

ẢNH HƯỞNG CỦA HỘI CHỨNG CHUYỂN HOÁ LÊN ĐỨT GÂY DNA TINH TRÙNG Ở NAM GIỚI VÔ SINH

Lê Minh Tâm¹, Nguyễn Đắc Nguyên², Trần Thị Như Quỳnh³, Lê Đình Dương⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể và hội chứng chuyển hoá lên sự đứt gãy DNA tinh trùng ở nam giới của các cặp vợ chồng vô sinh.

Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành từ 9/2018 - 01/2020 tại Trung tâm Nội tiết, Sinh sản và Vô sinh; Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Tiêu chuẩn chọn bệnh bao gồm nam giới từ các cặp vợ chồng được chẩn đoán vô sinh, được thực hiện phân tích tinh dịch đồ và đứt gãy DNA tinh trùng (DFI) bằng xét nghiệm Halosperm (xét nghiệm phân tán chất nhuộm sắc - SDF).

Kết quả nghiên cứu: Độ tuổi trung bình là 35,26 ± 5,87, 53,8% bệnh nhân có BMI ≥ 23,0 kg/m². DFI có mối liên quan với tình trạng thừa cân (p=0,024). Nam giới không mắc rối loạn chuyển hoá có tỉ lệ quầng halo lớn cao hơn và quầng halo nhỏ hoặc tinh trùng thoái hoá thấp hơn, mặc dù vậy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05). SDF có sự khác biệt rõ rệt ở nhóm nam giới cân nặng bình thường hoặc thừa cân.

Kết luận: Ở các nam giới vô sinh, BMI là yếu tố tiên lượng kết quả đứt gãy DNA tinh trùng. Hội chứng chuyển hoá đóng vai trò quan trọng dẫn đến đứt gãy DNA tinh trùng, đặc biệt ở đối tượng thừa cân.

Từ khoá: Vô sinh nam, hội chứng chuyển hoá, đứt gãy DNA tinh trùng

SUMMARY

IMPACT OF METABOLIC SYNDROME ON SPERM DNA FRAGMENTATION IN MALES FROM INFERTILE COUPLES

Objectives: This study investigated the relationship between metabolic syndrome and sperm DNA fragmentation (SDF) in males from infertile couples.

Methods: This cross-sectional study was performed from September 2018 to January 2020 at the Hue Center for Reproductive Endocrinology and Infertility (HUECREI), Vietnam. The study included men from couples with at least one year of infertility, who were subjected to semen analysis and SDF assay (Halosperm).

Results: The mean age of the patients was 35.26 ± 5.87 years and 53.8% of them had a BMI ≥ 23.0 kg/m². The DNA fragmentation index was significantly associated with overweight (p = 0.024). Men without MetS had a higher rate of big halos and a lower rate of small halos, no halos, and degraded semen compared to that in men with MetS, but the differences were not significant (p > 0.05). We found that the SDF value was significantly different among the two groups with either overweight or normal weight.

Conclusion: In males from infertile couples, BMI can be an independent indicator for SDF. MetS thus has a significant role in the development of sperm DNA fragmentation, at least in overweight individuals.

Keywords: Male infertility, metabolic syndrome, sperm DNA fragmentation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh ảnh hưởng lên đến 10-15% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản [1]. Trong đó yếu tố do nam giới chiếm đến 20-50% các trường hợp đơn thuần hoặc kết hợp với các yếu tố từ nữ giới [2]. Trong những năm gần đây, nhiều bằng chứng nhận thấy được sự ảnh hưởng của độ bền vững DNA tinh trùng lên chức năng sinh sản nam giới và sự phát triển của kỹ thuật đánh giá đứt gãy DNA tinh trùng (SDF) đã mở ra một hướng tiếp cận mới trong điều trị vô sinh nam. Nồng độ SDF cao có liên quan với sự thay đổi của kết quả tinh dịch đồ [3]. Hơn nữa, SDF cao làm tăng thời gian cần thiết để có thể có thai tự nhiên khi so với nhóm SDF thấp [4]. Vì vậy, rõ ràng mức độ SDF đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng khả năng sinh sản ở nam giới.

