



Institutionen för Kemi och Biomedicin

Linnéuniversitetet

Examensarbete

Orsaker, symptom och behandling av infertilitet hos män

Doua Khalid
Huvudområde: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Nr: 2014:F4

Orsaker, symtom och behandling av infertilitet hos män

Doua Khalid

Examensarbete i Farmaci 15hp

Farmaceutprogrammet 180hp

Linnéuniversitetet

Kalmar

Handledare

Ann-Christin Koch-Schmidt
Universitetslektor

Institutionen för Kemi och Biomedicin
Linnéuniversitetet
SE-391 82 Kalmar

Examinator

Kjell Edman
Universitetslektor

Institutionen för Kemi och Biomedicin
Linnéuniversitetet
SE-391 82 Kalmar

Sammanfattning

Bakgrund: Varje år lider globalt ca 60-80 miljoner par av infertilitet och cirka hälften av dessa beror på manlig infertilitet, som är ett multifaktoriellt syndrom. Låg eller ingen spermieproduktion står troligen för 50 % av fallen. Orsakerna kan vara genetiska eller förvärvade miljö- eller livsstilsfaktorer. Stor andel diagnostiseras dock med idiopatisk infertilitet. Den ökande prevalensen av *diabetes mellitus* kommer troligen att öka förekomsten av subfertilitet (nedsatt fruktsamhet) eller infertilitet. Förutom hormonbehandling åtgärdas infertiliteten idag genom bl.a. *in vitro* fertilisering (IVF), intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI), intrauterin insemination (IUI), och frysning av spermier. **Syfte:** Syftet med föreliggande arbete var att undersöka bakomliggande orsaker till olika symptom av infertilitet hos män samt effekter av nya behandlingsmetoder. Arbetet skall även ge en bild av hur rökning liksom hur *diabetes mellitus* anses påverka fertiliteten.

Metod: Arbetet bygger på vetenskapliga artiklar, som söktes fram via databasen Medline. Sex kliniska studier, vilka främst fokuserade på effektiviteten av olika behandlingsmetoder vid olika symptom av infertilitet respektive rökningens effekter på spermiekvaliteten, granskades närmare.

Resultat: Granskningen visade att rekombinant follikelstimulerande hormon (rFSH) ökar spermiebildningen hos vissa typer av manlig infertilitet, exempelvis vid hypogonadotropisk hypogonadism, men inte vid idiopatisk infertilitet. Behandling med de antioxidativa vitaminerna C och E förbättrade fertiliteten då diagnosen var fragmenterad DNA hos spermerna, medan den ej hade effekt vid exempelvis asthenozoospermia. Genom att inkubera spermier vid 40 °C före intrauterin insemination (IUI) ökade spermie mobiliteten och medförde en tydligt ökad graviditetsfrekvens jämfört med normalt genomförd IUI. Vidare visade rökare en tydligt sänkt spermie mobilitet och sänkningen var positivt korrelerad till hur länge man rökt men även till sänkt kreatinkinasaktivitet hos spermerna.

Slutsats: Orsakerna till manlig infertilitet är många och en del fortfarande okända, ex. de som ligger bakom diabetikers sub-/infertilitet. Infertiliteten kan bero på avsaknad eller hämmad spermatogenes, för vilken en korrekt glukosmetabolism är avgörande, på försämrad spermie mobilitet för vilken bland annat enzymet kreatinkinas anses viktig eller på fragmenterat DNA hos spermerna. Behandling kan ske med rekombinanta hormoner, ex rFSH, antioxidanter, temperaturrökning av spermier före *in vitro* eller *intrauterin* fertilisering och måste noga anpassas till orsak och symptom. Rökning har starkt negativ effekt på spermiekvaliteten. Orsakerna till infertilitet eller subfertilitet hos manliga diabetiker är ännu ej utredda, men sannolikt beror den rubbade insulinbalansen till defekter i glukosmetabolismen, vilket kan påverka bl.a. spermatogenesen.

SUMMARY

Background: Globally, about 30-40 million couples suffer from male infertility, which is a multifactorial syndrome. Low or no sperm production is probably 50 % of cases. More than half of the cases are idiopathic, others are congenital or acquired. The causes can be genetic or acquired environmental or lifestyle factors. The increased prevalence of *diabetes mellitus* will probably increase the incidence of subfertility (impaired fertility) or infertility. Treatments performed today are *in vitro* fertilization (IVF), intrauterine insemination (IUI), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and the freezing of sperm.

Purpose: The aim of this work was to evaluate the causes of various symptoms of infertility in men and the effects of new treatments. This work also provides an image of how *diabetes mellitus* affect fertility.

Method: This work is based on scientific articles, which were searched for in the Medline database. In total, six different studies which focused on the effectiveness of various treatments at various symptoms of infertility, and on smoking effects on semen quality, were more carefully examined.

Result: The results showed that recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) increases sperm production in certain types of male infertility, such as in hypogonadotropic hypogonadism but not in idiopathic infertility. Treatment with the antioxidant vitamins C and E improved fertility when the diagnosis was fragmented DNA of sperm, while it did not have any effects in asthenozoospermia. By incubating the sperm at 40 °C before intrauterine insemination (IUI), the sperm mobility increased and resulted in increased pregnancy rate compared with normally completed IUI. Further, smoking showed a reduction in sperm mobility and it was positively correlated to how long time the man had smoked and to reduced creatine kinase activity in sperm.

Conclusion: The causes of male infertility are many and some are still unknown, for example how diabetics result in sub-/infertility. Infertility may be due to the absence or inhibition of spermatogenesis, for which a correct glucose metabolism is crucial, impaired sperm mobility for which the enzyme creatine kinase is important or on fragmented DNA in sperm. Treatment can be performed by recombinant hormones like (rFSH), by antioxidants, increased temperature of sperm before *in vitro* or intrauterine fertilization, and must be adapted to the cause and symptoms. Smoking has a strong negative effect on sperm quality. The causes of infertility or subfertility in male diabetics have not been clarified yet, but changes in insulin levels could influence the glucose metabolism, which may affect spermatogenesis.

FÖRORD

Detta examensarbete ingår i Farmaceutprogrammet vid Linnéuniversitetet. Kursen omfattar 15 högskolepoäng och pågick under 10 veckors arbete.

Jag vill tacka min handledare Ann-Christin Koch-Schmidt. Vill även tacka mina andra lärare och vänner för de tre underbara åren.

Tack för allt stöd!

Kalmar 2014

Doua khalid

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

FÖRKORTNINGAR	3
INTRODUKTION	4
Infertilitet	4
Spermien och dess utveckling (spermatogenesis)	5
Testikeln och bitestikeln	6
Testosteron	7
Hormonell reglering av spermatogenesis	7
Befruktningsprocessen	9
Basutredning av eventuella orsaker till infertilitet hos mannen	10
Behandlingsmetoder för att öka befruktningfrekvensen	16
Läkemedelsbehandling för att öka fertiliteten hos infertila män	17
Syfte	18
MATERIAL OCH METODER	18
RESULTAT	19
Studie 1	21
Studie 2	22
Studie 3	24
Studie 4	25
Studie 5	26
Studie 6	29
DISKUSSION	31
SLUTSATS	33
REFERENSER	35

FÖRKORTNINGAR

ACE	Angiotensin converting enzyme
OCH	Kontrollerad ovariell hyperstimulering
E₂	Östradiol
FISH	Fluorescent <i>in situ</i> hybridisering
FSH	Follikelstimulerande hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
hCG	Humant choriogonadotropin
hMG	humant menopausalt gonadotropin
LH	Luteiniserande hormon
NNT	Number needed to treat
IGF-1	Insulinliknande tillväxtfaktor 1
ICSI	Intracytoplasmatisk spermieinjektion
IUI	Intrauterin insemination
IVF	<i>In vivo</i> fertilisering
ZP	<i>Zona pellucida</i>

INTRODUKTION

Infertilitet

Varje år lider globalt ca 60-80 miljoner par av infertilitet, som av Världshälsoorganisationen (WHO) definieras som *försök under en tvåårsperiod utan befruktning* (1). Begreppet subfertilitet är nedsatt fruktsamhet (2).

Att vara infertil kan upplevas som en psykisk kris, förlust, sorg, hot mot ens identitet och även mot relationen till partnern (2).

Manlig infertilitet svarar för ca 50 % av fallen och är ett multifaktoriellt syndrom och kan vara medfött eller förvärvat. Hos cirka 20% av de som söker hjälp för infertilitet hittar man dock ingen bakomliggande orsak och benämns därför idiopatisk infertilitet (1).

Onormal spermieproduktion står troligen för cirka 50 % av manlig infertilitet. Svag eller ingen spermiebildning, spermatogenes, kan bero bland annat på kromosomala eller genetiska defekter, onormal hormonbalans, antikroppar riktade mot egna spermier, bakterieinfektion, näringsbrist eller hög omgivningstemperatur. Även minskad spermierörlighet (spermiemobilitet) eller anatomiska defekter kan ligga bakom nedsatt fertilitet. Om en man genomgår cellgiftbehandling påverkar detta starkt fertiliteten (1, 3). Vidare minskar fertiliteten med åldern även hos mannen (1).

Behandling av infertilitet genom så kallad assisterad befruktning har ökat under de senaste fyrtio åren. Behandlingsmetoder, som utförs idag är *in vitro* fertilisering (IVF), där spermier får befrukta ett ägg *in vitro*. Den första IVF utfördes i Sverige 1981 och idag görs ca 13000, av vilka ca 25% resulterar i en graviditet (4). Vidare utförs intrauterin insemination (IUI), intracytoplasmisk spermieinjektion (ICSI) och frysning av spermier (5).

