

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Františka Sakmárová**

Antropologické aspekty mužské infertility  
Anthropological aspects of male infertility

**Bakalářská práce**

Školitel: Mgr. Jan Novák

Praha, 2018

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 15. 8. 2018

Podpis: .....

**Poděkování:**

Především bych ráda poděkovala mému školiteli Mgr. Janu Novákovi za jeho cenné rady, podnětné připomínky, vstřícnost a odborné vedení při zpracování mé bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině a blízkému okolí za podporu během studia.

## Abstrakt

---

V současné době má stále více párů problém počít dítě. Celosvětově postihuje infertilita přibližně 15 % párů, přičemž podíl mužů na tomto problému je odhadován 20–70 %. Prevalence mužské infertility v období několika posledních desetiletích globálně stoupala, zhoršily se také parametry kvality spermatu. Z hlediska etiologie mužské infertility je poměrně náročné jasně určit příčiny tohoto trendu. Kromě nemocných jedinců, u kterých je infertilita způsobená různými genetickými, kongenitálními poruchami či infekcemi, postihuje mužská infertilita i na první pohled zdravé jedince. U těchto infertilních, ale jinak objektivně zdravých jedinců se z hlediska etiologie hovoří především o faktorech environmentálních, z nichž největší hrozbu představují endokrinní disruptory a o faktorech životního stylu, u něhož hraje významnou roli v mužské neplodnosti obezita, alkohol, kouření či stres. Tato práce prezentuje komplexní pohled na mužskou infertilitu. Popisuje nejen současný epidemiologický stav, ale i jeho změny v prostoru a čase. Dále se věnuje etiologii mužské infertility, a to včetně faktorů životního stylu, ve kterých je akcentován antropologický uhel pohledu.

**Klíčová slova:** mužská infertilita, reprodukce, spermie, parametry spermatu, příčiny mužské neplodnosti

## Abstract

---

Nowadays, more and more couples have had trouble with conceiving a child. Worldwide, around 15 % couples are affected by infertility, while men make up for 20–70 % of this problem. In last decades, the prevalence of the male infertility has been rising globally, with the sperm quality parameters becoming worse. From the view of male infertility etiology, it is rather difficult to pinpoint reasons of this trend. Besides sick individuals whose infertility is caused by genetic or congenital malfunctions or infections, the male infertility affects seemingly healthy individuals as well. The infertility of these objectively healthy (albeit infertile) individuals is from the etiological point of view said to be caused by environmental factors, worst of them being endocrine disruptors, and lifestyle factors, such as obesity, alcohol, smoking and stress. This thesis presents a complex view of male infertility problem, describing both its current state in epidemiology and its changes in time and space. Further on, the thesis is dedicated to the etiology of male infertility, including the lifestyle factors, where anthropology point of view is accentuated.

**Keywords:** male infertility, reproduction, sperm, sperm parameters, causes of male infertility

# Obsah

---

1. Úvod .....	1
2. Definice a diagnostika mužské infertility .....	2
3. Prevalence mužské infertility .....	4
3.1 Prevalence v čase .....	4
3.2 Prevalence v prostoru .....	6
4. Reprodukční systém mužů .....	9
4.1 Diferenciace pohlaví .....	9
4.2 Mužské pohlavní hormony .....	9
4.3 Regulace reprodukčního systému mužů .....	10
4.4 Spermatogeneze .....	11
5. Etiologie mužské infertility .....	12
5.1 Organické příčiny mužské neplodnosti .....	12
5.2 Nespecifikovaná etiologie mužské neplodnosti .....	14
5.2.1 Endokrinní disruptory .....	15
5.2.2 Teplota .....	17
5.2.3 Kouření cigaret .....	19
5.2.4 Alkohol .....	20
5.2.5 Obezita .....	21
5.2.6 Stres .....	22
6. Závěr .....	24
7. Seznam použité literatury .....	26

## Seznam zkratk

---

**ABP** = *Androgen-binding protein* (protein vázající androgeny)

**AR** = androgenní receptor

**BMI** = *Body Mass Index* (index tělesné hmotnosti)

**DDT** = dichlordifenyltrichlorethan

**DES** = diethylstilbestrol

**EDC** = *Endocrine Disrupting Chemicals* (endokrinní disruptory)

**FSH** = folikulostimulační hormon

**GnRH** = *Gonadotropin-releasing hormone* (gonadotropní hormon)

**LH** = luteinizační hormon

**OS** = oxidativní stres

**PCB** = polychlorované bifenyly

**WHO** = *World Health Organization* (Světová zdravotnická organizace)

## 1. Úvod

---

Neschopnost počít dítě je v současné době stále častějším jevem. Přesto, že se muži na tomto negativním jevu podílí přibližně v polovině případů, mužské infertilitě není věnována dostatečná pozornost.

Z prováděných epidemiologických studií vyplývá, že prevalence mužské infertility vykazuje stoupající trend a že v posledních desetiletích došlo nejen k poklesu počtu spermií v ejakulátu, ale i ke zhoršení dalších parametrů kvality spermatu. Varující je i fakt, že referenční limity pro parametry spermatu vydávané v manuálech Světovou zdravotnickou organizací (dále jako WHO), byly od roku 1987 už několikrát upravovány (naposledy v roce 2010). Mnoho dnešních zdravých mužů, by tak bylo v minulosti diagnostikováno jako jedinci se sníženou fertilitou.

Z hlediska etiologie je obtížné jednoznačně určit, jaké faktory jsou zodpovědné za neustále se zvyšující prevalenci mužské infertility. Vedle známých organických příčin lze očekávat, že k tomu přispívá i mnoho faktorů životního stylu a prostředí. Poukazuje se zejména na negativní vliv endokrinních disruptorů (dále jako EDC) nebo také teploty. EDC narušují endokrinní systém člověka, čímž mohou negativně ovlivňovat mužský reprodukční systém. V souvislosti mezi životním stylem a mužskou infertilitou hovoříme především o hypokinezi a nadměrném kalorickém příjmu a s tím spojenou obezitou. Tuková tkáň působí u mužů jako estrogenizační faktor, tlumí gonadální osu, přičemž dochází k rozvoji hypogonadizmu. Poruchy v mužském reprodukčním systému mohou také souviset s dalšími činiteli jako je například alkohol, kouření či stres. Je však nutné brát v potaz, že se všechny výše uvedené faktory mohou vzájemně kombinovat, prolínat a společně negativně působit na mužský reprodukční systém.

Cílem této práce je přiblížit problematiku mužské infertility, komplexně popsat prevalenci včetně změn v prostoru a čase. Dále pak popsat etiologii mužské infertility na podkladě organických i neorganických faktorů, kterým je pak pro svůj úzký vztah k antropologii věnována hlavní část práce.



## 2. Definice a diagnostika mužské infertility

---

Infertilita je v současnosti celosvětovým společenským problémem, který se týká vysokého počtu párů na celém světě. Její diagnostikou a terapií se zabývají zejména medicínské obory jako andrologie, gynekologie, imunologie, urologie, genetika či endokrinologie, které využívají poznatky základního výzkumu z oblasti reprodukční a vývojové biologie a z dalších příbuzných oborů. Díky výše uvedenému mezioborovému překryvu lze na infertilitu nahlížet z mnoha hledisek. Jelikož se jedná o globální téma, kterým se zabývá mnoho oborů, může docházet ke špatné interpretaci pojmů. Tato nesrovnalost v definicích vede k obtížnější spolupráci odborníků z různých oblastí. Pro sjednocení terminologie tak Světová zdravotnická organizace uspořádala mezi lety 2014 a 2015 dvě konference, kde došlo ke konsensu 283 pojmů souvisejících s infertilitou (Zegers-Hochschild et al. 2017). Současná definice užívaná v klinické praxi uvádí, že se za infertilitu považuje nemoc reprodukčního traktu, definovaná neschopností počít dítě po dobu 12 měsíců při pravidelném nechráněném pohlavním styku v plodné fázi menstruačního cyklu ženy (Zegers-Hochschild et al. 2009b). V klinické praxi se standardně využívá tato definice založená na intervalu 1 roku, avšak mnozí demografové se na neplodnost dívají z víceletého intervalu a operují spíše s porodem než s početím potomka, jelikož primárním předmětem jejich zájmu je vylíčit realitu v dané společnosti se zohledněním socioekonomických faktorů (Rutstein a Shah 2004). V české klinické praxi se však pojem infertilita v nesouladu s WHO chápe jako stav, při kterém je pár schopen zplodit dítě, ale žena je neschopná donosit živý plod (Velký lékařský slovník 2000).