Các nguyên nhân dẫn đến tăng SDF bao gồm: tật tinh hoàn, ngoài tinh hoàn và yếu tố ngoại cảnh (đái tháo đường, giãn tĩnh mạch thừng tinh, ung thư, hoá trị liệu, nhiễm trùng, độ tuổi, yếu tố lối sống, nhiệt độ cao...) [5]. Hội chứng chuyển hoá (MetS) được nghiên cứu có những ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng tinh trùng, đặc biệt sự bền vững của DNA tinh trùng. Pearce và cộng sự đã tìm thấy mối liên quan giữa MetS - béo phì với sự SDF, phơi nhiễm với các endotoxin và các stress oxy hoá

1,2,3. Trung tâm Nội tiết, Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

4. Khoa Y tế Công cộng, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

tại tinh trùng [6].

Theo tiêu chuẩn của ATP III (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III), MetS được chẩn đoán khi bao gồm các yếu tố sau: tăng chỉ số vòng eo (WC), tăng nồng độ triglycerids, giảm HDL, tăng huyết áp và tăng nồng độ đường huyết tương [7]. Theo Liên đoàn Đái tháo đường thế giới, tiêu chuẩn chẩn đoán bao gồm tăng WC kèm theo 2 trong 4 các yếu tố sau: tăng triglycerides, giảm HDL-cholesterol, tăng huyết áp, và tăng đường huyết tương [8]. Hiện nay, đề kháng insulin không còn là tiêu chuẩn để chẩn đoán MetS [9].

MetS có thể ảnh hưởng đến chất lượng tinh dịch thông qua kết quả tinh dịch đồ [10,11] và giảm nồng độ testosterone [10]. Béo phì và thừa cân có thể dẫn đến sự rối loạn sinh tổng hợp tinh trùng, tăng nhiệt độ bìu, tăng đứt gãy DNA tinh trùng. Hơn nữa, rối loạn lipid máu làm tăng stress oxy hoá trong tinh hoàn và các ống dẫn tinh, từ đó giảm khả năng sinh sản [12].

Nghiên cứu này nhằm xác định sự ảnh hưởng của rối loạn chuyển hoá lên sự bền vững DNA tinh trùng ở các nam giới của cặp vợ chồng vô sinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 290 bệnh nhân nam giới được thực hiện tại Trung tâm Nội tiết, Sinh sản và Vô sinh; Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế (HUECREI) từ tháng 9/2018 đến tháng 1/2020.

Cỡ mẫu ước tính được tính theo công thức:

$$n = Z_{\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Theo tỉ lệ DFI cao ở một quần thể nghiên cứu trước đây: $p=8,8\%$ [13], cỡ mẫu ước tính là 193 trường hợp.

2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tiêu chuẩn chọn: Cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản được chẩn đoán vô sinh theo tiêu chuẩn của WHO, có đủ các xét nghiệm của tinh dịch đồ và halosperm.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc các bệnh lý hệ thống và mãn tính, nhiễm trùng đường tiết niệu - sinh dục, xuất tinh ngược dòng hoặc vô tinh.

3. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân sẽ được khai thác các đặc điểm chung:

Bảng 1. Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ
Tuổi (năm)		
Trung bình: 35.26±5.87 (24-55)		
<35	145	50.0
>=35	145	50.0
Thời gian vô sinh (năm)		

tuổi, địa lý, học vấn, nghề nghiệp, tiền sử bệnh lý (phân loại vô sinh, thời gian vô sinh, tiền sử quai bị, phẫu thuật trên đường sinh dục, và các bệnh lý liên quan như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý tim mạch khác...), thăm khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm đánh giá chức năng sinh sản. Tinh dịch đồ được thực hiện và đánh giá theo tiêu chuẩn WHO 2010 [14]. Xét nghiệm đánh giá độ bền vững DNA tinh trùng được thực hiện dựa vào kỹ thuật phân tán chất nhuộm sắc (SDF: Halosperm test).

