140–8.
26. Drewnowski A. Obesity and the food environment: dietary energy density and diet costs. *Am J Prev Med.* 2004;27:154–62.
27. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* 2005;6:221–34.
28. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI i sur. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937–48.
29. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis.* 2012;2(4):253–63.
30. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: A big Picture. *J Med Econ.* 2015;33(7):673–89.

31. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, i sur. A better index of body adiposity. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2011;19(5):1083-9.
32. Pasco JA, Nicholson GC, Brennan SL, Kotowicz MA. Prevalence of obesity and the relationship between the body mass index and body fat: cross-sectional, population-based data. *PLoS One*. 2012;7(1):e29580.
33. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):379–84.
34. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist: Hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):16–22.
35. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T i sur. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(6):573–85.
36. Wagner DR. Ultrasound as a tool to assess body fat. *J Obes*. 2013;2013:280713.
37. Verney J, Schwartz C, Amiche S, Pereira B, Thivel D. Comparisons of a multi-frequency bioelectrical impedance analysis to the dual-energy X-ray absorptiometry scan in healthy young adults depending on their physical activity level. *J Hum Kinet*. 2015;47:73–80.
38. Kasum M, Anić-Jurica S, Čehić E, Klepac-Pulanić T, Juras J, Žužul K. Influence of male obesity on fertility. *Acta Clin Croat*. 2016;55(2):301-8.
39. Sharma U. Body Mass Index & Waist Hip Ratio. [www.slideshare.net/jamesmacroony/body-mass-index-waist-hip-ratio](http://www.slideshare.net/jamesmacroony/body-mass-index-waist-hip-ratio)
40. Ulbricht L, Neves EB, Ripka WL, Romaneli EF. Comparison between body fat measurements obtained by portable ultrasound and caliper in young adults. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012;2012:1952-5.
41. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, i sur. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity*. 2012;20(6):1313-18.

42. Wingfield HL, Smith-Ryan AE, Woessner MN, Melvin MN, Fultz SN, Graff RM. Body composition assessment in overweight women: Validation of air displacement plethysmography. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34:72-6.
43. Buffa R, Saragat S, Cabras S, Rinaldi AC, Marini E. Accuracy of Specific BIVA for the assessment of body composition in the United States population. *PLoS One*. 2013;8:e58533.
44. Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: A useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab*.2012;60(1):6–16.
45. Lloret C, Ciangura C, Bouillot JL, Coupaye M, Declèves X, Poitou C, Basdevant A, Oppert JM. Validity of leg-to-leg bioelectrical impedance analysis to estimate body fat in obesity. *Obes Surg* 2011;21(7):917–23.
46. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Estimation accuracy of percent total body fat and percent segmental fat measured by single-frequency bioelectrical impedance analysis with 8 electrodes: the effect of difference in adiposity. *J Sports Med Phys Fitness*. 2005;45(1):68–76.
47. Spencer CE, Lingard JM, Bermingham MA. Comparison of a footpad analyser with a tetrapolar model for the determination of percent body fat in young men. *J Sci Med Sport* 2003;6:455–60.
48. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Cicognani A, Gasbarrini G. Measurement of body fat in healthy elderly men: a comparison of methods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54(2):M70–6.
49. Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Ann Nutr Metab*. 2000;44(5):243–48.
50. Enomoto M, Adachi H, Fukami A i sur. A useful tool as a medical checkup in a general population – bioelectrical impedance analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:3.
51. Siddiqui NI, Khan SA, Shoeb M, Bose S. Anthropometric predictors of bio-impedance analysis (BIA) phase angle in healthy adults. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):CC01–CC04.

52. Velazquez-Alva MC, Irigoyen-Camacho ME, Huerta-Huerta R, Delgadillo-Velazquez J. A comparison of dual energy x-ray absorptiometry and two bioelectrical impedance analyzers to measure body fat percentage and fat-free mass index in a group of Mexican young women. *Nutr Hosp.* 2014;29(5):1038–46.
53. Esco MR, Snarr RL, Leatherwood MD i sur. Comparison of total and segmental body composition using DXA and multi-frequency bioimpedance in collegiate female athletes. *J Strength Cond Res.* 2015;29(4):918-25.
54. Wang JG, Zhang Y, Chen HE i sur. Comparison of two bioelectrical impedance analysis devices with dual energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in the estimation of body composition. *J Strength Cond Res.* 2013;27(1):236–43.
55. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl.* 2016;18(3):357–63.
56. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent European J Urol.* 2015;68(1):79–85.
57. Punab M, Poolamets O, Paju P i sur. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1): 18–31.
58. Drobnis EZ, Johnson M. The question of sperm DNA fragmentation testing in the male infertility work-up: A response to Professor Lewis' commentary. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(2):138–9.
59. 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.
60. 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.