Z hlediska přímé diagnostiky se mužská neplodnost stanoví tehdy, když jsou výsledky analýzy spermií opakovaně abnormální, což je posuzováno podle kritérií stanovených WHO v páté edici laboratorní příručky pro Vyšetření a zpracování lidského spermatu (WHO 2010). Nejčastěji se u mužů vyskytuje nízká koncentrace spermií (oligospermie), slabá motilita spermií (asthenospermia) a abnormální morfologie spermií (teratospermie) (Harris et al. 2011). Referenční limity pro parametry spermií již byly několikrát upraveny v manuálech WHO v letech 1987, 1992, 1999, 2010 (WHO 1999; 2010). Můžeme tak sledovat dlouhodobý trend v poklesu počtu spermií

v ejakulátu, který WHO hodnotí jako normální. Diagnostické parametry byly za posledních 11 let upraveny do takové míry, že mnoho dnešních mužů s normálními výsledky podle současných kritérií, by podle standardů z minulých let vykazovalo snížený počet spermií (WHO 1999; 2010).

Ještě v roce 1999 byla za normální koncentraci spermií považovaná hodnota  $20 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  a normální morfologii muselo vykazovat více než 30 % spermií (Catanzariti et al. 2013). Nejnovější norma vydaná WHO v roce 2010 charakterizuje semeno zdravého muže následně: objem ejakulátu by měl být minimálně 1,5 ml, celkový počet spermií v ejakulátu  $39 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ , koncentrace spermií  $15 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ , více než 58 % spermií má být živých. Progresivní pohyblivost by měla být vyšší než 32 %, přičemž minimálně 4 % spermií musí vykazovat normální morfologii (viz Tabulka č.1) (WHO 2010).

<b>PARAMETR</b>	<b>DOLNÍ REFERENČNÍ MEZ (2010)</b>	<b>DOLNÍ REFERENČNÍ MEZ (1999)</b>
<b>OBJEM EJAKULÁTU</b>	1,5 ml	2 ml
<b>CELKOVÝ POČET SPERMIÍ (NA EJAKULÁT)</b>	$39 \times 10^6 \text{ ml}$	$40 \times 10^6 \text{ ml}$
<b>KONCENTRACE SPERMIÍ</b>	$15 \times 10^6 \text{ ml}$	$20 \times 10^6 \text{ ml}$
<b>VITALITA ( ŽIVÉ SPERMIE)</b>	58 %	75 %
<b>CELKOVÁ POHYBLIVOST – MOTILITA (PROGRESÍVNI A NEPROGRESÍVNI)</b>	40 %	50 %
<b>MORFOLOGIE SPERMIÍ (NORMÁLNÍ FORMY)</b>	4 %	14 %

Tabulka č.1: Dolní referenční limity pro charakteristiku spermatu podle aktuální normy z roku 2010 a podle normy z roku 1999 (WHO 1999; 2010)

Z hlediska správného pochopení této problematiky je důležité pracovat s pojmem subfertilita, která je definována jako jakákoli forma nebo stupeň snížené plodnosti u páru neúspěšně se snažícího počít dítě. Termín sterilita zase vyjadřuje trvalý stav neplodnosti a na rozdíl od infertility nemá přesně vymezené časové období (Zegers-Hochschild et al. 2009a).

### 3. Prevalence mužské infertility

---

Následující kapitola je zaměřená na prevalenci mužské infertility, na kterou je nutné se dívat komplexněji. Lze na ni nahlížet dvěma způsoby. Můžeme ji sledovat v čase a prostoru. Sledování je o to složitější, protože se prevalence mění s oběma uvedenými parametry. Selektivně byly vybírány studie, které sledovaly infertilitu v určitém časovém horizontu, a dále ty, které se jí věnovaly spíše z geografického hlediska. Z informací uvedených v následujících kapitolách vyplývá, že infertilita celosvětově postihuje 15 % párů (Mascarenhas et al. 2012). Ve 20 až 70 % případů je zapříčiněná pouze muži nebo kombinací patologií na straně mužů a žen (Agarwal et al. 2015). Prevalenční studie poukazují na vzrůstající celosvětovou tendenci výskytu mužské infertility v období několika posledních desetiletích. Existuje i několik studií hovořících o nepřítomnosti tohoto trendu či o jeho úplném opaku.

#### 3.1 Prevalence v čase

Jedním z prvních průkopníků sledování infertility v čase je dánská androložka Elisabeth Carlsen. Ta ve své analýze z roku 1992 ukázala, že hustota spermií klesla mezi lety 1938 a 1990. Uvádí také významné 50% snížení průměrného počtu spermií ze  $113 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  v roce 1940 na  $66 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  v roce 1960 (Carlsen et al. 1992). Výsledky 20leté analýzy kvality spermií ve Francii také jasně ukázaly pokles v recentnějším období mezi lety 1988 a 2007. Byl zaznamenán pokles v koncentraci spermií, jednalo se o 1,5 % ročně a podobný trend byl pozorován i v celkovém počtu spermií, který klesal o 1,6 % ročně (Geoffroy-Siraudin et al. 2012). Výzkum provedený na finských mužích bez ohledu na jejich zdravotní stav, studoval kvalitu spermatu mezi lety 1998 až 2006 a zjistil, že se ve sledované oblasti snížila koncentrace spermií, jejich celkový počet, procento i počet morfologicky normálních spermií. Průměrná koncentrace spermií byla  $67 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  u mužů narozených v letech 1979–1981,  $60 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  v letech 1982-83 a  $48 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  v roce 1987. Celkový počet morfologicky normálních spermií byl  $18 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ,  $15 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  a u mužů narozených v roce 1987 klesl až na  $11 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ . Tyto údaje poukazují na to, že muži narození později mají nižší hodnoty sledovaných parametrů než starší ročníky mužů, přičemž by tento trend měl být opačný, neboť

výsledky analýz poukazují na skutečnost, že se se zvyšujícím věkem parametry spermií snižují (Jørgensen et al. 2011; Eskenazi 2003).

Výše uvedené studie, jako i mnoho dalších, sledovaly vzorek mužské populace získaný náhodným sběrem. Pro klinickou prognózu, nebo také z hlediska sledování rizikových faktorů je důležité monitorovat i muže s již s diagnostikovanou poruchou fertility. V letech 1996 až 2017 byli sledováni muži v neplodných vztazích. Z 2490 mužů se analyzovalo 74 % mužů, u nichž koncentrace spermií byla vyšší než  $20 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  (normální koncentrace spermií podle kritérií WHO v roce 1992). Během sledovaného 12letého období průměrný počet spermií u uvedených 74 % mužů klesl o  $6 \times 10^6$  spermií ročně z  $328 \times 10^6$  v roce 1996 na  $260 \times 10^6$  v roce 2007 a koncentrace spermií se snížila ze  $102,9 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  na  $92,7 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  (Feki et al. 2009). V průběhu 13 let byla přezkoumávána kvalita spermií u 7770 jedinců, kteří měli vyšetření spermií jako část hodnocení neplodnosti na klinice v letech 1993–2005. Tato studie zaznamenala statisticky významné rozdíly v semenných charakteristikách subjektů analyzovaných v časovém rozpětí 13 let, tj. v rozmezí roků 1993–1994 a 2004–2005. Průměrná hustota spermií mezi neplodnými muži v letech 2004–2005 činila  $26 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ , což byly hodnoty výrazně nižší, než průměrná hustota spermií pozorována v letech 1993–1994 ( $38 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ). Průměrný trend byl pozorován i v motilitě a v kvalitě spermií (Adiga et al. 2008). Výsledky studie srovnávající kvalitu spermií mužů prezentujících problémy s neplodností v časovém rozmezí v letech 1980–1985 a 2000–2006 jasně naznačují, že při srovnání let 1980 a 2000 došlo k výraznému snížení objemu spermatu, ale i ke snížení celkové motility. Koncentrace se výrazně nezměnila, naopak rychlost poklesu motility s rostoucím věkem byla v roce 1980 vyšší (Mukhopadhyay et al. 2010). Jedna z nejnovějších studií ukazuje signifikantní pokles koncentrace spermií (přes 50%) a celkového množství spermií u mužů v západních zemích v letech 1973–2011. Nejvýznamnější pokles byl uveden zejména ve studiích ze Severní Ameriky, Evropy a Austrálie. V tomto časovém období koncentrace spermií poklesla ročně o  $0,70 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ . Podobný trend byl zaznamenán i v celkovém počtu spermií, který klesal o  $2,23 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  ročně. Analýza tedy ukazuje výrazné snížení těchto parametrů za poslední 4 desetiletí a nezaznamenala žádné důkazy o tom, že by se v posledních letech tento trend ve snižování nějak měnil. Zdůraznila též potřebu výzkumu příčin, které vedou ke zhoršenému reprodukčnímu zdraví mužů. (Levine et al. 2017).