Các xét nghiệm sinh hoá bao gồm: test đường nhanh, nghiệm pháp dung nạp đường uống, nồng độ cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C, triglycerids.

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Chỉ số khối cơ thể (BMI) được phân loại theo tiêu chuẩn chẩn đoán người Châu Á như sau: béo phì ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), thừa cân ($23,0-24,9 \text{ kg/m}^2$), bình thường ($18,5-22,9 \text{ kg/m}^2$), thiếu cân ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$). Béo bụng được xác định khi WC $\geq 90 \text{ cm}$ và chỉ số eo - hông (WHR) trên 0,9.

Chẩn đoán rối loạn chuyển hoá dựa vào tiêu chuẩn ATP III khi xuất hiện ít nhất 3 trong 5 các tiêu chuẩn sau: (1) WC $\geq 90 \text{ cm}$, (2) TG $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$, (3) HDL-C $< 1,03 \text{ mmol/L}$, (4) Huyết áp $\geq 130/85 \text{ mmHg}$, và (5) test đường nhanh $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ [7].

Tinh dịch đồ được phân tích theo tiêu chuẩn WHO 2010 [14]. Theo tiêu chuẩn này, bệnh nhân được phân loại có tinh dịch đồ bình thường khi: thể tích tinh dịch $\geq 1,5 \text{ mL}$; tỉ lệ di động tiến tới $\geq 32\%$; mật độ tinh trùng $\geq 15 \text{ triệu/mL}$; và tỉ lệ hình thái bình thường $\geq 4\%$.

Phân tích đứt gãy DNA tinh trùng dựa vào xét nghiệm SCD (Halosperm với kit Halotech DNA S.L, Tây Ban Nha) [15]. Tiêu chuẩn Fernandez được sử dụng để đánh giá kết quả dựa vào tỉ lệ hình ảnh tinh trùng có quầng halo rộng (bh), trung bình (mh), nhỏ (sh), không có quầng halo (wh), và tinh trùng thoái hoá (d). Mỗi mẫu được kiểm tra quầng halo cho 500 tinh trùng và kết luận được chỉ số đứt gãy DNA tinh trùng (DFI) cho mỗi bệnh nhân.

4. Phân tích số liệu

Các phân tích được thực hiện bởi phần mềm SPSS 20.0. Độ tin cậy 95% với test có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ
Trung bình: 4.14 ± 2.87 (1-17)		
<3	100	34.5
3-<7	140	48.3
>7	50	17.2
BMI (kg/m ²)		
Trung bình: 23.54 ±2.97		
< 18.5	5	1.7
18.5 - <23.0	129	44.5
23-<25.0	65	22.4
≥25.0	91	31.4
Tiền sử bệnh lý mạn tính		
Có	50	17.2
Không	240	82.8
Tiền sử uống rượu	137	47.2
Hút thuốc lá	114	39.3

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là 35,26±5,87. Phần lớn các trường hợp chưa có tiền sử hút thuốc lá trước đó (60,7%). Thời gian vô sinh trung bình là 4,14±2,87 năm. 31,4% các trường hợp có chỉ số BMI trên 25kg/m². Hơn nữa, tỉ lệ các trường hợp chưa từng có tiền sử mắc bệnh lý mạn tính trước đây là 82,8%. 47,2% nam giới không uống rượu thường xuyên.

Bảng 2. Mối liên quan giữa đứt gãy DNA tinh trùng và hội chứng chuyển hoá

Yếu tố	Tổng (n=290)	DFI <30	DFI ≥30	p
BMI				
<23	134 (46,2)	109 (81,3)	25 (18,7)	0.024
≥23	156 (53,8)	109 (69,9)	47 (30,1)	
Hội chứng chuyển hoá				
Không	225 (77,6)	173 (76,9)	52 (23,1)	0.208
Có	65 (22,4)	45 (69,2)	20 (30,8)	

Chỉ số DFI có mối liên quan với BMI (p=0,024). Tỉ lệ nam giới có DFI<30 ở nhóm cân nặng bình thường là 81,34%, trong khi tỉ lệ này ở nhóm thừa cân là 69,87%. 30,13% các bệnh nhân nam thừa cân có DFI≥30, trong khi đó chỉ có 18,66% nam giới cân nặng bình thường có DFI cao. Tuy vậy, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa DFI với tình trạng rối loạn chuyển hoá (p=0,208).