61. Keskin MZ, Budak S, Aksoy EE i sur. Investigation of the effect of body mass index (BMI) on semen parameters and male reproductive system hormones, Arch Ital Urol Androl. 2017;89(3):219-21.
62. Sermondade N, Faure C, Fezeu L i sur. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Human Reproduction Update. 2013;19(3):221-31.
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. Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, Vreeburg JT, Weber RF. The advantages of standardized evaluation of male infertility. Int J Androl. 2000;23:340–6.
65. Tüttelmann F, Werny F, Cooper TG, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: Aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. Int J Androl. 2011;34(4):291–8.
66. 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.
67. Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U. Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. Biol Reprod. 2010;82(1):96–104.
68. Palmer NO, Bakos HW, Owens JA, Setchell BP, Lane M. Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;302(7):E768–80.
69. Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. Int J Androl. 2011;34(5Pt1):402–10.
70. Oliveira P, Sousa M, Silva BM, Monteiro MP, Alves MG. Obesity, energy balance and spermatogenesis. Reproduction. 2017;153(6):R173-R185.

71. Ruwanpura SM, McLachlan RI, Meachem SJ. Hormonal regulation of male germ cell development. *J Endocrinol.* 2010;205(2):117–31.
72. Vermeulen A., Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1821-6.
73. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(Suppl 2):64-70
74. Kerr JB, Savage GN, Millar M, Sharpe RM. Response of the seminiferous epithelium of the rat testis to withdrawal of androgen: Evidence for direct effect upon intercellular spaces associated with Sertoli cell junctional complexes. *Cell Tissue Res.* 1993;274(1):153–61.
75. Lu JC, Jing J, Dai JY i sur. Body mass index, waist-to-hip ratio, waist circumference and waist-to-height ratio cannot predict male semen quality: a report of 1231 subfertile Chinese men. *Andrologia.* 2015;47(9):1047–54.
76. Manzoor SM, Sattar A, Hashim R i sur Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012;24(3-4):113–6.
77. Wake DJ, Strand M, Rask E i sur. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol.* 2007;66(3):440–6.
78. Meinhardt U, Mullis PE. The essential role of the aromatase/p450arom. *Semin Reprod Med.* 2002;20(3):277–84.
79. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent Eur J Urol.* 2015;68(1):79-85.
80. 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(3):153–61.
81. Comminos AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2014;20:153-74.

82. Landry D, Cloutier F, Martin LJ. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reprod Biol.* 2013;13(1):1-14.
83. Alves MG, Jesus TT, Sousa M, Goldberg E, Silva BM, Oliveira PF. Male fertility and obesity: Are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):783-91.
84. Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the CNS control of glucose metabolism. *Physiol Rev.* 2011;91(2): 389-411.
85. Kheradmand A, Dezfoulian O, Alirezaei M i sur. Ghrelin modulates testicular germ cells apoptosis and proliferation in adult normal rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;419(2):299-304.
86. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García Cde J i sur. Leptin: a peptide with therapeutic potential in the obese. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:322–7.
87. Dias TR, Martins AD, Reis VP i sur. Glucose transport and metabolism in sertoli cell: relevance for male fertility. *Curr Chem Biol.* 2013;7:282-93.
88. Thomson LK, Zieschang JA, Clark AM. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in sperm has a negative impact on clinical pregnancy rate in intrauterine insemination but not intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2011;96:843–7.
89. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia.* 2011;43(2):121–8.
90. 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.
91. Bialas M, Fiszer D, Rozwadowska N i sur. The role of IL-6, IL-10, TNF-alpha and its receptors TNFR1 and TNFR2 in the local regulatory system of normal and impaired human spermatogenesis. *Am J Reprod Immunol.* 2009;62(1):51–9.
92. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(8):479-93.