Symptomen vid manlig infertilitet kan vara

**hypogonadotropisk hypogonadism*, som kännetecknas av lägre nivåer av manliga hormoner, framförallt testosteron,

**oligozoospermi*, som innebär minskad mängd spermier,

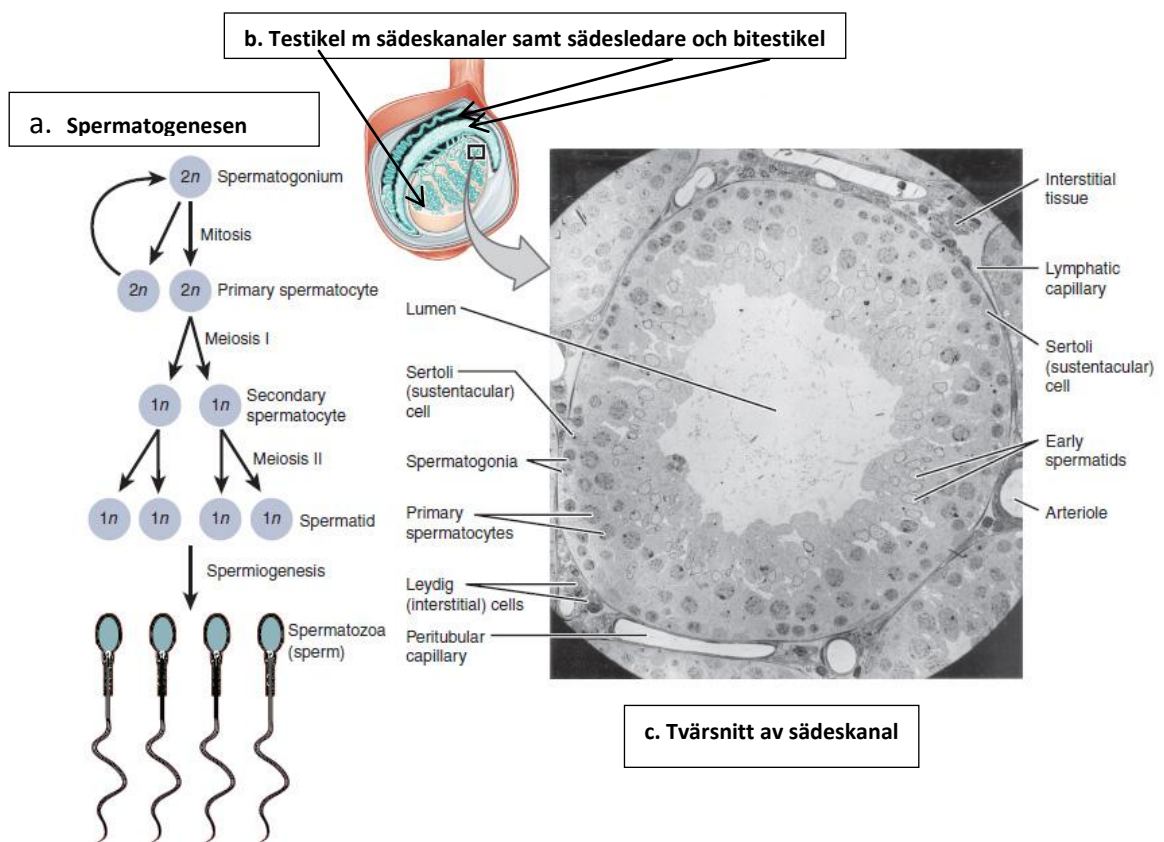
**azoospermi*, som är helt avsacknad av spermier,

**asthenozoospermi*, som vanligen innebär <50% rörliga spermier och

**asthenospermi*, som nedsatt spermierörlighet (2).

Spermien och dess utveckling (spermatogenesisen)

Spermiestämningen, spermatogenesisen, startar vid puberteten, som inträffar i 12-16 årsåldern hos pojkar, och fortgår sedan hela livet men avtar med åldern. Den initieras genom delning av stamcellen, den s.k. spermatogonien, till bildning av en ny stamcell och en primär spermatocyt, figur 1. Den primära spermatocytan genomgår meios I så att två sekundära spermatocytan bildas. Dessa båda sekundära spermatocytan delas i andra meiosfasen till fyra spermatider, som i sin tur utvecklar fyra haploida spermier. Från primär spermatocyt till utveckling av mogna spermier tar det ca 64 dagar.

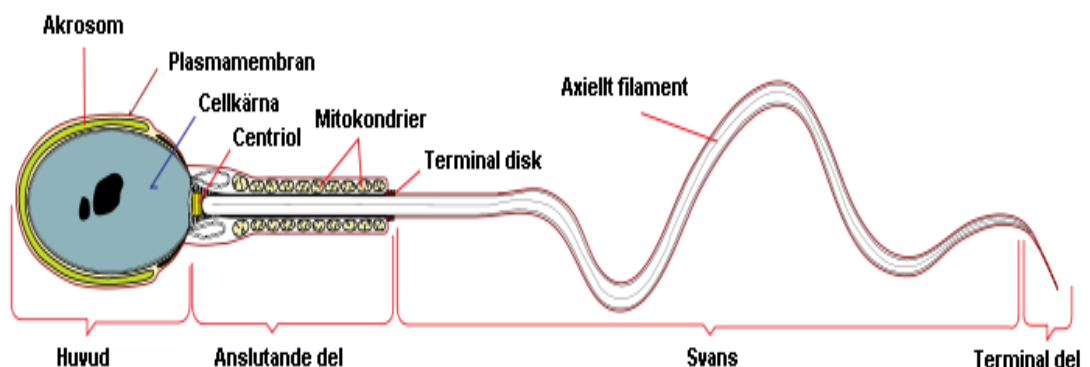


Figur 1. a. Spermatogenesisen med bildning av spermier från ett spermatogonium. b. testikel med bitestikel och c. ett tvärsnitt över en sädeskanal (6).

Spermierna transporteras från sädeskanalerna i testikeln, figur 1, till bitestikeln för lagring. Från bitestikeln förs de via sädesledaren ut till urinröret vid ejakulation (7).

Sexuell fortplantning är när två olika gameter eller könsceller bildas och sammansmälter, varvid en komplett, diploid, arvmassa bildas (2). Könskromosomerna för kvinnan är XX och mannen XY. Könsbestämningen styrs av Y kromosomen via en specifikt gen, som kallas för SRY, och som finns i översta delen av Y kromosomen (7).

Spermien, figur 2, är en specialiserad haploid cell, som under utvecklingen blir av med organeller och cytoplasma. Kvar blir en tätt packad transportör med arvmassa (DNA) och drivs fram med en cilie som rör sig. Denna cilie är fästad vid DNA-paketet och ligger i anslutning till mitokondrier, som är energi(ATP)givare. Akrosomen är den enzyminnehållande mössan, som inneslutar DNA-paketet. I den anslutande delen finns även en centriol, som har sin funktion vid celledelningen efter det att äggcellen befruktats. Varje dag produceras cirka 100-200 miljoner spermier. Vid samlag selekteras de flesta bort i kontakt med livmoderhalssekret, och endast runt tiotals spermier sätter sig till slut runt ägget (2).



Figur 2. En spermie (15).

Testikeln och bitestikeln

Testikeln, figur 1, är den manliga gonaden, där spermier men även hormonet testosteron produceras (2). Testikeln består av två delar, interstitet, där bl.a. hormonet testosteron bildas i de sk Leydigcellerna, och sädeskanaler, *tubuli seminiferi*, där spermiebildningen sker. I direkt anslutning till testikeln återfinns bitestikeln, där spermierna lagras och från vilken sädesledaren utgår (2).

Det är således i sädeskanalerna, figur 1, som spermatogenesisen äger rum (2). De somatiska sertolicellerna står för bildning av tubuliväggarna, och tight-junctions mellan dessa celler medför att dessa sertoliceller bildar en avskild vägg, en barriär,

mellan tubuli och omgivande interstitium. Denna blod-testis-barriär är viktig att inte immunförsvarsceller kommer i kontakt med spermerna, vilka uppfattas som främmande p.g.a. deras haploida genom. Innanför sertolicellerna återfinns spermatogonierna och spermatogenesisen fortlöper in mot sädeskanalsens lumen, varifrån de bildade spermerna transporteras för lagring i bitestikeln. Sertolicellerna metaboliserar glukos till laktat, som utsöndras till och är den viktigaste energikällan för spermatogonierna och därmed spermatogenesisen.

Proliferationen av sertoliceller styrs av hormonella faktorer, vilka har stor betydelse för testikeln storlek. Exempelvis stimulerar follikelstimulerande hormon, FSH och testosteron detta. Antalet sertoliceller ökar också vid brist på tyreoideahormonet, vilket leder till större testikelvolym (2). Utöver nämnda funktioner fagocyterar sertoliceller defekta spermier. Vidare producerar de inhibin, vilket inhiberar frisättning av FSH från hypofysen. Sertolicellerna reglerar spermieutveckling/mognad samt försörjer spermier med näring (7).

Testosteron

Ca 95% av testosteronet produceras i testiklarnas Leydigceller, figur 1, medan resterande 5% produceras i binjuren (2). Produktionen i testikeln främjas av det luteiniserande hormonet, LH, som utsöndras från hypofysens framlob (7). Denna produktion regleras i sin tur av testosteron genom negativ feedbackmekanism med hämningseffekt på hypotalamus och hypofysen och på frisättningen av LH (7).

Testosteron används terapeutiskt då detta leder till en ökning av testiklarnas hormon- och spermieproduktion. Testosteron transporteras alternativt fritt, bundet till albumin och bundet till sexualhormon bindande globulin (SHBG) i blodet. Testosteron binder in till specifika intracellulära androgenreceptorer (2).

Testosteronets olika funktioner i kroppen är att:

- inducera spermatogenesisen
- inhibera LH sekretion
- minska sekretionen av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)
- inducera differentiering av manliga reproduktionsorgan samt bibehålla deras funktion
- upprätthålla sexlusten
- stimulera proteinanabolism och bentillväxt
- inducera manliga sekundära könskaraktistika
- stimulera erythropoietin (EPO) sekretion från njurarna (7).

Hormonell reglering av spermatogenesisen

Testiklarnas testosteronproduktion startar redan under 8:e fosterveckan och främjas av placenta-hormonet humant choriogonadotropin (hCG), som efterliknar

aktiviteten hos LH (2). Testosteronet är väsentligt för den manliga könsutvecklingen under fosterstadiet.

Sekretion av gonadotropinfrisättande hormon, GnRH, från hypotalamus startar sedan gradvis i puberteten och leder till utsöndring av LH och FSH från adenohipofysen. Denna utsöndring av GnRH är pulsatil, vilket innebär att det sker hos män med ett intervall på 120 minuter (2).

Leydigcellerna stimuleras av LH till syntes och sekretion av testosteron. Genom aromatisering med aromatas omvandlar sertoliceller testosteron från leydigceller till östradiol (E_2) (2).

Frisatt FSH främjar sertoliceller att utsöndra inhibin, som är en peptid som också genom feed-back hämmar produktionen och frisättning av FSH från adenohipofysen.

GnRH-frisättningen regleras genom feed-back av testosteron på GnRH receptorer. För låga testosteronhalter kan behandlas med GnRH agonister medan GnRH-antagonister nyttjas exempelvis vid behandling av män med prostatacancer (2).

I en studie av akita möss visades att sertolicellerna i testiklarna även utsöndrar insulin (8). Författarna finner det dock oklart om subfertilitet hos diabetiska möss beror på brist på insulinet ifrån pankreas eller ifrån testikelns sertoliceller eller bådadera. Infertila möss har visat sig ha mindre testikelstorlek och onormalt utseende. Det går inte dock att behandla med exogent insulin för att regenerera testikeln, eftersom plasmainsulinet inte kan passera blod-testikelbarriären. Insulin kan dock påverka och återställa funktionen i hypotalamus-hypofys-gonad-axeln, och normalisera hormonnivåer av LH och testosteron. Studien nämner även att leydigceller innehåller insulinreceptorer, och genom att administrera insulin till leydigceller ökade testosteronbildningen. Insulinet kan påverka leydigcellerna, eftersom dessa ligger utanför blod-testikelbarriären. Troligen har således insulinet en indirekt stimulerande effekt på spermatogenesisen (8).