Bảng 3. Mối liên quan giữa hội chứng chuyển hoá và chức năng sinh sản

	MetS (n=65)	Không MetS (n=225)	P
Đứt gãy DNA tinh trùng (%)			
Quầng halo lớn	30.95±20.38	35.07±18.34	0.122
Quầng halo trung bình	43.13±19.52	43.26±17.43	0.958
Quầng halo nhỏ	9.64±9.07	7.43±8.26	0.064
Không có quầng halo	8.97±10.48	7.45±8.44	0.229

Tình trạng thoái hoá	7.30±6.50	6.78±6.73	0.580
DFI	25.92±20.24	21.65±16.80	0.086

Đối với kết quả đứt gãy DNA tinh trùng nhận thấy sự cao hơn ở nhóm có MetS. Nhưng sự khác biệt giữa hai nhóm vẫn không có ý nghĩa thống kê (DFI: 25,92±20,24 so với 21,65±16,80; p=0,086).

Bảng 4. Tương quan giữa đứt gãy DNA tinh trùng và các nhóm rối loạn chuyển hoá

Yếu tố	BMI <23			BMI ≥23		
	Coef.	95% CI	p	Coef.	95% CI	p
Tuổi (năm)	0.40	-0.19-0.99	0.184	-0.235	-0.73 - 0.26	0.349
Hội chứng chuyển hoá						
Không	Ref			ref		
Có	-4.49	-14.50- 5.52	0.376	6.89	1.01 - 12.78	0.022
Thời gian vô sinh	-1.22	-1.13-0.89	0.811	-0.91	-2.08 - 0.27	0.131
Phân loại vô sinh						
Nguyên phát	ref			ref		
Thứ phát	-0.51	-7.46-6.43	0.884	-2.14	0.54 - 1.83	0.990

Bảng 4 cho thấy sự ảnh hưởng của rối loạn chuyển hoá lên đứt gãy DNA tinh trùng thông qua phân tích đa biến sau khi hiệu chỉnh độ tuổi, phân loại vô sinh và thời gian vô sinh ở các nhóm BMI. Chỉ số đứt gãy DNA tinh trùng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm MetS khi so với nhóm không MetS [Coef. 6.89 (95%CI: 1.01-12.78)] ở đối tượng thừa cân. Đối với bệnh nhân cân nặng bình thường, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p=0,0376).

IV. BÀN LUẬN

Mặc dù nhiều nghiên cứu trước đây đã khẳng định mối liên quan giữa MetS với sự suy giảm nồng độ testosterone, hormone-binding globulin và DHEA-S [16], sự ảnh hưởng của MetS hoặc tình trạng tăng lipid máu, béo phì và rối loạn dung nạp đường lên chất lượng tinh trùng, đặc biệt là SDF vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy rằng chính BMI có mối liên quan mật thiết với tình trạng tăng SDF, trong khi đó hội chứng chuyển hoá lại không thấy được sự ảnh hưởng rõ rệt. Sự tăng lên mô mỡ sẽ dẫn đến tăng quá trình chuyển hoá từ testosterone thành estrogen, và hệ quả là ức chế trục hạ đồi - tuyến yên làm rối loạn quá trình sinh tổng hợp tinh trùng [12]. Sự tăng lên của BMI có mối liên quan với mật độ thấp của tinh trùng và tỉ lệ mang thai ở các chu kỳ hỗ trợ sinh sản [20]. Hơn nữa, lượng lớn testosterone ở những người béo phì phải trải qua quá trình chuyển hoá tạo thành estrogen, vì vậy sẽ dẫn đến tình trạng stress oxy hoá và ức chế ngược lên trục dưới đồi - tuyến yên, làm tăng sự đứt gãy DNA trong tinh trùng [21]. Vì vậy,