93. Mariotti A, Di Carlo L, Orlando G i sur. Scrotal thermoregulatory model and assessment of the impairment of scrotal temperature control in varicocele. *Ann Biomed Eng.* 2011;39:664–3.
94. Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Paternal diet-induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse. *Fertil Steril.* 2011;95(4):1349–53.
95. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1391–400.
96. Fernandez CD, Bellentani FF, Fernandes GS i sur. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:32.
97. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW i sur. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood).* 2009;28(5):w822–31.
98. Wang YC, McPherson K, Marsh T i sur. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet.* 2011;378:815–25.
99. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM i sur. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(2):459–71.
100. Baretić M, Koršić M, Jelčić J. Debljina - patofiziologija, etiologija i liječenje. *Medix.* 2009;83:108-113.
101. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(12):729-36.
102. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS i sur. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health.* 2011;8:24.

103. Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus–pituitary–testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinol.* 2009;200(3):259–71.
104. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423-44.
105. Sermondade N, Massin N, Boitrelle F i sur. Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(2):206–10.
106. Lazaros L, Hatzi E, Markoula S i sur. Dramatic reduction in sperm parameters following bariatric surgery: report of two cases. *Andrologia.* 2012;44(6):428-32.
107. Rafiee B, Morowvat MH, Rahimi-Ghalati N. Comparing the effectiveness of dietary vitamin C and exercise interventions on fertility parameters in normal obese men. *Urol J.* 2016;13(2):p2635-9.
108. Ross C, Morriss A, Khairy M i sur. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:711–23.
109. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod.* 2005;20:1006–12.
110. Cui X, Jing X, Wu X, Yan M. Protective effect of resveratrol on spermatozoa function in male infertility induced by excess weight and obesity *Mol Med Rep.* 2016;14(5):4659–65.
111. Gvozdjáková A, Kucharská J, Dubravický J, Mojto V, Singh RB. Coenzyme Q<sub>10</sub>,  $\alpha$ -tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis Markers.* 2015;2015:827941.
112. Abad C, Amengual M, Gosálvez J, Coward K, Hannaoui N, Benet J, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia.* 2013;45:211–6.

113. Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost: Muška neplodnost. Zagreb:Školska knjiga;2012.
114. Sikka SC, Hellstrom WJ. Current updates on laboratory techniques for the diagnosis of male reproductive failure. *Asian J Androl.* 2016;18(3):392-401.
115. ESHR Monographs, Manual on Basic semen Analysis, Oxford University Press,2002.
116. World Health Organisation. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organisation, 2010.
117. Obrovac S. Analiza promjena u sastavu tijela i pojedinim motoričkim sposobnostima pod utjecajem šest tjednog programa vježbanja. Zagreb:Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet;2015.
118. Kang I.Waist to Hip Ratio Test to Measure Risk of Coronary Artery Disease. <http://www.topsportresources.com/2018/02/waist-to-hip-ratio-test-to-measure-risk-coronary-artery-disease.html>
119. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD i sur. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
120. Tanita Scales: Understanding your Measurements/Tanita. <https://tanita.eu/tanita-academy/understanding-your-measurements/visceral-fat>.
121. Subhan F, Tahir F, Ahmad R, Khan ZD. Oligospermia and its relation with hormonal profile. *J Pak Med Assoc.*1995;45(9):246–7.
122. Fauser BC, Rogers JW, Hop WC i sur. Bioactive and immunoreactive FSH in serum of normal and oligospermic men. *Clin Endocrinol.* 1990;32:433-42.
123. Sharma RS, Mokkapati S, Rajalakshmi M, Kapur MM. Serum and semen levels of immunoreactive prolactin, LH and FSH in normospermic, oligospermic and azospermic men with obstructive infertility prior to and after vasoepididymostomy. *Indian J Exp Biol.* 1992;30(11):1079-83.

124. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH i sur. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4059–63.
125. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl.* 2007; 28(3):397–406.
126. Mahmoud AM, Comhaire FH, Depuydt CE. The clinical and biologic significance of serum inhibins in subfertile men. *Reprod Toxicol.* 1998;12(6):591–9.
127. Mabeck LM, Jensen MS, Toft G, Thulstrup M, Andersson M, Jensen TK, i sur. Fecundability according to male serum inhibin B—a prospective study among first pregnancy planners. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2909–15.
128. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N i sur. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004;82(4):863–70.
129. Uhler ML, Zinaman MJ, Brown CC, Clegg ED. Relationship between sperm characteristics and hormonal parameters in normal couples. *Fertil Steril.* 2003;79(suppl 3):1535–42.
130. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM i sur. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3341–5.
131. Vander A, Sherman J, Luciano D. *Human Physiology: The Mechanisms of Body Function.* 7th ed. Boston, Mass: McGraw-Hill; 1998.
132. 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.
133. 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(6):827-34.