En annan liknande studie nämner att insulinbrist minskar kaspasberoende apoptotisk signalering i odlade råttornas sertoliceller. Även i denna studie nämns att *diabetes mellitus* associeras med fertilitetsproblem. Då sertolicellerna metaboliserar glukos till laktat, som är viktig för utveckling av könscellerna, kommer insulinbrist att leda till sänkt laktatproduktion och därmed påverka spermatogenesisen och därmed fertiliteten. Insulin främjar även transkription av ett antal gener. Förändringen av kaspasnivån visade sig vara reglerad på gennivå, då man kunde konstatera att minskat proteinuttryck av kaspas-3 var ett resultat av minskad mRNA-syntes p.g.a. insulinbrist (9).

FSH:s och LHs effekter på spermatogenesisen

FSH

FSH, som utsöndras från hypofysens framlob, reglerar både menstruationscykeln hos kvinnor och spermatogenesisen hos män. När detta heterodimera glykoproteinormon binder till sin receptor, FSHR, på sertolicellen aktiveras ett G-protein, varvid en dissociation av dess α - och $\beta\gamma$ enheter sker. α -subenheten aktiverar adenylatcyklas, vilket leder till ökning av cAMP, som resulterar i en produktion och utsöndring av bland annat östradiol, som i sertolicellen bildas från testosteron, och som reglerar spermatogenesisen, androgenbindande protein som binder testosteron, vilket främjar spermatogenesisen, inhibin som reglerar FSH-utsöndringen men även av insulinlik tillväxtfaktor (IGF-1) och transferrin (14).

LH

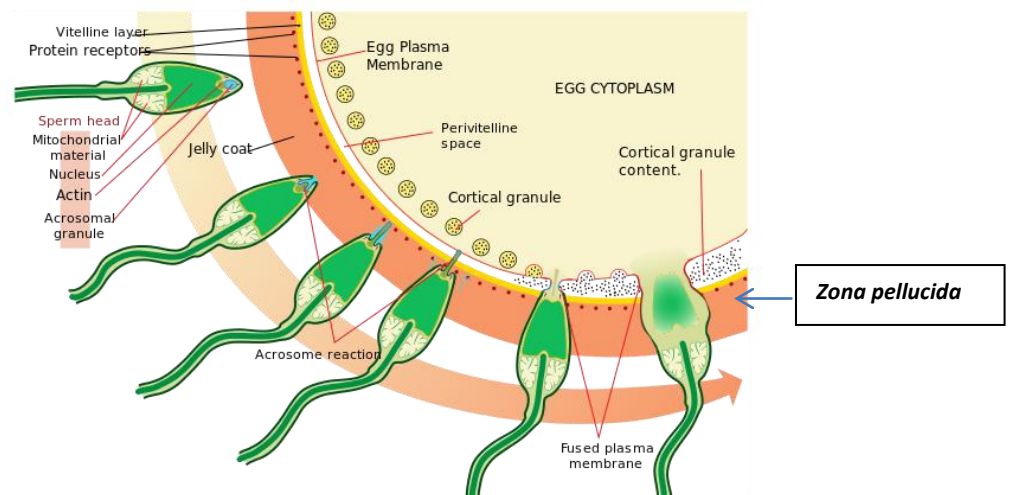
LH utsöndras liksom FSH från adenohipofysen och byggs som denna upp av samma alfa-subenhet, vilket även hCG och thyroidea stimulerande hormon (TSH) gör. Som ovan angivits främjar den testosteronutsöndring från leydigceller och främjar därmed spermatogenesisen,

Intravenös administrering av farmakologiska doser av rekombinant humant follikelstimulerande hormon (rFSH) ökar såväl produktionen av testosteron från leydigceller som frisättning av östradiol från sertoliceller (16). FSH kan användas kliniskt för ägglossningsstimulering hos kvinnor och behandling av hypogonadotropisk hypogonadism hos män. FSH har således en central roll för fertilitetsreglering (14). Hypogonadotropisk hypogonadism uppstår vid överdriven motion, trauma, stress, Kallmanns syndrom, sen pubertet och hyperprolaktinemi. Detta tillstånd kan behandlas initialt med hCG och därefter med rekombinant FSH (22).

Befruktningsprocessen

Ejakulation av spermielösning sker vid sexuell stimulering som leder till orgasm. Spermier och sekret töms via urinröret. Den vätska som töms ut först, innehåller prostatasekret (2).

Runt äggets plasmamembran finns ett kolhydratinnehållande hölje, *zona pellucida* (ZP) figur 3, med specifika receptorer till vilka spermier binder in. Genom inbindningen av spermier till oligosackariden startas den så kallade akrosomreaktionen, då spermien frisätter olika enzymer från vesiklar i akrosomen. Dessa hydrolytiska enzymer börjar bryta ner komponenter i ZP för att kunna penetrera igenom detta skikt. Nästa steg är sammansmältning av äggcellens plasmamembran, oolemmat, med spermies akrosommembran, varefter spermien kan tömma sitt innehåll till äggets cytoplasma. Samtidigt ökar kalciumhalten i äggcellen och dess kortikala granulae utsöndrar enzymer, som förändrar komponenter i ZP. För att förhindra att fler än en spermie binder till ägget bryter de frisatta akrosomala enzymerna ner spermireceptorer så att andra spermier inte kan binda in. Samtidigt sker den s.k. kortikala reaktionen, i vilken de kortikala enzymerna förändrar komponenter i ZP, vilket gör att detta hårdnar och blir ogenomträngligt för andra spermier (2).



Figur 3. Befruktningsprocessen. *Zona pellucida* (jelly coat), är ett kolhydratinnehållande hölje med specifika receptorer till vilka spermier binder in. Denna inbindning startar akrosomreaktionen, då spermien frisätter olika enzymer som bryter ner *Zona pellucida* varefter spermien kan föra in sitt innehåll in i äggcellen (19).

Basutredning av eventuella orsaker till infertilitet hos mannen

Vid mannens utredning genomförs ett antal kliniska analyser (2). Vidare undersöker man mannens testiklar, förekomst av könssjukdom eller annan sjukdom, genetiska defekter, livsstilsfaktorer (droger, rökning) och miljöfaktorer som mannen eventuellt är utsatt för i sitt yrkesliv. Om assisterad befruktning är aktuell undersöks även

förekomst av syfilis men även av virala infektioner som HIV-1 och hepatit B och C (2).

Kliniska undersökningar

Mannen börjar med att lämna ett spermaprov som analyseras. Spermaanalys är viktig för att kunna bedöma mannens fertilitetsgrad. Man undersöker härvid spermiernas volym, koncentration, motilitet och morfologi (2). Den normala volymen sperma vid ejakulation är 1,5-5,0 ml och sperman bör innehålla 20 miljoner spermier/mL (21). Motilitet och morfologi bedöms genom mikroskopi (2).

Vidare utförs blodanalyser och mätning av hormonnivåer av FSH, LH, testosteron (hypogonadism), TSH och prolaktin samt kromosomstudier och genetiska undersökningar (2). Metoder som används vid analys av genetiska undersökningar är bl.a. DNA-sekvensering och fluorescent *in situ* hybridiserings(FISH)-analys av spermier (2).

Anatomiska defekter som orsak till infertilitet

Normal testikelstorlek ligger mellan 12 och 30 ml. Minskad testikelstorlek, kan tyda på Klinefelters syndrom (17). Det är även viktigt att utreda storleken för att utesluta tumörer och varicocele (åderbråck i pungen) (2). Varicocele är den vanligaste orsaken till manlig subfertilitet med symtom som "maskar i pungen" (1). Vidare undersöks om obstruktion av sädesledare föreligger, då detta också kan ligga bakom infertiliteten (1).

Könssjukdom som orsak till infertilitet

Oskyddat samlag ökar risken för klamydia, som är den vanligaste könssjukdomen bland unga, och som kan påverka fertiliteten (4). Klamydia orsakas av bakterien *Chlamydia trachomatis* och behandlas med antibiotika (10). Vid obehandlad klamydia ökar risken hos män att drabbas av inflammation i bitestikel, vilket försämrar fruktsamheten, och cirka 10-15% av alla par drabbas av infertilitet (4). Klamydiainfektionen ingår i den svenska smittskyddslagen och klassificeras som allmänfarlig sjukdom med obligatorisk smittspårning (10).

Diabetes mellitus som orsak till infertilitet

Manliga typ 1-diabetiker uppvisar reproduktiv dysfunktion, nedsatt fertilitet och dålig spermiekvalitet (3). Spermaprov visades ha DNA-skador såväl i kärn-och som

mitokondriellt DNA, vilket antas orsakas av hyperglykemi och oxidativ stress där fria radikaler påverkar spermiers DNA.

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom, där insulinproduktionen i pankreas upphört. Den är den vanligaste diabetestypen bland barn och ungdomar men kan även drabba vuxna. Den behandlas med insulin.

Typ 2-diabetes drabbar vuxna och framför allt äldre personer och karakteriseras med insulinresistens, där glukosupptaget i skelettmuskulaturen minskat medan glukosproduktionen (glukoneogenesen) i levern ökat. Denna typ behandlas med antidiabetika, exempelvis metformintabletter (11).

***Diabetes mellitus*: molekylära mekanismers betydelse på infertilitet**

Den ökande prevalensen av *diabetes mellitus* kommer även att öka förekomsten av subfertilitet eller infertilitet (12). Ändrad glukostransport till sertoliceller kan förändra den manliga reproduktionen. Glukos transporteras passivt över blod-testisbarriären via glukostransportör GLUT 1, 3 och 8, och transporten till sertolicellen är således ej insulinberoende. Dock påverkar insulin sertolicellens liksom övriga cellers glukosmetabolism och främjar sertolicellernas bildning av laktat, vilket som ovan angivits, är en viktig energikälla för utveckling av spermier. Glukos omvandlas i glykolysen till pyruvat, som sedan reduceras till laktat genom laktatdehydrogenas. *Diabetes mellitus* är en kronisk metabolisk sjukdom, som leder till hyperglykemi p.g.a. sänkt glukosupptag i muskulaturen och fettvävnaden och ökad glukoneogenes. Män, som har diabetessjukdomen, har oftast sexuella störningar såsom impotens, erektil dysfunktion och minskad libido. Svängningar av både glukos- och insulinnivåerna leder till metabola förändringar, som kan skada den reproduktiva förmågan hos män med diabetes, då glukosmetabolismen är viktig för såväl testikelcellerna som för spermieproduktionen (12).

Effekter av högt blodtryck och angiotensin convertning enzyme (ACE)-hämmare på fertiliteten

Enligt WHO finns en association mellan infertilitet och metabola syndromet som karakteriseras av blodtryckshöjning, bukfetma, hyperglykemi och insulinresistens. En intressant koppling bakom infertilitet både hos män och kvinnor kan vara högt blodtryck och effekter av angiotensin convertning enzyme (ACE 1-3) (13). ACE-hämmare blockerar RAS-systemet (renin-angiotensin-systemet), och används för behandling av högt blodtryck. Läkemedel som ACE-hämmare har visat sig vara effektiva vid behandling av infertila män med idiopatisk oligospermia. De har positiva effekter på spermiers antal, morfologi och rörlighet troligen genom att öka

produktionen av bradykinin. Den ökade nivån av bradykinin aktiverar sertolicellerna och därmed spermatogenesisen.