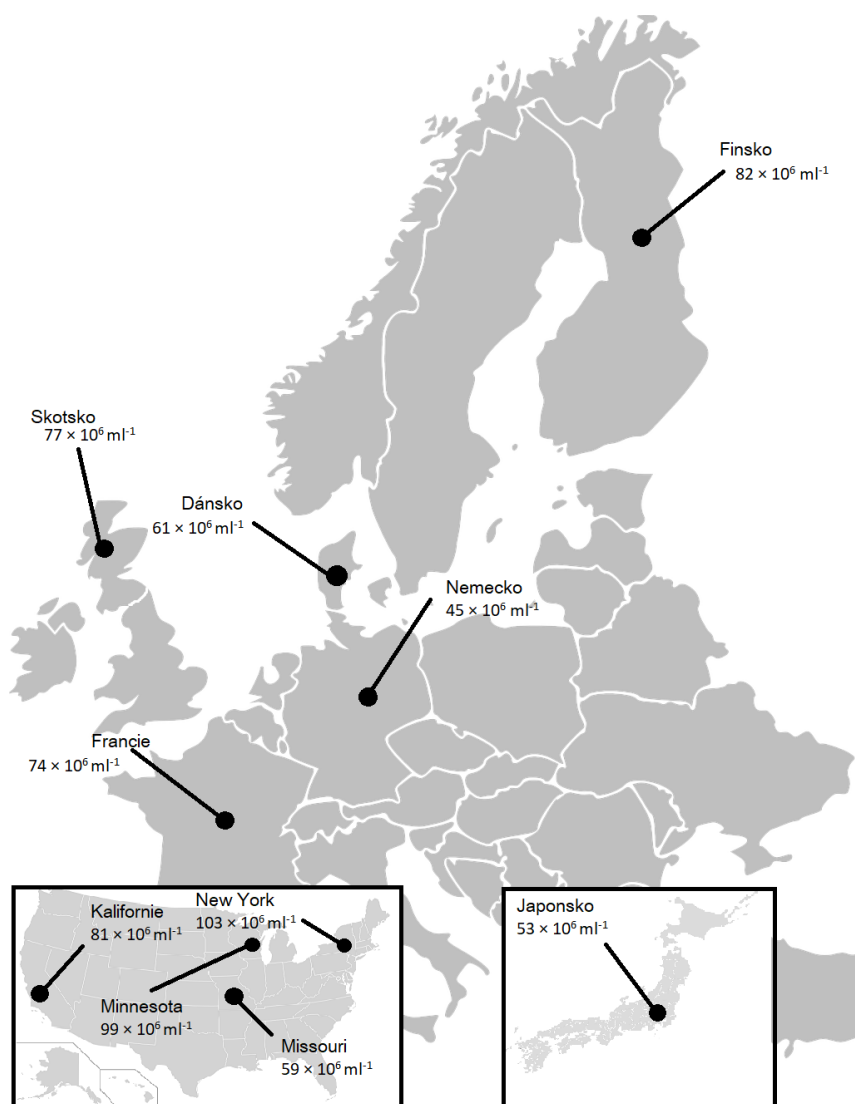
Přestože většina studií v posledních letech poukazuje na problém stále narůstající mužské infertility a uvádí signifikantní pokles v parametrech spermií, existují i důkazy o zvýšení některých parametrů mužských spermií. U 510 mužů sledovaných mezi lety 1972–1993, kteří nevykazovali žádné zdravotní problémy, nebylo zjištěno signifikantní snížení koncentrace spermií ani celkový počet spermií v ejakulátu. Tato studie tak nesouhlasí s výše uvedeným průzkumem E. Carlsen, která zaznamenala nepřetržité snižování koncentrací spermií v čase. Autoři tvrdí, že studie analyzované E. Carlsen byly provedeny v různých zemích z odlišných důvodů a analýzy spermatu byly také různé. Uvádí, že jelikož není jasné, zda jejich data pocházejí z jednoho či více vzorků daného subjektu a zda jde o aritmetický nebo geometrický průměr, tak se kvalita údajů, které zkoumali, může lišit (Paulsen et al. 1996). V USA byly analyzovány vzorky spermatu u 1283 mužů v letech 1970 až 1994. Během tohoto 25letého období se zjistilo paradoxní zvýšení koncentrace spermií ze  $77 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  v roce 1970 na  $89 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  v roce 1994. Dle této studie se koncentrace v průměru zvyšovala o 0,65 % ročně (Fisch et al. 1996).

### 3.2 Prevalence v prostoru

Na základě analýzy dostupné literatury lze předpokládat existenci geografických rozdílů v kvalitě spermií. Stanovit regionální výpočet míry neplodnosti je však z mnoha důvodů náročný. Epidemiologická hlášení a z nich generované statistiky mohou být mnohdy velmi nepřesné, protože se odvíjejí od kvality a dostupnosti poskytované zdravotní péče. Navíc výše uvedený problém v nepřesném (a to i v českém prostředí) užívání odborných pojmů související s infertilitou vedou k poměrně nelehké situaci při porovnávání prevalenčních studií z celého světa.

Severní Afrika, subsaharská Afrika a východní Evropa patří mezi oblasti s nejvyšší mírou mužské neplodnosti (Agarwal et al. 2015). S vysokou neplodností v těchto oblastech může častokrát korelovat vysoký počet sexuálně přenosných infekcí, ale i množství lékařských zákroků prováděných za nehygienických podmínek (Lunenfeld a Van Steirteghem 2004). Evropa, Severní Amerika, či Austrálie patří mezi nejrozvinutější země, proto je i míra neplodnosti přesněji stanovena a lépe hlášena než v méně rozvinutých zemích. Odhaduje se, že v Severní Americe postihuje infertilita 4,5–6 % mužů, v Evropě 7,5 % mužů a v Austrálii je infertilních až 8 % mužů

(Jungwirth et al. 2012; Australian Institute of Health and Welfare 2012; Thoma et al. 2013). Tyto rozdíly nejsou patrné jen z celosvětového hlediska, ale můžeme je sledovat i na regionální úrovni. Rozdíly v parametrech spermatu byly zjištěny i u fertilních mužů ve Spojených státech. Kvalita spermií se hodnotila ve 4 oblastech. Celková koncentrace byla nejnižší v Missouri ( $59 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ) proti koncentraci zjištěné v New Yorku ( $103 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ), Minnesotě ( $99 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ) a v Kalifornii  $81 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ). Motilita spermií byla v Missouri také nižší v porovnání s ostatními (Swan et al. 2003). Jasně rozdíly v kvalitě spermatu, které podporovaly existenci regionálních rozdílů, byly detekovány i v Evropě. V evropských městech byly zjištěny nejnižší koncentrace spermií u mužů z Dánska (v průměru  $61 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ), jež následovali Francouzi ( $74 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ). Skotové ( $77 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ) a finští muži měli nejvyšší počet spermií ( $82 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ). Motilita byla nejvyšší u mužů ze Skotska (68 %), naopak nejnižší ve Francii (55 %) (Jørgensen et al. 2001). Podobně jako u Dánů, byla nízká kvalita spermií detekována i u mladých mužů zastupujících německou populaci – Lipsko a Hamburk. Avšak mezi těmito dvěma německými skupinami nebyl zjištěn významný rozdíl v parametrech spermatu. (Paasch et al. 2008). V Asii, na rozdíl od Evropy, bylo provedeno jen několik málo studií. Studie sledující prevalenci mužské infertility v Japonsku ukázala, že je jejich kvalita spermií téměř tak nízká jako u mužů z Dánska. Koncentrace spermií byla  $53 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  a motilita spermií byla 62 % (Iwamoto et al. 2006). Pro snadnější orientaci byla na základě výše uvedených studií vytvořena mapa, zobrazující rozdílné průměrně hodnoty koncentrací spermií ve vybraných oblastech světa (viz Obrázek č.1). Důvody této geografické odlišnosti nejsou známy, ale mohou být připisovány socioekonomickým, environmentálním či výživovým faktorům (Fisch et al. 1996).