134. Li Y, Lin H, Ma M i sur. Semen quality of 1346 healthy men, results from the Chongqing area of Southwest China, Hum Reprod. 2009;24:459-69.
135. 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.
136. Martini A, Tissera A, Estofán D i sur. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. Fertil Steril. 2010;94(5):1739-43.
137. Eskandar M, Al-Asmari M, Chaduvula SB i sur. Impact of male obesity on semen quality and serum sex hormones. Adv Urol. 2012; 2012.
138. 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.
139. Neovius M, Linne Y, Rossner S. BMI, waist-circumference and waist-hip-ratio as diagnostic tests for fatness in adolescents. Int J Obes. 2005;29(2):163–9.
140. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. Obes Rev. 2001;2(3):141-7.
141. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S i sur. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case–control study. Lancet. 2005;366(9497):1640-9.
142. Fejes I, Koloszar S, Szöllosi J, Závaczki Z, Pál A. Is semen quality affected by male body fat distribution? Andrologia. 2005;37(5):155-9.
143. 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.
144. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen, A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:997–1000.

145. Gyllenborg J, Rasmussen SL, Borch-Johnsen K, Heitmann BL, Skakkebaek NE, Juul A. Cardiovascular risk factors in men: the role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metab Clin Exper.* 2001;50:882–8 .
146. Gascon F, Valle M, Martos R i sur. Sex hormone-binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(1):85-9.
147. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 1):624-9.
148. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH, Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(4):633-8.
149. 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.
150. Jaffar M, Ashraf M. Does weight loss improve fertility with respect to semen parameters results from a large cohort study. *Int J Infertil Fetal Med.* 2017;8(1):12-7.
151. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC i sur . Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1329-32.
152. El Bardisi H, Majzoub A, Arafa M i sur. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(5):606-11.
153. 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(4):997-8.
154. Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH Pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J.* 2009;56(6):729-37.
155. Coupaye M, Puchaux K, Bogard C i sur. Nutritional consequences of adjustable gastric banding and gastric bypass: a 1-year prospective study. *Obes Surg.* 2009;19(1):56-65.

156. Reis LO, Dias FG. Male fertility, obesity, and bariatric surgery. *Reprod Sci.* 2012;19(8):778-85.
157. Ehala-Aleksejev K, Punab M. The different surrogate measures of adiposity in relation to semen quality and serum reproductive hormone levels among Estonian fertile men. *Andrology.* 2015;3(2):225–34.

## 11 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. 03. 1973. godine u Brčkom, Bosna i Hercegovina gdje sam završila osnovnu i srednju školu.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala sam 1999. godine. Nakon pripravničkog staža, koji sam odradila u Klinici za plućne bolesti, Jordanovac, i položenog državnog ispita radila sam u općoj bolnici u Orašju u BiH. Od 2001. do 2006. godine specijalizirala sam pedijatriju u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb. Nakon položenog specijalističkog ispita 2006. godine zaposlila sam se u Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje, Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. Ispit iz uže specijalnosti-neonatologije položila sam 2014. godine.

Uvjete za naziv Primarijus stekla sam 2016. godine.

Završila sam poslijediplomski stručni studij „Klinička pedijatrija“ i poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, te stekla uvjete za prijavu doktorske disertacije.

Stručno sam se usavršavala na domaćim i inozemnim tečajevima i to poglavito iz područja neonatologije i intenzivnog liječenja, a u nekima sam i aktivno sudjelovala. Dosad sam kao autor i koautor, objavila 18 znanstvenih i stručnih radova i 15 priopćenja na stručnim i znanstvenim skupovima u zemlji i inozemstvu.

Izradom doktorskog rada želim dati doprinos boljem razmijevanju utjecaja prekomjerne tjelesne mase, debljine i visceralne masti na reprodukciju zdravlje kod muškaraca.

Član sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog pedijatrijskog te Perinatološkog društva u kojem sam obavljala dužnost tajnice društva od 2013. do 2014.