Det finns även en stark korrelation mellan DNA-fragmentering i spermier och reaktiva syre radikaler, vilka i sin tur regleras av ACE 1-och 2 (13).

Genetiska defekter bakom infertilitet

Klinefelters syndrom

Den vanligaste genetiska orsaken till infertilitet är Klinefelters syndrom, KS, som är en kromosomavvikelse med ursprung i meiosen, då en disjunktion sker av könskromosomerna. Cirka en på 660 föds med denna kromosomavvikelse som innebär 47XXY. Den är således vanlig men ofta oupptäckt. Denna kromosomavvikelse, som alltså innebär en extra kopia av X-kromosomen, leder oftast till testikelsvikt, hypergonadotropisk hypogonadism och azoospermi (inga spermier i ejakulatet). Dessa män är oftast infertila, men det barnlösa paret kan idag bli hjälpt genom s.k. intracytoplasmatisk spermieinjektion, ICSI, -behandling, dvs genom att en spermie injiceras i ett uttaget ägg.

Chansen är således liten att kunna hitta spermier i ejakulatet hos män med denna sjukdom. Redan som spädbarn minskas testikelvolymen, som kan leda till minskning av antalet sädeskanaler innan puberteten och fertiliteten kan således minska redan vid ung ålder. Den låga testikelvikten leder till låga testosteronnivåer i serum. Detta kan behandlas med testosteron som en substitutionsterapi. Andra alternativa behandlingar till denna sjukdom är administrering av hCG, aromatashämmare eller klomifen (17).

Fallrapport - Klinefelters syndrom

En 24-årig man med diagnosen Klinefelters syndrom var infertil. Hans 22-åriga fru hade en inversion på kromosom 9. De behandlades med hjälp av ICSI metoden. En analys gjordes av aneuploidi i de ejakulerade spermier med hjälp av fluorescent *in situ* hybridisering (FISH) tekniken. Paret fick friska tvillingar. Genom en testikelbiopsi kan spermier erhållas och utföras med hjälp av ICSI behandling under förutsättning att patienten med KS har tillgängliga spermier (18).

Mutationer bakom infertilitet

Kallmanns syndrom drabbar ca 1/10000 män och beror på en genetiska defekter i X-kromosomen. Den leder till utebliven pubertet och hypogonadism orsakad av defekt sekretion av GnRH från hypothalamus alternativt rubbad FSH eller LH utsöndring från adenohypofysen (1).

Man har även kunnat identifiera genetiska faktorer bakom oförklarlig infertilitet i form av oligozoospermi (onormalt låg halt spermier, <5 miljoner/mL) och azospermi hos män (1). Sådana faktorer är mikrodeletion i Y-kromosomen, men även mutationer i spermiernas mitokondrie-DNA kan leda till infertilitet. Punktmutationer och deletioner kan vara mildare och endast försämra spermiernas kvalitet (1). Dessa män kan erbjudas ICSI behandling, men faktum kvarstår att denna kromosomdefekt kommer även fostret att bära (1).

Livsstilsfaktorerers effekt på fertiliteten

Kaloriintag

Både azospermi, d.v.s. avsaknad av spermier i sädesvätskan, och oligozoospermi, d.v.s. lågt spermieantal i kombination vanligen med sänkt motilitet och förändrad spermie morfologi, förekommer bland överviktiga män (13).

Rökning och andra omgivningsfaktorerers effekt på fertiliteten

Rökning och olika kemikalier, som ökar bildning av reaktiva syreradikaler, påverkar spermatogenesisen, vilket kan leda till både subfertilitet och infertilitet (1). Även spermiekvaliteten påverkas negativt av rökning genom att den minskar spermierörligheten, vilket i sin tur leder till minskad fertilitet (32).

Likaså har tungmetaller visat sig ge toxiska effekter på spermieproduktionen (21).

Exponering av vissa miljögifter kan förändra hormonbildningen, vilket påverkar spermatogenesisen och spermiefunktionen, och kan ligga bakom idiopatisk, d.v.s. oförklarlig, infertilitet (1).

En annan miljöfaktor är temperaturen. Män, som i sitt yrke är utsatta för värmeexponering, löper högre risk att bli infertila (1).

Kostfaktorers effekt på fertiliteten

En rad olika näringsämnen såsom karnitin, arginin, zink, selen och vitamin B₁₂, har visat sig kunna förbättra spermierörligheten. Även antioxidanterna vitamin C och E, glutation och coenzym Q10, har en positiv betydelse vid behandling av manlig infertilitet (21).

Karnitin, som deltar i fettsyrametabolismen, fyller en viktig funktion i bitestikeln genom att där främja nedbrytning av fettsyror som är viktiga energisubstrat för spermier, vilket förbättrar spermierörligheten.

Aminosyran arginin är en viktig för spermiers utveckling men kan i höga halter försämra spermiers motilitet genom alltför hög NO-produktion.

Zink, ett spårämne som är viktig för den manliga reproduktion, och är ett viktigt behandlingsalternativ vid manlig infertilitet.

Låga nivåer av vitamin C (askorbinsyra), som är en viktig antioxidant, har visat sig öka skadorna i spermiers genetiska material, vilket kan leda till infertilitet. Ökad koncentration av askorbinsyra i sädesvätskan har en positiv effekt på spermiers morfologi.

Vitamin B₁₂ liksom folsyra är viktiga i den cellulära replikationen då de främjar bildning av nukleotiderna för syntes av RNA och DNA (21).

Vitamin E (alfa-tokoferol, som är ett fettlösligt vitamin, har likaså en antioxidativ effekt, och minskar oxidation av fettsyror i cellmembranlipider och minskar därmed skador på känsliga cellmembraner. Vitamin E ger förbättrad spermierörlighet och ökar spermiers förmåga att penetrera ägget (22).

Glutation och selen är viktiga antioxidanter och uppvisar likaså positiva effekter på spermiers rörlighet (21).

Coenzym Q10 ingår i andningskedjan och därmed i cellens ATP-bildning. Denna lipid har också visat sig öka spermiers rörlighet sannolikt p.g.a. förbättrad ATP-bildning (21).

Tillskott av omega-3 fettsyran alfa-linolensyra, som ger upphov till viktiga eikosanoider, har visat sig förbättra spermiers antal, rörlighet och morfologi. Intag av omega-3 fettsyror tros kunna vara en möjlig och billig behandling av män med idiopatisk infertilitet. Omega-3 och 6 kan även upprätthålla cellmembranets optimala flytegenskaper, vilket sannolikt är viktigt för att bibehålla normal spermiefunktion (23).

Negativa effekter av läkemedel på fertiliteten

Vissa mediciner kan försämra erektil funktion, utlösning och libido. Serotonin-återupptagshämmare (SSRI) är preparat som används vid depression och som visat sig påverka den manliga fertiliteten. I och med att SSRI-preparat användningen ökar, kopplas detta till den ökande incidensen av infertiliteten. Förekomsten av DNA-fragmentering i spermier ökar vid användning av SSRI-preparat. Även försämring av utlösning och erektil funktion har påpekats. Läkemedel som kalciumjonantagonister har visat sig sänka spermierörligheten och är dosberoende. Dessa läkemedel kan även försvåra inbindningen av spermien till ägget. Läkemedel som alfa-

receptorblockare har en negativ påverkan på spermiekoncentrationen och rörligheten. Män som har epilepsi, har en större risk att drabbas av hyposexualitet, då de behandlas med läkemedel som kan ge upphov till interaktioner med könshormoner, vilket kan leda till infertilitet. Cytostatika sänker spermatogenesisen och kan leda till oligozoospermi eller azoospermi. Även anabola steroider leder till oligozoospermi eller azoospermi (24).

Behandlingsmetoder för att öka befruktningsfrekvensen

Det finns idag flera behandlingsmetoder som tillämpas för att öka chansen för befruktning. Genom att ange andel inträffade graviditeter kan effektiviteten av behandlingen fastställas (2).

Intrauterin insemination

Intrauterin insemination, IUI, är den enklaste och vanligaste metoden som används för att skapa graviditet hos en kvinna om mannen är infertil. IUI behandling genomförs antingen av sperma från mannen (om denne har funktionella spermier men har defekter i utsöndringen av dem) eller från en donator. Spermier förs in i kvinnans livmoder vid ägglossningen. Koncentrationen av spermier som når äggledaren är ca 10 till 100 gånger större än när paret har samlag. Spermierna prepareras först genom att avskilja de levande ifrån döda samtidigt som bakterier avlägsnas. Vid misslyckad graviditet med IUI kan istället *in vitro* fertilisering, IVF, eller ICSI nyttjas (2).

***In vitro* fertilisering**

In vitro fertilisering, IVF, eller provrörsbefruktning är en fertiliseringsmetod som innebär att ägg, som tagits från kvinnan, befruktas av spermier utanför kvinnans kropp, dvs *in vitro* (2). IVF-behandlingen delas in i 6 olika steg: nedreglering, hormonstimulering, ägguttag, befruktning, odling och återförande av embryo. Sammanfattningsvis behandlas kvinnan med äggstocksstimulerande hormon, och sedan tas ägget ut från äggstocken. Därefter lämnar mannen/spermadonatorn sina spermier, som läggs in i en odlingsskål med näringsvätska tillsammans med äggen. Befruktningsprocessen startas. Sist återförs det befruktade ägget in i livmodern. Ca 60 procent av alla par får barn efter IVF-behandlingen (26).

Intracytoplasmatisk spermieinjektion

Intracytoplasmatisk spermieinjektion, ICSI, sker också *in vitro* och innebär att det en spermie injiceras med en mikronål intill eller in i ett ägg som isolerats från kvinnan.

Vanligtvis väljs ICSI när spermaprovet visat färre än 1 miljon rörliga spermier (2).

En studie undersökte sambandet mellan IVF behandlingar och risken för autism. Denna prospektiva kohortstudie utnyttjade svenska nationella hälsoregister. Studien påpekade att IVF med ICSI behandling associerades med en liten ökning av relativa risker för autistisk sjukdom och utvecklingstörning jämfört med IVF utan ICSI (27).

Vilka metoder nyttjas vid lågt spermieantal eller dålig spermiekvalitet?

I det fall problemet beror på dålig kvalitet i form av lågt spermieantal eller dålig spermimotoilitet nyttjas IVF eller ICSI (2). Lågt antal eller fullständig avsaknad av spermier i provet kan åtgärdas genom att man tar spermier direkt ifrån testiklarna för ICSI (2).