Obrázek č. 1: Průměrná koncentrace spermií mužů v různých geografických oblastech uváděná ve vybraných studiích. Volně zpracováno dle Swan et al. 2003; Jørgensen et al. 2001; Paasch et al. 2008 a Iwamoto et al. 2006.

## 4. Reprodukční systém mužů

---

### 4.1 Diferenciace pohlaví

Sexuální diferenciace je slet procesů, při kterých nediferencovaný zárodek získává ženské anebo mužské charakteristiky, tj. dochází k rozlišení pohlavních znaků v pohlavních žlázách a orgánech. Pohlaví je určováno pohlavními chromozomy X a Y, přičemž obě pohlaví mají jeden chromozom X a druhý typ pohlavního chromozomu určuje pohlaví jedince. Kombinace XX určuje ženské pohlaví a kombinace XY mužské. U obou pohlaví je počáteční vývoj srovnatelný. Na Y chromozomu je přítomen gen, který se označuje SRY. Pokládá se za základní gen, rozhodující o tom, zda se vyvine žena nebo muž a v primitivních mužských pohlavních orgánech způsobuje vývoj Sertoliho buněk. Když se v těle tento gen aktivuje, Sertoliho buňky začnou uskláňovat glykogen, dělí se a aktivují vznik prvních spermatogonií. Produkci Anti-Müllerova hormonu, který je aktivován v Sertoliho buňkách dochází k potlačení Müllerova vývodu, čímž je zabráněno vývoji ženského reprodukčního traktu. Sertoliho buňky také ovlivňují vznik Leydigových buněk, jejichž produktem je testosteron potřebný pro vývoj Wolffových kanálů, nadvarlete, chámovodu a semenných váčků (Wilson et al. 1981; Rey et al. 2000).

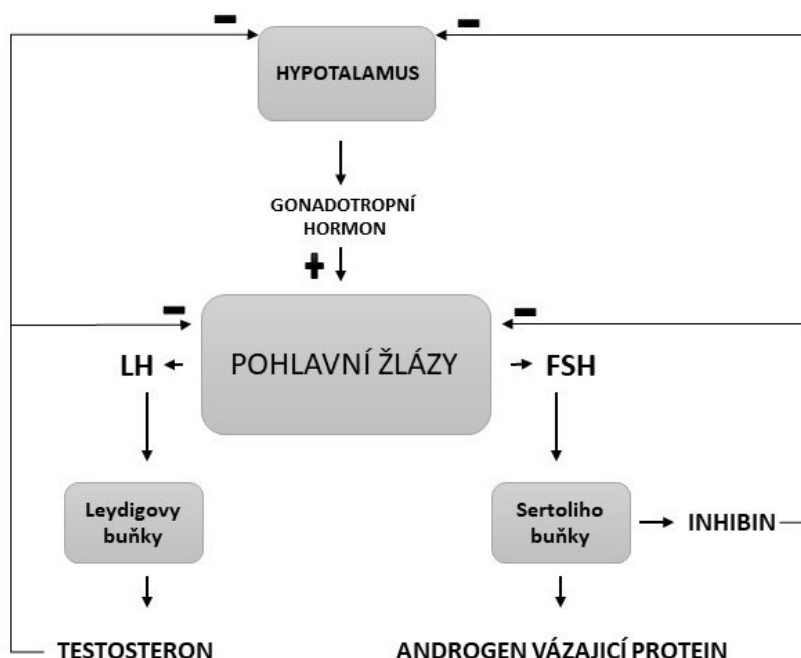
### 4.2 Mužské pohlavní hormony

Ve varlatech, které jsou hlavním mužským reprodukčním orgánem, dochází k vývoji mužských pohlavních buněk – spermií. Varlata, jako důležitá endokrinní párová žláza, také produkuje několik hormonů, které se společně nazývají androgeny. Jsou zodpovědné za řízení vývoje a udržování mužských pohlavních znaků. Testosteron patřící do skupiny androgenů se řadí mezi nejvýznamnější pohlavní hormony u mužů a je z něj v některých tkáních tvořen dihydrotestosteron, jehož androgenní účinek je vyšší než účinek testosteronu. Dihydroepiandrosteron má slabé androgenní účinky avšak sám je významným prekurzorem pro tvorbu testosteronu (Mooradian et al. 1987).



### 4.3 Regulace reprodukčního systému mužů

Podstatnou roli v regulaci reprodukčního systému sehrává Hypothalamo – hypofyzárně – gonadální osa. Syntéza testosteronu a mužská fertilita jsou řízeny mechanismem zpětné vazby v komplexu, ve kterém mezi sebou interagují hypothalamus, hypofýza, pohlavní žlázy – varlata. Gonadotropní hormon (dále jako GnRH) vylučovaný z hypothalamu se váže na receptory v hypofýze, a to stimuluje uvolňování 2 hormonů: luteinizačního (dále jako LH) a folikulostimulačního hormonu (dále jako FSH). Tyto hormony cestují v krevním oběhu do varlat a stimulují jejich funkci. LH se podílí na řízení výroby testosteronu ve varlatech tím, že stimuluje Leydigovy buňky, zatímco FSH stimuluje Sertoliho buňky k syntéze proteinu vázajícího androgeny (dále jako ABP) a inhibinu. ABP se váže na testosteron a udržuje ho v semenotvorných kanálcích. Inhibin podporuje spermatogenezi (viz níže) a inhibuje produkci LH, FSH a GnRH. Zvýšené hladiny testosteronu a inhibinu působí negativní zpětnou vazbou na hypofýzu a hypothalamus a výsledkem je snížená produkce LH a FSH. Následně se také snižuje produkce testosteronu a inhibinu (viz Obrázek č.2) (de Kretser et al. 1998; Handelsman 2016).



Obrázek č. 2: Hypothalamo – hypofyzárně – gonadální osa. Volně zpracováno dle de Kretser et al. 1998 a Handelsman 2016.

## 4.4 Spermatogeneze

Sled procesů, které vedou k tvorbě zralých spermií v semenotvorných kanálcích, varlat nazýváme spermatogeneze. K dosažení plodnosti u mužů je nezbytné její fyziologické fungování (Jungwirth et al. 2012).

Zárodečné buňky, které stojí na počátku spermatogeneze, jsou náhodně rozmístěny na bazální membráně semenotvorných kanálků, nazývají se spermatogonie a podstupují několik mitotických dělení. Část spermatogonií se dělí, aby se zachoval počáteční stav, a z části dělením vzniknou diploidní primární spermatocyty. Z těch se meiotickým dělením vytvoří haploidní sekundární spermatocyty, které se v druhém meiotickém dělení rozdělí na spermatidy, haploidní buňky, jež následně procházejí procesem spermiogeneze. Tato transformace, při níž dochází ke kondenzaci buněčného jádra, vytvoření bičíku a ke snížení množství cytoplazmy, umožňuje vznik spermií (Setchell a Breed 2006).