WC được nhận thấy có mối liên quan với giảm tổng số lượng tinh trùng cũng như mật độ tinh trùng thấp [21]. Một phân tích tổng hợp năm 2013 trên 21 nghiên cứu đã kết luận rằng OR của tình trạng vô tinh/nhược tinh ở bệnh nhân thừa cân, béo phì, và béo phì trung tâm lần lượt là 1.11; 1,18; và 2,04 [22]. Hơn nữa, phẫu thuật hút mỡ cho thấy tiềm năng có thể cải thiện chất lượng tinh trùng và kết cục thai kỳ [23]. Stone và cộng sự kết luận rằng nam giới trên 34 tuổi có sự suy giảm về chất lượng tinh trùng và khả năng mang thai tự nhiên [24]. Tóm lại, những dữ liệu trong nghiên cứu này cho thấy nam giới thừa cân có nguy cơ tăng đứt gãy DNA tinh trùng và đặc biệt nhấn mạnh chỉ số BMI là một yếu tố có thể giúp đánh giá một phần về chất lượng tinh trùng.

Nhiều nghiên cứu khác trên đối tượng rối loạn chuyển hoá cho thấy sự suy giảm chất lượng tinh trùng [10, 25]. Tuy vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi lại không nhận thấy được điều này. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về đặc điểm nhân trắc học giữa các quần thể nghiên cứu như độ tuổi, chủng tộc. Độ tuổi càng lớn có thể dẫn đến tăng khả năng mắc rối loạn chuyển hoá [26], trong khi đó bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình khá thấp (35,26±5,87). Hơn nữa, giới hạn bình thường vòng eo người Châu Á được áp dụng trong nghiên cứu này là 90cm, các nghiên cứu khác sử dụng ngưỡng 102cm. Béo phì có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản bằng cách thay đổi đặc điểm sinh lý và cấu trúc phân tử của các tinh nguyên bào trong tinh hoàn và gây rối loạn quá trình trưởng thành của tinh trùng [21]. Hội chứng chuyển



hoá nên được đánh giá phối hợp với chỉ số BMI để tiên lượng chức năng sinh sản thay vì sử dụng đơn thuần. Một nghiên cứu khác năm 2010 sử dụng test COMET nhận thấy bệnh nhân béo phì có sự tăng lên đứt gãy DNA tinh trùng, trong khi nhóm thừa cân lại không quan sát được tình trạng này [27]. Một tác giả khác sử dụng 8-OHdG nhằm khảo sát stress oxy hoá trong tinh dịch đã kết luận rằng SDF có tương quan thuận với tất cả các chỉ số sau: BMI, vòng eo, lipid máu [6]. Rõ ràng, các nghiên cứu đang tập trung đánh giá mối liên quan giữa béo phì và đứt gãy DNA tinh trùng, trong khi đó các dữ liệu về mối liên quan giữa rối loạn chuyển hoá và đứt gãy DNA tinh trùng còn rất hạn chế.

Một khía cạnh khác cần xem xét đó là mức độ tin cậy của các kỹ thuật xét nghiệm SDF. Cho đến nay, chưa có sự thống nhất phương pháp đánh SDF nào là tối ưu. Hơn nữa, các tiêu chuẩn liên quan đến kỹ thuật phân tán chất nhuộm sắc vẫn chưa có sự đồng thuận bởi vì sự khác nhau của các kit xét nghiệm, cũng như thiết bị đánh giá. Vì vậy, cho đến nay kỹ thuật SCD vẫn chưa được xem là

tiêu chuẩn tối ưu nhằm khảo sát trình trạng đứt gãy DNA tinh trùng. Điều này làm một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tóm lại, chúng tôi nhận thấy rằng đối với nam giới trẻ tuổi từ cặp vợ chồng vô sinh, BMI có thể được sử dụng như một yếu tố độc lập nhằm dự báo sự tăng lên đứt gãy DNA tinh trùng. Hội chứng chuyển hoá có những vai trò nhất định dẫn đến tăng đứt gãy DNA tinh trùng, đặc biệt ở những bệnh nhân thừa cân. Cần nhiều nghiên cứu với đối tượng lớn tuổi hơn và cỡ mẫu lớn hơn nhằm khẳng định được ảnh hưởng của rối loạn chuyển hoá lên chất lượng tinh trùng