Metoder för långtidslagring av spermier och provrörsbefruktning (IVF)

Genom att frysförvara spermier kan de sparas utan att bli defekta. Detta är en möjlighet för män med en malign sjukdom och som skall strålbehandlas. Spermierna uttas före strålbehandlingen, då denna förstör spermier, och frysförvaras i flytande kväve inför en framtida IVF (2).

Läkemedelsbehandling vid infertilitet hos män

Testosteronterapi

Män med Klinefelters syndrom behandlas med testosteron som en substitutionsterapi (17). Behandlingens främsta mål är att återställa normal sexuell funktion, förebygga benförlust och muskelförtvinning (20). Långtidsbehandling med testosteronderivat visade dock en minskning av antal spermier. Detta förklaras genom testosteronets negativa feedback på hypotalamus, vilket leder till minskad LH-utsöndring från hypofysen och därmed minskad produktion av naturligt testosteron (20).

GnRH-analog

Infertila män med hypogonadotropisk hypogonadism där defekten föreligger i GnRH utsöndringen, som exempelvis vid Kallmans syndrom, ges GnRH agonist (GnRH-A), en syntetisk peptid, som binder till GnRHreceptorn i hypotalamus, vilket leder till frisättning av GnRH och utsöndring av FSH och LH från hypofysen (16). GnRH-analoger kan användas intranasalt och intravenöst, för att bl.a. upprätthålla spermatogenesisen (20). Den genomsnittliga terapin med GnRH-analoger varar i 4

månader (20). Med hjälp av pulserande GnRH-terapi kan det effektivt användas vid gonadotropin-brist, som är orsakad av hypotalamus/hypofys dysfunktion (20).

FSH-terapi

Ligger defekten istället på FSH utsöndringen kan behandling med rekombinant FSH (rFSH) göras för att stimulera spermatogenesisen (16). Intravenös administrering av rekombinant FSH (rFSH) ökar produktionen av testosteron från Leydigcellerna vid bl.a. hypogonadotropisk hypogonadism, som kan uppstå vid överdriven motion, trauma, stress, Kallmanns syndrom, sen pubertet och hyperprolaktinemi. Här behandlas vanligen först med hCG (humant chorigonadotropin) och därefter med rFSH (16).

Alternativa behandlingar är administration av rhCG, aromatashämmare eller klomifen (17). Klomifen är en icke-steroid substans som stimulerar hypofysen att producera gonadotropiner LH och FSH (28).

Syfte

Syftet med föreliggande arbete var att med utgångspunkt i troliga bakomliggande orsaker, bland annat störd hormonbalans och rökning, utvärdera nya medel och metoder för behandling av infertilitet hos män. Arbetet syftade även till att ge en bild av hur *diabetes mellitus* anses kunna påverka fertiliteten.

MATERIAL OCH METODER

Eftersom detta arbete är en litteraturstudie har ett antal kliniska, vetenskapliga artiklar granskats. Artiklarna söktes på den medicinska databasen PubMed och sökordskombinationerna som användes vid sökningen var infertility, men, treatment, causes respektive FSH, sertoli cells, smoke, diabetes. Av de flera tusen artiklar som primärt erhöles, gjordes begränsning av artiklarna till att vara max 15 år gamla och till att vara kliniska studier. Av dessa valdes till slut sex kliniska artiklar ut för närmare granskning, tabell I.

Tabell 1. Syftet i de sex artiklar som valts ut för att besvara examensarbetets syften.

<p>Studie 1. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital.</p>	<p>Syfte: Studiens syfte var att undersöka behandlingseffekten av rekombinant humant follikelstimulerande hormon (rhFSH) för olika typer av manlig infertilitet</p> <p>Studiedesign: Denna prospektiva studie inkluderade 61 infertila män, som fick rhFSH behandling med dosen 100-150 IE (internationella enheter), 2-3 gånger i veckan. Männen delades in i 4 olika grupper efter symptombild</p>
<p>Studie 2. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study</p>	<p>Syfte: Studiens syfte var att undersöka om högdos peroral behandling av vitamin C och E kan förbättra spermiefunktionen hos infertila män. Förväntningar av undersökningen var om spermierörligheten kunde förbättras med 20 %.</p> <p>Studiedesign: Studien var dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad, som inkluderade 31 manliga patienter.</p>
<p>Studie 3. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment</p>	<p>Syfte: Studiens syfte att undersöka om den ökade förekomsten av DNA-fragmentering i spermerna kan minskas med antioxidanter (vitamin C och E) som oralbehandling.</p> <p>Studiedesign: Denna studie var prospektiv, randomiserad och placebokontrollerad. De 64 män som genomgick i denna studie, hade oförklarad DNA-fragmenteringsstatus hos $\geq 15\%$ av spermerna.</p>
<p>Studie 4. The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity: as an ATP buffering system in sperm</p>	<p>Syfte: Studiens syfte var att undersöka effekterna av cigarettökning på mäns spermieaktivitet, specifikt gällande enzymet kreatinkinas (CK).</p> <p>Studiedesign: Denna studie var en fall-kontroll studie och omfattade 147 iranska män från vilka man samlade in sperma efter att de fått uppge ålder, yrke, rökvanor, intag av alkohol, läkemedel och droger.</p>

Av dessa var 64 rökare (20-39 år), och 83 var icke rökare (17-41 år).

Studie 5. Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility

Syfte: Studiens syfte var att jämföra effekten av enkel kontra dubbel intrauterin insemination (IUI) hos patienter med lätt, måttlig manlig faktor och/eller idiopatisk infertilitet med genomgång av kontrollerad ovariell hyperstimulering (COH).

Studiedesign: Denna studie var en prospektiv randomiserad studie. Totalt inkluderades 1270 manliga patienter. Av dessa hade 776 mild eller måttlig manlig infertilitet och 494 idiopatisk infertilitet.

Studie 6. Effect of heat-induced hypermotility on pregnancy rate in intrauterine insemination for male factor infertility associated with asthenospermia: a prospective, randomized, controlled study

Syfte: Studiens syfte var att utvärdera effekterna av mild inducerad värme, för att höja spermernas rörlighetskapacitet med intrauterin insemination (IUI) för behandling av manlig infertilitet, specifikt med asthenospermia (nedsatt spermierörlighet).

Studiedesign: Denna studie var en prospektiv randomiserad kontrollerad studie. Genomförandet av studien inträffade mellan 2002 och 2007 och inkluderade 197 par.

RESULTAT

Studie 1

The Efficacy of Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone in the Treatment of Various Types of Male-Factor Infertility at a Single University Hospital av Efesol *et al.* (29).

Syfte

Studiens syfte var att undersöka behandlingseffekten av rekombinant humant follikelstimulerande hormon (rhFSH) vid olika typer av manlig infertilitet.

Material och metoder

Denna prospektiva studie inkluderade 61 infertila män, som fick rhFSH behandling med dosen 100-150 IE (internationella enheter), 2-3 gånger i veckan. Männen delades in i 4 olika grupper efter symptombild:

1. Hypogonadotropisk hypogonadism, n=21
2. Isolerad FSH-brist, n=13
3. Idiopatisk oligozoospermi, n=16
4. Mognadshämning av testikelbiopsi, n=11

Männen med hypogonadotropisk hypogonadism behandlades dock först med humant koriongonadotropin hormon (hCG), 1500 IE 2-3 gånger i veckan under 3 månader och först efter denna behandling adderades rhFSH behandlingen.

En jämförelse för samtliga deltagare gjordes före och efter behandling med rhFSH av:

- * totala antalet rörliga spermier i form av TMSC (total motile sperm count)
- * serum FSH nivå
- * testikelvolymen

Alla män genomgick såväl en fysisk undersökning samt mätning av serumhormonnivåer och spermaanalys. Blodprov togs tidigt på morgonen för hormonell utvärdering av plasma FSH, LH, prolaktin och testosteron. Spermaprover togs efter 2-4 dagars sexuell abstinens och analyserades inom 1 timme från ejakulation, varvid TMSC bestämdes, dvs. ejakulationsvolym x spermiekoncentration x motil spermiefraktion. Normal spermiekoncentration ligger runt >20 miljoner/ml, och spermierörligheten på >50 %.

Resultat

Behandlingen visade inga biverkningar hos någon i de olika grupperna. Medelåldern var $23,19 \pm 7,79$ år i hypogonadotropisk hypogonadism gruppen, $30,23 \pm 7,01$ år i den isolerade FSH-brist gruppen, $31,43 \pm 7,01$ år i idiopatisk oligozoospermigruppen och $31,09 \pm 4,52$ år i mognadshämningssgruppen. Den genomsnittliga behandlingstiden var $13,66 \pm 4,77$ månader i hypogonadotropisk hypogonadismgruppen, $12,11 \pm 4,7$ månader i isolerad FSH-bristgruppen, $9,56 \pm 3,22$ månader i idiopatisk oligozoospermigruppen och $7,45 \pm 4,5$ månader i mognadshämningssgruppen. FSH-nivån ökade i alla grupper, $P=0,001$ för hypogonadotropisk hypogonadism gruppen, $P=0,004$ för isolerad FSH-brist gruppen, $P=0,001$ för idiopatisk oligozoospermigruppen och $P=0,004$ för mognadshämningssgruppen. LH-nivån förändrades inte särskilt i isolerad FSH-brist gruppen, där $P=0,744$, vilket visar ingen signifikant skillnad. Även serum testosteronnivåerna visade ingen signifikant skillnad ($P=0,582$). Den genomsnittliga testikelvolymen var förhöjd i hypogonadotropisk hypogonadism gruppen ($P=0,001$), men ingen förändring sågs i idiopatisk oligozoospermigruppen ($P=0,544$). Det totala antalet rörliga spermier, mätt som TMSC, ökade i hypogonadotropisk hypogonadismgruppen från 0 till $4,77 \pm 1,3$ miljoner) med en signifikant skillnad på $P=0,002$. Femton (71,4%) av de 21 patienterna i hypogonadotropisk hypogonadismgruppen som också uppvisade azoospermi, d.v.s. avsaknad av spermier i sädesvätskan, visade en viss genomsnittlig ökning av det totala antalet rörliga spermier med $6,67 \pm 1,57$ miljoner. Efter 7 månaders behandling dök spermier upp i ejakulatet. Det totala antalet rörliga spermier i den isolerade FSH-bristgruppen ökade signifikant ($P=0,003$) efter behandlingen. Däremot erhöles ingen signifikant ökning ($P=0,095$) i idiopatisk oligozoospermigruppen, och inte heller i mognadshämningssgruppen ($P=0,323$). Endast två män (18,1 %) i mognadshämningssgruppen hade spermier i ejakulatet efter avslutad behandling.

Behandling med rhFSH har således visat sig vara effektivt och tolererades väl. FSH stimulerade spermatogenesisen hos infertila män med hypogonadotropisk hypogonadism och isolerad FSH-brist. Denna typ av behandling stärker även ICSI metoden.

Studie 2

Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study av Rolf *et al.* (22)

Syfte

Studiens syfte var att undersöka om högdos peroral behandling av vitamin C och E kan förbättra spermiefunktionen hos infertila män, varav flera var rökare. Förväntningen av undersökningen var att spermierörligheten kunde förbättras med 20% med denna behandling.