Podmínky pro úspěšné fungování spermatogeneze, jsou poměrně speciální a vyžadují vytvoření jedinečného prostředí uvnitř semenných kanálků. V průběhu spermatogeneze tak důležitou roli hraje několik testikulárních struktur a buněk. Na bazální straně semenotvorného kanálku se nacházejí podpůrné Sertoliho buňky, které slouží k podpoře a vyživování nezralých spermií. Vytváří mezi sebou těsné spoje a tím se podílí i na vzniku hematotestikulární bariéry. Tato důležitá ultrastruktura ve varlatech vytváří jedinečné mikroprostředí pro vývoj a zrání meiotických a postmeiotických zárodečných buněk (Jiang et al. 2014).

Peritubulární tkáň tvoří zejména vrstvy peritubulárních buněk, tedy buněk hladké svaloviny, myofibroblastu, které jsou uspořádané kolem kanálku. Vzhledem k tomu, že se jedná o hladkou svalovinu, umožňují kontrakce stěn. Vyvolané kontrakce se následně podílí na pohybu spermií ven z kanálku. Intersticiální vazivo, které se nachází mezi semenotvornými kanálky, obsahuje imunokompetentní buňky, krevní a lymfatické cévy, makrofágy a lymfocyty. Zahrnuje také Leydigovy buňky- výše uvedené producenty testosteronu (Neto et al. 2016).

## 5. Etiologie mužské infertility

---

K problémům s mužskou plodností může přispět řada organických, environmentálních příčin, stejně tak jako ji může zapříčinit životní styl mužů. Tyto potíže jsou individuální a mohou být způsobeny jedním nebo kombinací více faktorů. V mnoha případech však není identifikovatelná žádná objektivní příčina. Až v 40–60 % případů je jedinou klinicky stanovenou abnormalitou kvalita spermatu (Dohle et al. 2005). Mužskou infertilitu lze rozdělit do dvou skupin. U první jsou známé organické příčiny, u druhé je infertilita jediným klinickým nálezem. Hranice mezi těmito dvěma skupinami je umělá a tyto 2 skupiny se tak mohou vzájemně prolínat.

### 5.1 Organické příčiny mužské neplodnosti

V případech, ve kterých je příčina mužské neplodnosti klinicky zřejmá, se jedná zejména o genetické, endokrinní, kongenitální poruchy a infekce.

Mezi nejvíce studované můžeme řadit varikokélu (rozšíření žil v oblasti šourku), která je přítomna u přibližně 25 až 40 % infertilních mužů. Toto onemocnění způsobuje snižování produkce spermií a objemu varlat, a má proto nebezpečný účinek na funkci varlat (WHO 1992). Přesný důvod, proč způsobuje neplodnost však není známý. Předpokládá se, že to také může souviset s abnormální regulací teploty varlat (Fretz a Sandlow 2002).

Významný vliv na mužskou infertilitu mají také infekce. Až 15 % mužské neplodnosti souvisí s infekcí genitálního traktu. Zjistilo se, že mezi *Ureaplasma urealyticum* a *Mycoplasma hominis* a mužskou neplodností existuje významný vztah (Huang et al. 2015). *Ureaplasma urealyticum* se pojí nejen se sníženou motilitou spermií, ale často i s jejich špatnou morfologií (Liu et al. 2014).

V etiologii mužské neplodnosti se mohou rovněž uplatňovat antispermatické protilátky. Jejich přítomnost u mužů může vést ke snížené plodnosti. Při imunologické neplodnosti buňky imunitního systému vytvářejí protilátky, které mylně identifikují spermie jako cizí elementy, svážou se s nimi a snaží se je eliminovat. Dochází při tom

k poruchám ve zrání spermií. Je negativně ovlivněna celková kvalita, jejich funkce i motilita (Shibahara et al. 2002).

Mnoho případů mužské infertility je diagnostikováno na základě genetických poškození. Genetické poruchy, mezi které patří například chromozomální abnormality (např. Klinefelterův syndrom, kdy se muž narodí s dvěma X chromozomy a jedním X chromozomem), nebo delece Y-chromozomu, se podílejí přibližně na 20 % případů mužské infertility (Chandley 1979). Kryptorchidismus (vývojová vada mužského genitálu charakterizovaná nepřítomností varlete v šourku), patřící mezi vrozené poruchy se obecně spojuje se sníženým počtem spermií, následně vede k mužské neplodnosti. Bylo zjištěno, že 9,4 % infertilních mužů mělo v minulosti kryptorchidismus (Mieusset et al. 1995).

Mezi významné organické činitele ovlivňující mužskou plodnost můžeme zařadit i rakovinu. Prevalence nádorů testikulárních zárodečných buněk, který zahrnuje mnoho typů rakoviny varlat, se mezi lety 1973– 2002 zvyšoval po celém světě (Chia et al. 2010). S použitím údajů ze studie, v níž se uvádí, že bylo vyšetřeno 1539 neplodných mužů a každému se přiřadila diagnóza, lze vytvořit tabulku (viz Tabulka č.2), kde je zobrazená relativní četnost hlavních diagnostických kategorií. U více než 40 % mužů v této studii se však nepodařilo objevit žádnou objektivní příčinu jejich infertility (Rowe et al. 2000).

	<b>RELATIVNÍ ČETNOST (%)</b>
<b>SEXUÁLNÍ/ EJAKULAČNÍ DYSFUNKCE</b>	<b>4,6</b>
<b>IMUNOLOGICKÉ PŘÍČINY</b>	<b>11,0</b>
<b>SEMINÁLNÍ ABNORMALITY PLAZMY</b>	<b>0,2</b>
<b>OBSTRUKČNÍ AZOOSPERMIE</b>	<b>1,1</b>
<b>KAUZÁLNÍ ČINITEL*</b>	<b>38,8</b>
<b>IDIOPATICKÁ NEPLODNOST</b>	<b>44,3</b>

\*Kauzální činitel v přítomnosti abnormální kvality spermatu

Tabulka č.2: Distribuce diagnóz mezi 1549 neplodnými muži. Volně zpracováno dle (Rowe et al. 2000).

## 5.2 Nespecifikovaná etologie mužské neplodnosti

Pouze stoupající prevalence organických poruch mužské plodnosti plně nevysvětluje stoupající prevalenci mužské infertility ani geografické rozdíly v kvalitě a počtu spermií. Existuje podezření, že k tomu přispívají i další faktory, a to zejména environmentální, jako je vystavení účinkům různých chemických látek, tepla a radiace. Se změnami spermatogeneze bývá spojována i expozice environmentálních estrogenů a pesticidů. Potenciální rizikový vliv mohou mít také faktory spojené se životním stylem, mezi které patří kouření cigaret, konzumace alkoholu a drog, chronický stres a malnutrice (Lahdetie 1995; De Celis et al. 1996).

U volně žijících živočichů se dají sledovat změny v reprodukci samců. Týkají se feminizace samců, snížené plodnosti, schopnosti líhnutí, životaschopnosti potomků, narušené sekrece hormonů a změn sexuálního chování (Colborn et al. 1993). Pozorování divoké zvěře ve vztahu ke znečištěnému i životnímu prostředí naznačují, že chemické látky vytvořené člověkem vyvolávají nežádoucí účinky v samčím (i samičím) reprodukčním systému (Toppari et al. 1996).

Endokrinní systém je nejvíce citlivý na narušení během vývoje tkání. Nejzranitelnější skupinou u savců jsou samčí plody. K mužskému, respektive samčímu, pohlavnímu vývoji je nutná hormonální sekrece fetálních gonád a také citlivost cílových tkání na androgeny. Maskulinizace genitálních primordií může probíhat jenom v krátkém období nitroděložního vývoje. Každá komponenta mužského pohlavního traktu se tak vyvíjí v určitém „kritickém období“. Prvním krokem mužské diferenciaci je už výše zmíněná regrese Müllerova vývodu, probíhající pod vlivem Anti-Müllerova hormonu. Díky zcela závislému rozvoji na hormonech, je plod mužského pohlaví, v porovnání se samičím plodem, více náchylný a citlivý na endokrinní poškození (Sharpe 2006).