V. KẾT LUẬN

Ở các nam giới vô sinh, BMI là yếu tố tiên lượng kết quả đứt gãy DNA tinh trùng. Hội chứng chuyển hoá đóng vai trò quan trọng dẫn đến đứt gãy DNA tinh trùng, đặc biệt ở đối tượng thừa cân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys (2012). *PLoS Med*, 9(12):e1001356.
2. Sigman M, Jarow J (2002). Male infertility. In: Walsh, editor. *Campbell's urology*. eighth ed. Philadelphia: Saunders, p. 1475e531.
3. Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG, et al. (2002) Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*, 78:313e8.
4. Spano M, Bonde JP, Hjøllund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility (2000). The Danish first pregnancy planner study team. *Fertil Steril*, 73:43e50.
5. Pourmasumi S, Sabeti P, Rahiminia T, Mangoli E, Tabibnejad N, Reza Talebi A (2017). The etiologies of sperm DNA abnormalities in male infertility: an assessment and review. *Int J Reprod Biomed*, 15(6):331e44.
6. Pearce KL, Hill A, Tremellen KP. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity (2019). *Basic Clin Androl*, 29(1):6.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart association/national Heart, Lung, and blood Institute scientific statement. *Circulation*, 112:2735e52.
8. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome*. Available at: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id%4705&task%4download>.
9. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. (2003) American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 9:237e52.
10. Ventimiglia E, Capogrosso P, Colicchia M, Boeri L, Serino A, Castagna G, et al. (2016). Metabolic syndrome in white European men presenting for secondary couple's infertility: investigation of the clinical and reproductive burden. *Int J Androl*, 4(5):944e51.
11. Elsamanoudy AZ, Abdalla HA, Hassanien M, Gaballah MA (2016). Spermatozoal cell death-inducing DNA fragmentation factor-a-like effector A (CIDEA) gene expression and DNA fragmentation in infertile men with metabolic syndrome and normal seminogram. *Diabetol Metab Syndrome*, 8(1):1e10.
12. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE (2008). The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl*, 29(3):251e9.
13. Borges Jr E, Zanetti BF, Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli Jr A (2019). Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of nonmale factor infertility. *Fertil Steril*, 112(3):483e90.

14. World Health Organization (2010). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.
15. Fernandez JL, Muriel L, Goyanes V, Segrelles E, Gosalvez J, Enciso M, et al (2005) Halosperm is an easy, available, and cost-effective alternative for determining sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril*, 84:860.
16. Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, et al. (2007) Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod*, 22(7). 1871e7.
17. Ponzolzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S (2005) Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol*, 47(1):80e5.
18. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Højgaard A (2013). Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Int J Androl*, 1(4):602e6.
19. Schisterman EF, Mumford SL, Chen Z, Browne RW, Boyd Barr D, Kim S, et al. (2014). Lipid concentrations and semen quality: the LIFE study. *Int J Androl*, 2(3). 408e15.
20. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M (2011). Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril*, 95(5): 1700e4.
21. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM (2014). The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Hum Reprod*, 29(2). 193e200.
22. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al (2013). BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 19(3). 221e31.
23. Shafik A, Olfat S (1981). Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol*, 53(1):55e61.
24. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP (2013). Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril*, 100:952e8.
25. Lotti F, Corona G, Degli Innocenti S, Filimberti E, Scognamiglio V, Vignozzi L, et al (2013). Seminal, ultrasound and psychobiological parameters correlate with metabolic syndrome in male members of infertile couples. *Int J Androl*, 1(2). 229e39.
26. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al (2015). The metabolic syndrome across Europe e different clusters of risk factors. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 22(4): 486e91.
27. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. (2010). Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*, 93(7):2222e31.