Material och metoder

Studien var dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad.

Inklusionskriterierna var:

- Asthenozoospermi (<50 % rörliga spermier),
- Normal eller måttligt nedsatt spermiekoncentration ($> 7 \times 10^6$ spermier/mL eller $> 20 \times 10^6$ spermier per mL ejakulat).
- Ingen pågående genital infektion.
- Ingen annan medicinering

De sammanlagt 31 manliga patienterna genomgick en fullständig fysiologisk och hormonell undersökning. Två spermaprover togs med fasta abstinentstider vid 2 och 7 dagar, före och i slutet av behandlingen. Genom spermaprovet undersökte man den procentuella andelen levande celler före och efter lagring. Blodprover för fastställande av hormonnivåer togs före och efter behandling. Även den kvinnliga partnern undersöktes. Elva av patienterna, fem i placebogruppen och sex i vitamingroupen, rökte 10-40 cigaretter om dagen.

Femton män fick 1000 mg vitamin C och 800 mg vitamin E och 16 män fick placebokapslar. Behandlingen pågick under 8 veckor.

Resultat

Två (1 i placebogruppen och 1 i vitamingroupen) av de 31 patienterna avvisades från analysen då patienten i placebogruppen fick en genital infektion, som krävde antibiotikabehandling, och patienten i vitamingroupen uppvisade dålig följsamhet.

Den antioxidativa behandlingen med vitamin C och E påverkade inte ejakulatet varken hos rökande eller icke-rökande patienter. Rökare i vitamingroupen hade en minskning av antal spermier från $37,3 \pm 10,7 \times 10^6$ till $31,2 \pm 12,8 \times 10^6$. En viss förbättring av spermierörligheten skedde efter behandlingen hos endast 2 patienter i placebogruppen. Behandlingen gav inga biverkningar och det blev inga graviditeter varken i placebogruppen eller vitamingroupen. Behandling med högdos vitamin C och E förbättrade inte sädesvätskan eller 24 timmars spermieöverlevnad hos patienter med asthenozoospermi eller måttlig oligozoospermi. Däremot ledde den långvariga abstinentstiden till ökad ejakulationsvolym ($P < 0,05$), mer rörliga spermier ($P < 0,05$), ökad spermiekoncentration ($P < 0,05$) och ökat totalt antal rörliga spermier ($P < 0,05$), tabell II. Studien påpekar att om man har samlag under den fertila perioden hos kvinnan förbättras sannolikheten för befruktning av långvarig abstinentstid.

Tabell II. Behandling med vitamin C (medelvärden \pm standardavvikelse) före och efter behandlingen).

Grupp <i>Före och efter behandling</i>	Abstinens dagar	Ejakulat (ml)	Motilitet %	Spermiekon- centration ($\times 10^6$/ml)	Antal spermier ($\times 10^6$/ejakulat)
Behandling 1 (vitamin)	2,1 \pm 0,4/ 2,1 \pm 0,3	3,5 \pm 1,7 3,3 \pm 2,0	36,3 \pm 9,6 34,1 \pm 11,8	18,1 \pm 7,0 20,6 \pm 13,5	66,7 \pm 48,2 75,9 \pm 84,4
Behandling 2 (vitamin)	6,8 \pm 1,4/ 6,5 \pm 1,1	4,1 \pm 1,9 4,3 \pm 1,8	36,7 \pm 9,8 37,6 \pm 11,1	26,2 \pm 16,9 28,3 \pm 16,0	116,4 \pm 108,5 108,3 \pm 90,4
Placebo 1	2,1 \pm 0,3/ 2,2 \pm 0,4	3,9 \pm 2,3 3,9 \pm 1,7	33,6 \pm 15,2 33,9 \pm 16,3	23,6 \pm 20,4 25,0 \pm 17,8	101,6 \pm 116,4 114,1 \pm 131,0
Placebo 2	6,6 \pm 0,7/ 6,3 \pm 0,9	4,9 \pm 2,4 4,6 \pm 2,0	30,1 \pm 12,3 35,3 \pm 15,7	28,2 \pm 23,5 31,5 \pm 21,8	150,4 \pm 160,1 155,2 \pm 170,1

Studie 3

Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment av Grecco et al. (30)

Syfte

Studiens syfte att undersöka om den ökade förekomsten av DNA-fragmentering i spermerna kan minskas med antioxidanter (vitamin C och E) som oral behandling.

Material och metoder

Denna studie var prospektiv, randomiserad och placebokontrollerad. De 64 män som genomgick i denna studie, hade oförklarad DNA-fragmenteringsstatus hos ≥ 15 % av spermerna.

Exklusionskriterier var:

De som rökte, hade åderbräck i pungen och/eller urogenital infektion.

Av deltagarna randomiserades 32 män till behandlingsgruppen och 32 till placebogruppen. Behandlingen pågick under 2 månader. Den dagliga dosen av såväl vitamin C som E var 1g (500 mg 2 gånger om dagen). Undersökningen av DNA-fragmenteringen, dvs spjälkat DNA, gjordes i båda grupperna före och efter behandlingen. Med hjälp av TUNEL-analys (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) bedömdes DNA-fragmenteringsfrekvensen med fluorescensmikroskopi efter att rhodaminmärkt dUTP inkopplats med ett transferas

till fria 3'ändar hos DNA:t (31). Även utvärdering av spermiekoncentrationen, motiliteten och morfologin gjordes.

Resultat

Det fanns ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgruppen och placebogruppen, vad gäller de grundläggande spermieaspekterna som koncentration, motilitet och morfologi. Dessa förändrades inte heller efter behandlingsperioden med antioxidanterna. Tjugo av 32 patienter i behandlingsgruppen fick endast en liten ökning av spermiekoncentration ($P=0,12$).

Efter 2 månaders behandling med antioxidanter minskade DNA-fragmentering i behandlingsgruppen från $22,1 \pm 7,7$ vid behandlingsstart till $9,1 \pm 7,2$ (medelvärde \pm standardavvikelse) efter behandling ($P < 0,001$). Däremot observerades ingen skillnad i DNA-fragmentering i placebo-gruppen före och efter behandling.

Studien visar att den oförklarade DNA-fragmenteringen i spermerna kan effektivt minskas genom en kort oral behandling med antioxidanterna vitamin C och E.

Studie 4

The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity: as an ATP buffering system in sperm av Ghaffari och Rostami (32)

Syfte

Studiens syfte var att undersöka effekterna av cigarettökning på mäns spermieaktivitet med fokus på aktiviteten hos enzymet kreatinkinasa, (CK), som med ATP fosforylerar kreatin till kreatinfosfat.

Material och metoder

Denna studie var en fall-kontroll studie och omfattade 147 iranska män från vilka man samlade in sperma efter att de fått uppge ålder, yrke, rökvanor, intag av alkohol, läkemedel och droger.

Exklusionskriterierna var:

Alkoholkonsumtion under de 3 månader som föregick studiestarten, pågående feber, och/eller att ha varit exponerad för gonadtoxiner och tungmetaller.

De 147 männen var i åldrarna 17-41 år. Av dessa var 64 rökare (20-39 år), och 83 var icke rökare (17-41 år). Efter graden av cigarettökning delades rökarna in i in lätta, måttliga eller storrökare. Mellan 1-10 cigaretter om dagen kategoriserades som lätt, 11-20 som måttlig och 21-40 som storrökare. Även temporära och långvariga rökare registrerades. Genom spermaprover analyserades spermavolym, sperma-pH,

spermierörlighet och spermernas morfologi. Kreatinkinas (CK) isolerades från spermaprovet. Dess aktivitet mättes i IU (internationella units)/L

Resultat

Hos rökare visades en signifikant lägre spermievolum, spermiekoncentration och spermomotilitet, sänkt volym sädesvätska (plasma), förändrad spermimorfologi, och ökad CK-aktivitet i spermerna jämfört med icke-rökare ($P < 0,001$), tabell III.

Tabell III. Volym och spermiekoncentration i sädesvätskan samt spermernas CK-aktivitet, motilitet och morfologi hos icke-rökare respektive rökare. Resultatet är beräknad i medelvärde \pm standardavvikelse.

Sädesvätska	Icke rökare, n=83	Rökare, n=64	P-värdet
Volym (ml)	4 \pm 1	3 \pm 1	< 0,001
CK-aktivitet (IU/L plasma)	547 \pm 193	377 \pm 187	< 0,001
Spermiekoncentration (10^6 spermier/mL)	65 \pm 22	52 \pm 20	0,001
Spermomotilitet (%)	46 \pm 13	38 \pm 17	0,003
Normal morfologi (%)	47 \pm 18	37 \pm 21	0,002

Den signifikanta skillnaden ($P < 0,001$) visade en negativ korrelation mellan rökning och spermernas motilitet ($r = -0,37$). Även signifikant negativ korrelation ($P < 0,001$) erhöles mellan antalet cigaretter per dag och spermierörlighet ($r = -0,30$). Även den negativa korrelationen för CK-aktivitet hos rökare var signifikant ($r = 0,88$, $P < 0,001$)

Studie 5

Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility av Liu et al. (33)

Syfte

Studiens syfte var att jämföra effekten av enkel kontra dubbel intrauterin insemination (IUI) hos patienter med mild eller måttlig manlig faktor infertilitet och/eller idiopatisk infertilitet med genomgång av kontrollerad ovariell hyperstimulering (COH).

Material och metoder

Denna studie var en prospektiv randomiserad studie. Totalt inkluderades 1270 manliga patienter. Av dessa hade 776 mild eller måttlig manlig infertilitet och 494 idiopatisk infertilitet. Under hela denna studie utfördes sammanlagt 1257 COH-IUI cykler.

Inklusionskriterier var:

Infertilitetsstatus hos involverat par under minst 24 månader.

Exklusionskriterier var:

Utebliven ägglossning, tubala sjukdomar, endometriosis, livmoderhalscancer, och polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).

Patienterna genomgick en medicinsk undersökning såsom kroppstemperatur, ultraljud, hystosalpinograf, hormontester (FSH, LH, E2, prolaktin, T3, T4, dag 3 och 4 vid menstruationen), sperma analys och endometrial biopsi. Diagnosen manlig infertilitet fås när minst två av spermaanlyserna visar onormalt låga värden.

Kategorisering av manlig infertilitet

- Spermieantal mellan 15 och 20 x 10⁶/ml
 - Varierande motilitet från 40-50 %
 - Normal morfologi 30-40 %
 - 10 och 15 x 10⁶/ml
 - Motilitet 20-40 %
 - Morfologi 10-30%
 - Infertilitetsstatus under minst 24 månader
 - Normala analystester
- } Mild
- } Måttlig
- } Idiopatisk

Överstimuleringen skedde genom intag av antiöstrogeten klomifencitrat, 50 mg, dagligen i 5 dagar (3-7 av menstruationscykel). På dag 5, 7 och 9 gavs humant menopausalt gonadotropin (hMG) med dosen 75-150 IE dagligen.