Předpokládá se, že pokles tvorby spermií je v úzkém spojení s mnoha vývojovými poruchami samčího reprodukčního traktu. Tyto poruchy nastávají, pokud je mužský plod nadměrně vystaven estrogenu, který je považován za hlavní suspektní faktor (Sharpe a Skakkebaek 1993). Známé jsou však i další příčiny, které narušují vývoj mužského reprodukčního systému.

### 5.2.1 Endokrinní disruptory

Ve světě, v němž žijeme, jsou chemické látky součástí našeho každodenního života. V minulém století začala obrovská chemizace prostředí, která má negativní dopad na životní prostředí včetně člověka. Mnohé z těchto chemických látek mohou ovlivňovat endokrinní systém a zasahovat do hormonálních kontrolovaných procesů u lidí a zvířat.

WHO charakterizuje endokrinní disruptory jako exogenní chemické látky nebo směsi chemických látek, které mění funkci endokrinního systému a následně způsobují nepříznivé účinky na organismus, nebo jeho potomstvu (Damstra et al. 2002). EDC zahrnují perzistentní organické znečišťující látky, které se často vyskytují v životním prostředí a jsou toxické, dále bioakumulativní chemické látky, pesticidy, farmaceutické prostředky, kovy, organokovové chemikálie, přirozené nebo umělé hormony.

Za EDC je považováno široké spektrum látek, s kterými denně přicházíme do kontaktu a jsme denně vystavováni jejich účinkům. Nevznikají jenom cílenou produkcí, ale i jako vedlejší produkty v různých průmyslových odvětvích. Můžeme je najít v drtivé většině výrobků denní spotřeby, jako jsou plastové láhve, plechovky, kovové konzervy, obaly hraček, čisticí prostředky, nachází se však i ve stavebních materiálech, jako jsou nátěry, podlahy, barvy, laky, tapety, lepidla. Obsahují je i kosmetické nebo medicínské výrobky, či dětské hračky (Heudorf et al. 2007; Meeker a Ferguson 2011).

EDC nepůsobí přímo toxicky, ale především interferují s přirozenými hormony kvůli jejich silnému potenciálu vázat se na hormonální receptory. Po navázání na tyto receptory pak napodobují účinek přirozeného hormonu (agonistický účinek) (Tabb a Blumberg 2006). EDC se však mohou vázat i bez aktivace receptoru, blokovat ho a inhibovat svým antagonistickým účinkem. Ve většině případu imitují úlohu ženského pohlavního hormonu estrogenu, čímž vážně narušují rovnováhu endokrinního systému u mužů. Vliv EDC je nejrizikovější zejména v období maskulinizace (sexuální diference), které u člověka odpovídají 8. až 14. týdnu prenatalního vývoje (Welsh et al. 2008). Tyto chemické látky působí proti účinku mužských pohlavních steroidních hormonů ovlivňováním jejich syntézy, nebo blokováním účinků androgenů, které hrají důležitou roli nejen při vývoji pohlavních orgánů a znaků u mužů, ale i při vývoji mužského typu genitálu během prenatalního vývoje (Sharpe 2006).

Celosvětově je známo mnoho EDC. Připisuje se jim snížení počtu spermií, zvýšení výskytu rakoviny varlat, nebo zvýšení abnormalit v determinaci pohlaví. Mezi environmentální EDC, které mají nežádoucí účinky na reprodukční systém u lidí a zvířat lze zařadit například pesticidy (dichlordifenyltrichlorethan a metoxychlor), fungicidy (vinklozolin), insekticidy (trichlorfon), herbicidy (atrazin), plasty (ftaláty) a řadu dalších xenoestrogenů, jako například bisfenol A, nebo alkyfenol (Cummings 1997; Goldman et al. 1999; Kelce 1994; Fisher 2004; Sultan et al. 2001).

Strukturální analýzou 397 známých chemických látek se zjistilo, že až 8 % těchto látek funguje jako antagonisté lidského androgenního receptoru (dále jako AR). Byla rovněž prokázána souvislost mezi nárůstem chemického průmyslu a mezi výskytem mužských reprodukčních a vývojových abnormalit. Předpokládá se tedy, že chemické látky s účinky EDC mohou být za poslední desetiletí částečně zodpovědné za pokles mužské reprodukční schopnosti a zhoršeného zdraví. Mnoho onemocnění a poruch tak mohlo být zčásti zapříčiněno působením EDC během prenatálního či raně postnatálního vývoje (Bergman et al. 2013).

Chemické látky dioxín, dichlordifenyltrichlorethan (dále jako DDT) a polychlorované bifenyly (dále jako PCB), jsou známe tím, že ovlivňují spermatogenezi. PCB i DDT se kvůli svým lipofilním vlastnostem akumuluji v tělesném tuku, a proto mají i dlouhodobý negativní vliv na zdraví (Lauby-Secretan et al. 2013). Studie, zkoumající vliv DDT na pohlavní vývoj samců potkanů, zjistila, že DDT způsobuje degeneraci produkce spermií, pokles počtu spermií a snížení počtu Leydigových buněk (Krause et al. 1975).

Dalším konkrétním příkladem devastujících následků působení endokrinních disruptorů bylo užívání syntetického estrogenu diethylstilbestrolu (dále jako DES) jako léku, který měl zabránit potratům. Mezi lety 1945 až 1971 byl předepsán milionům těhotných žen. Zvýšená expozice estrogenu je odpovědná nejen za prenatální poškození varlat, ale i za následný postnatální pokles testikulární funkce a spermatogeneze. Vývoj plodu je ovlivněn tím, že exogenní estrogény brání vývoji Sertoliho buněk, jež jsou klíčové pro určení celoživotní kapacity produkce spermií. Estrogény také přímo ovlivňují produkci testosteronu tak, že inhibují enzymy účastnící se jeho syntézy. Chlapci matek, užívajících DES měli vyšší výskyt vývojových poruch reprodukčního traktu, snížený objem spermií a jejich celkový počet. Od zjištění jeho toxických účinků byl v humánní farmácii DES zakázán. V mléčné či živočišné výrobě jsou syntetické estrogény stále používány,

což představuje hrozbu pro kvalitu spermií u mužů i pro jejich plodnost (Sinclair 2000; Bergman et al. 2013).

Vývoj člověka je řízený nejen genetikou, ale také environmentálně regulovanou epigenetikou, a proto podléhá změnám v závislosti na prostředí. Epigenetika je definovaná dědičnými odlišnostmi v genové expresi, nezávislými na změnách sekvence DNA (Dupont et al. 2009). U EDC bylo prokázáno, že podporují dědičné transgenerační účinky v důsledku jejich schopnosti měnit epigenetické procesy. Tato problematika se objevila ve studiích, ve kterých byl vyvíjejícím se myším podáván antiandrogenní pesticid (běžně používaný fungicid) – vinklozolin. Při pozorování byl zjištěn jeho negativní vliv na rozvíjející se varlata a tento účinek byl přenesen samčí zárodečnou linií na následující 3 generace myší (Kelce 1994; Anway et al. 2005).

Při zkoumání efektů ECD v laboratorních podmínkách a jejich následné interpretaci je nutné brát v potaz, že volně žijící organismus (včetně člověka) není zpravidla vystaven jednomu ECD, ale jejich kombinaci. To vyvolává otázku, zda má tento mix látek rozdílné účinky než vystavení se jednotlivým látkám směsi. Bylo prokázáno, že již při kombinaci nízkých dávek EDC interagují a vyvolávají tak kombinované účinky, které častokrát nelze předvídat (Melnick et al. 2002). Lze to ilustrovat na příkladu kombinovaných účinků estradiolu s jinými chemickými látkami, které jsou schopné napodobovat činnost hormonu. Dlouhodobě se rizikům, spojeným s těmito xenoestrogeny nepřipisoval velký vliv. Bylo to argumentováno tím, že jejich účinnost je příliš nízká na to, aby měla nějaký efekt na organismus. Ukázalo se však, že kombinace jednotlivých xenoestrogenů v dostatečném množství a koncentrací vyvolala významné estrogení účinky, přičemž tyto xenoestrogeny jednotlivě neměly závažný vliv. Pokud byly ve směsi spolu s estradiolem, jejich nízké hladiny dokonce vedly ke zdvojnásobení účinku hormonu (Rajapakse et al. 2002).