Ultraljudundersökning gjordes för övervakning av follikelutveckling, varefter hMG doseringen justerades. Humant koriongonadotropin (hCG) administrerades med dosen 10000 IE, för inducering av ägglossningen. Patienterna delades in i enstaka eller dubbel IUI grupp (M1, M2, I1 och I2). M1 och I1 grupper delades in i enstaka IUI, M2 och I2 i dubbel IUI. Gruppen (M) innehöll patienter med manlig

infertilitetfaktor med samma ålder, och i (I) gruppen idiopatiska patienter. I den enstaka gruppen startar inseminationen 34 timmar efter hCG-injektion. Ejakulatet inseminerades 2 gånger vid 18-24 timmar och 36-48 timmar efter hCG-injektion i dubbel IUI gruppen. Vid IUI sattes en katet in i livmoderhålan, där 0,5 ml sperma injicerades. Kvinnorna placerades i sängläge under 30-60 minuter. Identifiering av graviditet skedde med hjälp av ultraljud.

Resultat

Tretton av 1270 patienter hoppade av studien. Sammanlagt 1257 patienter inkluderades i resultatet, tabell IV.

Inseminationen för gruppen manlig faktor infertilitet var signifikant lägre ($P < 0,05$) än de med idiopatiska infertilitet. Hundranittiofyra av 1257 (15,43 %) patienter blev gravida. Graviditetsfrekvensen per cykel var högre för manlig faktor infertilitet vid dubbel IUI än vid enstaka IUI. Det fanns en statistisk signifikant skillnad mellan M1 och M2 (11,34% och 24,93%, $P < 0,05$). Däremot erhöles ingen signifikant skillnad mellan I1 och I2 (10,53% och 11,93%, $P > 0,05$).

Tabell IV. Antal graviditeter som erhöles efter behandling och med IUI hos de olika behandlingsgrupperna.

Grupp	Antal (n)	Antal graviditeter	Andel i %	Tvillingar	Trillingar	Aborter
M1 (enstaka IUI)	386	44	11,34	1	0	2
M2 (dubbel IUI)	381	95	24,93	3	1	5
I1 (enstaka IUI)	247	26	10,53	0	0	1
I2 (dubbel IUI)	241	29	11,93	2	0	3

Studie 6

Effect of heat-induced hypermotility on pregnancy rate in intrauterine insemination for male factor infertility associated with asthenospermia: a prospective, randomized, controlled study av Küçük et al. (34)

Syfte

Studiens syfte var att utvärdera effekterna av mild inducerad värme, som genomfördes för att höja spermernas rörlighetskapacitet, inför intrauterin insemination (IUI) vid behandling av manlig infertilitet p.g.a. asthenospermi (nedsatt spermierörlighet).

Material och metoder

Denna studie var en prospektiv randomiserad kontrollerad studie. Genomförandet av studien inträffade mellan 2002 och 2007 och inkluderade 197 par.

Inklusionskriterier var:

Manlig infertilitet med asthenozoospermi.

Exklusionskriterier var:

Andra typer av manlig faktor infertilitet och kvinnliga fertilitets-rubbningar.

Alla par genomgick en diagnostisk undersökning som hysterosalpingografi, analys av hormonnivåer (FSH, LH, östradiol, TSH, T3, T4, prolaktin, progesteron) och ultraljud. Efter två avvikande spermieprover erhöles diagnosen manlig infertilitet enligt WHO:s kriterier. Efter isolering av spermier genom centrifugering i percollgradient bedömdes spermernas viabilitet med hjälp av hypoosmotisk svullnad (HOS).

Asthenozoospermia definierades i denna studie som < 50% motilitet och totala rörliga spermieantal skulle vara 20×10^6. Nittiosju par blev randomiserade till behandlingsgruppen, och 100 par till kontrollgruppen. Kvinnor fick ovariestimulering med rFSH med dosen 75 IE på dag 2 och 4 från menstruationens start. Från dag 5 var dosen individuell beroende på follikulär storlek och serumöstradiolnivå.

Administrering av rekombinant FSH intogs fram tills den dominerande follikelstorleken blev >17 mm i diameter. Efteråt injicerades 10,000 IE hCG. Inseminationer gjordes mellan 36 och 38 timmar efter hCG injicering.

Värmemetoden omfattar följande moment:

- *Spermaprov beredning (tvätt)
- *Smältning av sperma
- *Centrifugering av pellet i 40 % percoll gradient vid 600 g under 20 minuter
- *Inkubering vid 40 °C under 2 timmar (behandlingsgruppen)
- *Inkubering vid 37 °C (kontrollgruppen)

Efter inseminering med en katet, lades patienter i vila under 30 minuter. Samlag avråddes fram till andra tillfälliga besöket. Identifiering av graviditeter skedde med hjälp av förhöjda hCG nivåer (>10 mIE/ml).

Resultat

Behandlingsgruppen:

Den genomsnittliga durationstiden för infertilitet var 34,1 månader. Den genomsnittliga åldern för mannen var 29,3 år, och för kvinnan 25,4 år.

Kontrollgruppen:

Den genomsnittliga durationstiden för infertilitet var 29,9 månader. Den genomsnittliga åldern för mannen var 28,6 år, och för kvinnan 21,8 år.

Det fanns ingen signifikant skillnad på HOS-testet mellan behandlingsgruppen (78±8%) och kontrollgruppen (75±6%).

Den genomsnittliga koncentrationen av totala rörliga spermier (behandlingsgruppen) efter tvätt var $11,20 \pm 4,22 \times 10^6$, och efter värmebehandlingen ökades den till $62,4 \pm 12,49 \times 10^6$. Den genomsnittliga koncentrationen i kontrollgruppen var $13,90 \pm 5,66 \times 10^6$ efter tvätt, och ökade till $17,33 \pm 3,67 \times 10^6$ efter inkubation vid 37°C.

Skillnader i det totala antalet rörliga spermier mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen var statistiskt signifikant ($P < 0,005$). Antal uppnådda graviditeter i behandlingsgruppen var 24 (24,7%) och 8 (8%) i kontrollgruppen. Två aborter inträffade (ett i vardera gruppen). I behandlingsgruppen föddes ett tvillingpar och ett barn med missbildning (bilateralt ljumskbråck). Number needed to treat (NNT) beräknas till $(1/0,247 - 0,08 = 5,9)$, dvs. man måste behandla 5,9 patienter för att en ska bli gravid.

DISKUSSION

Manlig infertilitet kan ha många orsaker – såväl medfödda som förvärvade. I föreliggande arbete presenteras möjliga orsaker bakom sänkt spermatogenes och/eller sänkt spermiekvalitet - exempelvis sänkt spermimobilitet. Med utgångspunkt i dessa orsaker presenteras nya och möjliga strategier för behandling av manlig infertilitet.

En relativt ny behandlingsstrategi med goda resultat vid manlig infertilitet är att nyttja rekombinant FSH. I *Studie 1* visas effekten av rekombinant FSH vid olika former av manlig infertilitet. Om denna beror på FSH-brist alternativt är diagnostiserad som hypogonadotropisk hypogonadism med azoospermi (avsaknad av spermier) visar behandling med rFSH en tydlig stimulering av spermatogenesisen. I den senare gruppen visade 15 (71,4%) av 21 patienter en signifikant ökning av det totala antalet rörliga spermier och behandlingen stärkte ICSI-metoden. Dock erhöles ingen ökning vid idiopatisk infertilitet eller i den s.k. mognadshämninggruppen. Viktigt är således att noga klargöra orsaken till infertiliteten då rFHS-behandling inte har en generellt positiv effekt vid manlig infertilitet. Resultaten var goda men antalet patienter var relativt litet (61 män), vilket sänker studiens kvalitet. Således krävs ett större antal patienter och kontrollgrupp för att helt kunna säkerställa resultatet (29).

En möjlig orsak till manlig infertilitet är att den sänkta spermatogenesisen liksom spermimobiliteten orsakas av reaktiva syreradikaler. Det som stärker denna hypotes är att rökare uppvisar högre grad av infertilitet än icke rökare (32). Reaktiva syreradikaler anses även ligga bakom DNA-fragmentering, som inte sällan kan ses i spermier med låg eller ingen motilitet hos infertila män. Vitamin C och E kan fungera som antioxidanter och anses kunna förhindra bildning av syreradikaler.

I *Studie 2* deltog 31 män med asthenozoospermi, dvs. låg/ingen spermimobilitet. Elva av dem var rökare. De delades upp i en behandlingsgrupp, som dagligen under totalt 8 veckor fick höga doser av vitamin C och E och en kontrollgrupp som fick placebo. Man kunde konstatera att vitaminbehandlingen inte hade någon positiv effekt på motiliteten eller övriga egenskaper hos spermerna. Ej heller etablerades några graviditeter. Behandling med enbart vitamin C och E är förmodligen inte tillräckligt för att kunna uppnå ett bra resultat. Det krävs även en större studie och en längre behandlingstid för att bevisa någon effekt. Ingen signifikant skillnad förelåg för rökarna jämfört med icke rökare. Däremot visades att en förlängd abstinensid gav ökad ejakulationsvolymen, ökat antal rörliga spermier och högre spermiekoncentrationen. Studien var dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad, vilket höjer studiens innehållskvalité, men deltagarantalet litet

och behandlingstiden förhållandevis kort, varför erhållna resultat kan bedömas som relativt osäkra (22).

I *Studie 3*, som var en prospektiv, randomiserad och placebokontrollerad studie, undersöktes också effekten av vitamin C och E behandling, i detta fall av 64 infertila män med spermier som uppvisade fragmenterat DNA. Inga av deltagarna var rökare. Syftet med denna studie var att studera om DNA-fragmentering i spermerna kan minskas av antioxidanterna vitamin C och E. Deltagarna delades upp i två grupper – den ena fick vitaminer och den andra placebo. Efter två månaders behandling med 1 gram av såväl vitamin C som E dagligen kunde man konstatera en signifikant minskning ($P < 0,001$) av DNA-fragmenteringen hos behandlingsgruppen men inte hos placebogruppen. Dock visade denna typ av behandling ingen effekt på spermiekoncentrationen, morfologin eller motiliteten. Studieresultaten får med ledning av studiens upplägg betraktas som ganska tillförlitliga även om behandlingstiden var relativt kort.

Manliga typ 1-diabetiker, men även typ II, uppvisar inte sällan reproduktiv dysfunktion och spermier med sämre kvalitet och med DNA-skador på såväl kärnsom mitokondriellt DNA. En hypotes man här har är att dessa skador har sin orsak i förändringar i mitokondriefunktionen med oxidativ stress och förhöjd bildning av fria syreradikaler som följd. Möjligen skulle tillförsel av antioxidativa vitaminer kunna förbättra spermiekvaliteten även hos diabetiker (30).