### 5.2.2 Teplota

V současné době má velký počet mužů všech věkových skupin sedavé zaměstnání a také sedavé volnočasové aktivity (Kazi et al. 2018). Potencionálním důsledkem tohoto trendu je zhoršená schopnost skrota termoregulovat. Jeho zvýšená teplota může zvýšit počet morfologicky abnormálních spermií, snížit motilitu spermií, či snížit celkový počet spermií v ejakulátu. Tyto účinky tak mohou následně vést k narušení mužské plodnosti



(Hjollund et al. 2000). Optimální teplota skrota je o 2 °C nižší než normální tělesná teplota, při narušení optimální teploty pak dochází k selhání spermatogeneze (Setchell 1998). Studie, která se zaměřila na spojitost mezi teplotou skrota, počtem spermií a povahou zaměstnání upozornila na jejich významný vztah. Ukázalo se, že u mužů s životním stylem, který je více sedavý, je průměrná denní teplota skrota vyšší (Hjollund et al. 2000). Několik epidemiologických studií posílilo toto tvrzení a poukázalo na to, že některé povolání (jako například řízení automobilu) vyžadující dlouhé sezení, při němž se kolem skrota redukuje vzduch, jsou spojeny se signifikantním snížením počtu spermií (Figà-Talamanca et al. 1996). Potencionální hrozbu pro mužskou reprodukční schopnost podporuje i studie, která průběžně monitorovala teplotu skrotu u mužů řídících auto po dobu 160 minut. Zjistila, že do 2 hodin od začátku jízdy, se teplota skrota zvýšila o 1,7 – 2,2 °C (Bujan et al. 2000).

Některé studie rovněž ukázaly, že typ mužského spodního prádla může negativně ovlivňovat kvalitu spermií. Nošení těsného spodního prádla je ve srovnání s nošením volnějšího (boxerkové šortky) pro muže nebezpečnější (Tiemessen et al. 1996). Vliv spodního prádla na mužskou fertilitu se může jevit jako marginální, dle recentních pozorování je však poměrně významný. Hovoří se až o 25% poklesu v koncentraci spermií a rovněž 17% poklesu v jejich celkovém počtu u mužů preferujících těsné spodní prádlo v porovnání s muži nosícími boxerkové šortky (Mínguez-Alarcón et al. 2018).

U lidí je potenciálním nebezpečím i vystavování se sálavému teplu. Nejčastěji s ním přicházejí do kontaktu ve své práci zejména pekaři, svářeči, lidé pracující s keramikou, či při pecích. Mnoho studií také uvádí, že počet spermií u lidí vykazuje sezonalitu. V létě je nižší, než je tomu v zimě. Stejná skupina mužů vykazovala v létě průměrně o 30% nižší počet spermií než v zimě (Levine et al. 1990).

Stále častěji je diskutován vliv používání notebooků na plodnost mužů. U většiny mužů v reprodukčním věku se notebook stal součástí jejich životního stylu. Používají je teenageři i chlapci v předškolním věku, u kterých se ještě rozvíjí spermatogeneze. Notebooky jsou známe tím, že dosahují vysokých vnitřních provozních teplot. Studie demonstrují, že práce na notebooku v mužském klíně způsobuje významné zvýšení teploty skrota, což může způsobit škodlivé účinky na spermatogenezi. Po celá léta používání, notebooky produkují významnou přechodnou, ale opakovanou skrotální hypertermii (Sheynkin et al. 2005; 2011). Při nedostatečné době zotavení, ochlazování

mezi expozicí teplem, může dojít k nenávratným nebo jen k částečně reverzibilním změnám v reprodukci mužů. Studie, která sledovala teplotu skrota u sedících mužů, naznačila, že bezpečná výše teploty skrota (maximálně o 1 °C vyšší, než je obvyklá teplota) může být udržena pouze krátkodobým použitím notebooku na mužském klíně (v závislosti na poloze sedu a pozici nohou tedy méně než 11 nebo 28 minut). Hypertermii skrota je možno minimalizovat správnou sedací polohou (nohy od sebe) nebo zkrácením intervalu používání notebooku v blízkosti těchto tělesných partií (Sheynkin et al. 2011; Hjollund et al. 2002).

### 5.2.3 Kouření cigaret

Cigaretový kouř se skládá z plynů, odpařené kapaliny a částic. Obsahuje několik set toxických chemikálií, mutagenních látek a karcinogenů, včetně nikotinu, kotininu, radioaktivního polonia, benzopyrenu, dimethylbenzantracénu, naftalenu, methylnaftalenu, polycyklických aromatických uhlovodíků a kadmia (Church a Pryor 1985). Hlavní aktivní složky kouře, u kterých se předpokládá negativní dopad na parametry spermatu, jsou těžké kovy kadmium a olovo (Pant et al. 2015).

Navzdory tomu, že jsou známé škodlivé dopady kouření na zdraví člověka více než 50 let, zůstává kouření stále velmi rozšířeným celosvětovým fenoménem (Brawley et al. 2014). Mnoho studií zkoumalo, jaké účinky má kouření cigaret na reprodukční systém mužů. Některé údaje ukazují, že kouření má vliv na parametry spermatu, a proto je považováno za rizikový faktor mužské neplodnosti (Richthoff et al. 2008). V roce 2011 byla prevalence kouření u mužů ve Spojených státech 21,6 %, přičemž nevyšší byla zaznamenána ve věkovém rozmezí 25 až 44 let (Centers for Disease Control and Prevention 2012). Je však důležité zdůraznit, že i mnoho nekuřáků je negativně ovlivněno vdechováním kouře z hořících cigaret (Hull et al. 2000). Ukázalo se, že mutagenní a karcinogenní složky cigaretového kouře mají nepříznivý vliv na dělení buněk, včetně zárodečných buněk ve varlatech (Hull et al. 2000; Colagar et al. 2007). U kuřáků byl také naměřen vyšší počet leukocytů než u nekuřáků (Zhang et al. 2013). Dále bylo kouření mužů spojeno s nárůstem procentního podílu spermií, s poškozenou DNA (Fraga et al. 1996), a také s vyšším rizikem vrozených vad a rakovin u jejich potomků (Zhang et al. 1992).

Dopad kouření na mužskou fertilitu a jeho účinky na parametry spermatu je také založen na biologickém zjištění, že kouření zvyšuje přítomnost reaktivních forem kyslíku, což vede ke zvýšenému oxidativnímu stresu (dále jako OS) (Saleh et al. 2002). Vysoké hladiny OS poškozují DNA spermií, transkripty RNA a telomerázy, což může následně vést k snížení mužské plodnosti (Bisht et al. 2017)

Na druhou stranu, několik studií neprokázalo souvislost mezi kouřením a kvalitou spermií, jejich funkci nebo poškozováním jaderné DNA spermií, a proto nelze vyvodit žádné jednoznačné a jasné závěry (Lewin et al. 1991; Sergerie et al. 2000). I přes tyto nejednoznačné závěry, by však obecně mužům, a zejména těm, jež se pokouší zplodit dítě, mělo být doporučeno, aby nekouřili, jelikož to muže mít nejenom negativní vliv na jejich spermie, ale také i na plodnost partnerky (Hull et al. 2000).

#### 5.2.4 Alkohol

Spotřeba alkoholu je v současné době často považována za společensky přijatelnou, navzdory tomu, že její negativní účinky zdraví jsou známy už dlouho.