I *Studie 4*, som var en fall-kontroll studie och involverade 147 friska iranska män, kunde man visa att rökning har en negativ påverkan på spermiekoncentrationen, spermiekvaliteten och spermimorfologin och att graden av abnormalitet korrelerade väl med antalet cigarettrökningar per dag. Rökningen minskar spermierörlighet genom hämning av kreatinkinaser (CK) aktivitet. Detta i sin tur kan leda till infertilitet. Spermier är beroende av CK-aktivitet, som medför lagring av den energirika molekylen kreatinfosfat, vilken nyttjas för att snabbt generera ATP för spermierörelsen. Studien fann även vid jämförelse med icke rökare att män som rökt mindre än 10 år hade en 12%-ig minskning av spermierörligheten, medan de som rökt i 10-20 år hade en 31%-ig minskning av spermierörligheten (32).

Vid mild till måttlig infertilitet tillämpas ofta intrauterin insemination, IUI, eftersom den är mer kostnadseffektiv än IVF. I *Studie 5*, som var en prospektiv randomiserad studie, jämfördes IUI för totalt 1270 män diagnostiserade med manlig faktor infertilitet alternativt med idiopatisk infertilitet. Graviditetsfrekvensen blev ca 11% efter såväl en som två IUIs för par där mannen diagnostiserats med idiopatisk infertilitet. För de par där mannen var diagnostiserad med manlig faktor infertilitet erhöles efter en IUI ungefär samma graviditetsfrekvens om i föregående fall, men den ökade till ca 25% efter ytterligare en IUI. Effektiviteten av enstaka och dubbel IUI är således beroende på orsakerna till infertiliteten. Studien inkluderade ett stort antal

manliga patienter (par) (1257), vilket gjorde att resultaten kan bedömas som statistiskt säkerställda (33).

En vanlig spermie har en mobilitet på 1cm/min (34), och spermiernas rörlighet är viktig för att befruktning skall ske. Om den manliga infertiliteten diagnostiseras som asthenozoospermi innebär detta reducerad spermimobilitet. Spermiers rörlighet kan öka med temperaturen. I *Studie 6*, som var en prospektiv, randomiserad kontrollerad studie, förbättrades spermierörligheten genom en mild värmebehandling (ca 40 °C) inför IUI och graviditetsfrekvensen hos par där mannen var diagnostiserad med asthenozoospermi blev 24% och NNT-värdet beräknades till 5,9. Behandlingen gav även effekt i placebogrupperna, där graviditetsfrekvensen blev 8% (34).

SLUTSATS

Eftersom manlig infertilitet är multifaktoriell syndrom är det viktigt att utreda orsakerna innan man sätter in någon specifik behandling. Det krävs även tidigt diagnos för pojkar för att kunna upptäcka exempelvis Klinefelters syndrom eller andra genetiska defekter. Kombination av miljö, livsstil och kostfaktorer kan leda till en försämrad fertilitet. Dock diagnostiseras en stor andel med idiopatisk infertilitet.

Analyserade studier visade att rFSH behandlingen fungerar väl hos män diagnostiserade med hypogonadotropisk hypogonadism med azoospermi (avsaknad av spermier) alternativt med isolerad FSH-brist, medan den ej förbättrade spermimängd och kvalitet hos män diagnostiserade med idiopatisk oligozoospermi eller med dålig utmognad av spermier från testikelbiopsi. Behandling av infertilitet med antioxidanter i form av vitamin C och E visade sig ha god effekt om infertiliteten berodde på fragmenterat spermieDNA, medan det inte hade någon effekt på män med asthenozoospermi, dvs. låg/ingen spermimobilitet. För att öka spermimobiliteten inför IUI visade sig däremot en inkubering av spermier vid 40°C ha en god effekt på graviditetsfrekvensen och om diagnosen var manlig faktor infertilitet gav även antalet IUI ett tydligt förbättrat resultat.

Rökare uppvisar oftast sänkt fertilitet och bl.a. sänkt spermimobilitet, vilket kan bero på att aktiviteten av enzymet kreatinkinase är kraftigt sänkt hos rökare jämfört med icke rökare.

Män med *diabetes mellitus* uppvisar reproduktiv dysfunktion, men inga kliniska studier är dock ännu genomförda som visar på hur olika behandlingsstrategier kan förbättra den manliga fertiliteten hos dessa. Det är känt att en korrekt glukosmetabolism och därmed insulin är avgörande för spermatogenesis. Sertolicellerna hos akuta möss har visat sig producera insulin, men motsvarande har ännu inte påvisats hos människa.. Detta hänger sannolikt samman med att metabola

syndromet kan associeras med infertilitet. Då kosten har effekt på reproduktionen kan säkert kostfaktorer förbättra fertiliteten hos diabetiker men kanske då främst hos de som lider av typ II diabetes.

REFERENSER

1. Poongothai, J., Gopenath, T. S., & Manonayaki, S. (2009). *Genetics of human male infertility*. Singapore Medical Journal, 50(4), 336-347.
2. Hreinsson, J., Hamberger, L., & Hardarson, T., (2005). Infertilitet-Utredning och behandling genom assisterad befruktning. Studentlitteratur, Lund ISBN 91-44-03865-8
3. <http://ki.se/forskning/fakta-om-ofrivillig-barnloshet> (140216)
4. http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/200912671/Documents/9_Sexuell.pdf (140216)
5. <http://www.karolinska.se/Verksamheternas/Kliniker--enheter/Kvinnokliniken/Reproduktionsmedicin/Ofrivillig-barnloshet/Behandlingar/Behandlingar-Reproduktionsmedicin/> (140216)
6. Figur 1. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Figure_28_01_04.jpg (140304)
7. Widmaier, Eric P., Raff, Hershel, Strang, Kevin T. (2008) *Vander's human physiolog : the mechanisms of body function* Boston : McGraw-Hill Higher Education, 12th edition. Chapter 17. ISBN 9780071222150
8. Schoeller, E. L., Albanna, G., Frolova, A. I., & Moley, K. H. (2012). *Insulin Rescues Impaired Spermatogenesis via the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Akita Diabetic Mice and Restores Male Fertility*. Diabetes, 61(7), 1869–1878.
9. Dias, T. R., Rato, L., Martins, A. D., Simões, V. L., Jesus, T. T., Alves, M. G., & Oliveira, P. F. (2013). *Insulin Deprivation Decreases Caspase-Dependent Apoptotic Signaling in Cultured Rat Sertoli Cells*. Urology, 2013, Article ID 970370, 1-8.
10. <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=682> (2014-02-25)
11. Odeberg H., Andén A., Carlsten A., Gothefors L., Gunnarsson T., Jeppsson B., et.al. (2011-2012) *Läkemedelsboken*, Läkemedelsverket, Uppsala., sid: 583-584, 596 . ISBN 978-91-979605-0-2.

12. Alves, M. G., Martins, A. D., Rato, L., Moreira, P. I., Socorro, S., & Oliveira, P. F. (2013). *Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1832** (5), 626-635.
13. Pan, Pei-Pe., Zhan, Qi-Tao., Le, Fang., Zheng, Ying-Ming; Jin, Fan. (2013). *Angiotensin-Converting Enzymes Play a Dominant Role in Fertility*. *Int. J. Mol. Sci.* **14**(10), 21071-21086.
14. Jiang, X., Liu, H., Chen, X., Chen, P. H., Fischer, D., Sriraman, V., & He, X. (2012). *Structure of follicle-stimulating hormone in complex with the entire ectodomain of its receptor*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(31), 12491-12496.
15. Figur 2. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sperm_swe_pic_280507.png (140225)
16. Levalle, O., Zylbersztein, C., Aszpis, S., Aquilano, D., Terradas, C., Colombani, M., ... & Scaglia, H. (1998). *Recombinant human follicle-stimulating hormone administration increases testosterone production in men, possibly by a Sertoli cell-secreted nonsteroid factor*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *83*(11), 3973-3976.
17. Aksglaede, L., & Juul, A. (2013). *Therapy of endocrine disease: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review*. *European Journal of Endocrinology*, *168*(4), R67-R76.
18. Zhang, C., Peng, H., & Hu, Y. (2013) *Twin pregnancy obtention of patient with nonmosaic Klinefelter's Syndrome and his wife with chromosome 9 inversion by ICSI treatment*. *7*(2): 147-146.
19. Figur 3. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Acrosome_reaction_diagram_en.svg (140320)
20. Madhukar, D., & Rajender, S. (2009). *Hormonal treatment of male infertility: promises and pitfalls*. *30*(2), 95-112.
21. Snicclair S. *Male infertility: nutritional and environmental considerations*. (2000);*5*(1):28-38.
22. Rolf C., Cooper T.G., Yeung C.H. och Nieschlag E., *Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. *Hum Reprod.*, (1999), *14*, 1028-3

23. Safarinejad, M. R., & Safarinejad, S. (2012). *The roles of omega-3 and omega-6 fatty acids in idiopathic male infertility*. *Asian J Androl*, 14(4), 514-515.
24. Brezina, P. R., Yunus, F. N., & Zhao, Y. (2012). *Effects of pharmaceutical medications on male fertility*. *Journal of Reproduction & Infertility*, 13(1), 3.
25. <http://www.karolinska.se/Verksamheternas/Kliniker--enheter/Kvinnokliniken/Reproduktionsmedicin/Ofrivilligbarnloshet/Utreddning/> (140216)
26. <http://www.sahlgrenska.se/sv/SU/Omraden/1/Verksamhetsomraden/Gynekologi-och-reproduktionsmedicin/Enheter/Reproduktionsmedicin/Behandling/Provvrorsbefruktning-IVF/> (140216)
27. Sandin, S., Nygren, K. G., Iliadou, A., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2013). *Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization*. *JAMA*, 310(1), 75-84.
28. <http://www.fass.se/LIF/product?3&userType=0&nplId=19850613000083> (140210)
29. Efesoy, O., Cayan, S. och Akbay, E., *The Efficacy of Recombinant Human Follicle-Stimulatingin the Treatment of Various Types of Male-Factorm Infertility at a Single University Hospital*, *J. Andrology*, (2009), **30**, 679-684
30. Greco, E., Iacobelli, M., Rienzi, L., Ubaldi, F., Ferrero, S. and Tesarik, J. (2005), *Reduction of the Incidence of Sperm DNA Fragmentation by Oral Antioxidant Treatment*. *Journal of Andrology*, 26: 349–353.
31. http://en.wikipedia.org/wiki/TUNEL_assay (140301)
32. Ghaffari, M. A., & Rostami, M. (2013). *The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity: As An ATP Buffering System in Sperm*. *International Journal of Fertility & Sterility*, 6(4), 258-265.
33. Liu, W., Gong, F., Luo, K., & Lu, G. (2006) *Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility*. 23 (2): 75-79.
34. Küçük, T., Sözen, E., & Buluç, B. (2008). *Effect of heat-induced hypermotility on pregnancy rate in intrauterine insemination for male factor infertility associated with asthenospermia: a prospective, randomized, controlled study*. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 25(6), 235-238.



Kalmar Vaxjö
391 82 Kalmar
Tel 0480-446200
info@lnu.se