Vztah mezi alkoholem a fertilitou byl zkoumáný již v roce 1985. Analýza vzorku spermatu u 20 mužů se syndromem závislosti na alkoholu ukázala významný pokles celkového objemu spermatu, koncentrace spermií a také hladiny testosteronu. Studie upozornila na fakt, že konzumace alkoholu ovlivňuje spermatogenezi a způsobuje oligozoospermii (Kucheria et al. 1985). Studie pitvy mužů ve věku 35–69 let naznačila závislost mezi zástavou spermatogeneze a konzumací alkoholu u chronických alkoholiků (Pajarinen a Karhunen 1994). Zdá se, že chronická konzumace alkoholu ovlivňuje plodnost více než ta krátkodobá. Zkoumána byla souvislost mezi příjmem alkoholu během 5 dnů, kvalitou spermatu a reprodukčními hormony u mužů. Příjem alkoholu byl spojen se zhoršením většiny charakteristik spermatu a také muže ovlivnit reprodukční hormony. Potenciální změna hladin testosteronu a hormonu hypofýzy má efekt na regulaci spermatogenezi a v důsledku toho i na parametry spermatu (Hansen et al. 2012) Navíc prenatální expozice alkoholu je negativně spjatá s koncentrací spermií u mladých mužů. Průměrná koncentrace spermií u synů matek, které během těhotenství pily  $\geq 4,5$  alkoholických nápojů za týden byla  $40 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ . Tato koncentrace byla přibližně o 32 % nižší ve srovnání s muži, jejichž matky požíly  $< 1,0$  nápojů za týden.

Jako možný mechanismus byl navržen nepříznivý účinek alkoholu na fetální Sertoliho buňky (Ramlau-Hansen et al. 2010).

### 5.2.5 Obezita

Obezita je podle kritérií WHO definovaná indexem tělesné hmotnosti (dále jako BMI). Kategorie BMI jsou následovné: BMI menší než 18,5 charakterizuje podváhu, 18,5 – 24,9 normální tělesnou hmotnost a BMI 25,0 – 29,9 je považován za nadváhu. Obezita je vymezena BMI indexem v rozmezí 30 až 39,9 a index vyšší než 40 označuje morbidně obézního člověka (WHO 2000).

Celosvětová prevalence obezity mužů se podle WHO v letech 1980 až 2008 zdvojnásobila. V roce 2008 bylo 10 % mužů obézních, oproti 5 % mužů v roce 1980 (WHO 2016). V letech 2009 – 2010 byla ve Spojených státech obezita přítomná u přibližně 35,5 % dospělých mužů (Flegal et al. 2012).

Analýza, která zkoumala souvislost mezi BMI a kvalitou spermatu ukázala, že jedinci s nadváhou a obezitou vykazovali výrazně vyšší riziko abnormálního počtu spermií ve srovnání s normálními muži a zjištěn byl rovněž nárůst v prevalenci azoospermie nebo oligozoospermie. Vztah mezi obezitou a změnou parametrů spermatu je však nejspíše multifaktoriální. Paradoxní je, že zvýšené riziko vyššího počtu abnormálních spermií vykazují rovněž muži s podváhou (Sermondade et al. 2013).

Lze předpokládat, že jedním z činitelů mohou být změny v hypotalamo – hypofyzárně – gonadální ose. Hlavním suspektním faktorem je aromatizace androgenů na estrogy v tukové tkáni. Tato přeměna vede u mužů k hyperestrogennímu hypogonadismu, s významným snížením hladiny testosteronu a se zvýšením estradiolu, což má škodlivé účinky na spermatogenezi (Sermondade et al. 2013). Pokles testosteronu nastává bez kompenzačního nárůstu gonadotropních hormonů (FSH a LH) čímž se vyvine progresivní gonadotropní hypogonadální cyklus. Protože testosteron sám o sobě působí jako antiobezitikum (Nawata et al. 2002), jeho pokles tak vede ke zvýšené akumulaci další tukové tkáně bohaté na výše zmíněný enzym aromatázu konvertující testosteron na estradiol. Výsledkem cyklu je další pokles koncentrace testosteronu, což vede opět ke ukládání abdominálního tuku a ten zas k hypogonadálnímu stavu (Cohen 1999). Hypotézu cyklu hypogonadální obezity rovněž potvrzují dříve provedená pozorování. Bylo zjištěno, že tuková tkáň mužů je hlavním zdrojem produkce estrogenů

a obézní muži mají zvýšenou produkci tohoto hormonu (Schneider et al. 1979; Bélanger et al. 1994).

Další hypotéza předpokládá zvýšení teploty skrota, což je způsobeno hromaděním abdominálního tuku nebo dokonce hromaděním tuku ve skrotu, přičemž dochází k poruchám spermatogeneze (Shafik a Olfat 1981).

Na základě protichůdných studií není zcela jasné, zda ztráta hmotnosti může tento efekt obezity na mužskou plodnost zvrátit. Proto je potřeba provést další studie, ze kterých by bylo zřejmé, zda normalizace hmotnosti pomocí modifikace stravy, fyzické aktivity, nebo bariatrická operace dokáže zlepšit parametry spermatu a tím i mužskou fertilitu. (Håkonsen et al. 2011; Sermondade et al. 2012).

#### 5.2.6 Stres

Neexistuje žádná společná definice stresu. Může být definován jako nespecifická reakce na různé podněty (Schuler 1980). Fyziologický stres je možno definovat jako jakýkoli vnější nebo vnitřní stav, který naruší homeostázu buňky nebo organismu. Stres je metoda těla reagující na stav, jako je hrozba, výzva, fyzická a psychologická bariéra. Autonomní nervový systém a hypotalamo – hypofyzární os, jsou 2 hlavní systémy reagující na stres (Kagias et al. 2012). Stres je jedním z nejvýznamnějších zdravotních a sociálních problémů dnešní doby. Jeho účinky jsou odpovědné za rozličné nemoci, včetně infertility. Stresová reakce člověka závisí na jeho osobnosti, fyzickém a psychickém stavu. Psychická nepohoda je považována za příčinu v mnoha případech nevysvětlitelné neplodnosti (Sheiner et al. 2002).

Analýza zkoumající vliv socio–psycho–behaviorálních faktorů na kvalitu spermatu dospěla k závěru, že různé formy psychického stresu mohou být spojeny se sníženou koncentrací a motilitou spermií, a také s abnormální morfologií spermií (Li et al. 2011). Nedávný výzkum sledující mladé dánské muže detekoval asociaci mezi vysokou mírou stresu a kvalitou spermatu. Předpokládá se proto, že by stres mohl ovlivňovat kvalitu spermatu vyvoláním apoptózy v citlivých zárodečných buňkách prostřednictvím vysokých hladin glukokortikoidů spojených se stresovou reakcí (Nordkap et al. 2016).

Další studie, které sledovaly populace mužů v Kalifornii a v Číně a efekt psychického stresu na mužskou reprodukční schopnost, zjistili negativní působení na parametry spermatu (Janevic et al. 2014; Li et al. 2013).

Průzkum vlivu pracovních podmínek a stresu ukázal, že neplodnost u mužů byla spojena s pracovníky, kteří pracovali v průmyslu a stavebnictví, a také s pracovníky, kteří trpěli pocitem vyhoření z práce (Sheiner et al. 2002).

## 6. Závěr

---

Cílem této práce bylo stručně vylíčit problematiku mužské infertility, popsat její prevalenci a zejména charakterizovat pravděpodobné environmentální příčiny a suspektní faktory životního stylu spojené s mužskou reprodukcí a fertilitou.

Byl vymezen pojem infertilita podle současné definice stanovené WHO a bylo poukázáno na rozdílnou interpretaci tohoto pojmu. Byla popsána diagnostika mužské infertility včetně změn provedených v diagnostických manuálech WHO za posledních 30 let. Dále byly shrnuty poznatky z epidemiologických studií, které potvrdily domněnku, že prevalence mužské infertility v posledních desetiletích globálně stoupá. Ukázalo se, že celosvětově postihuje přibližně 15 % páru, přičemž asi ve 20–70 % případu je zapříčiněná pouze muži. Byla rovněž provedena analýza výskytu mužské infertility v prostoru se závěrem, že je prevalence mužské infertility značně geograficky variabilní. Nalezený rozdíl v kvalitě spermatu v různých oblastech může být připisován socioekonomickým, environmentálním či výživovým faktorům. Příčiny vzrůstajícího trendu mužské neplodnosti jsou však stále předmětem výzkumu.

Mimo epidemiologických studií se práce zaměřila na etiologii mužské infertility. Byly popsány jednak organické poruchy, tedy poruchy, kde je příčina neplodnosti klinicky zřejmá. Jednalo se zejména o genetické, endokrinní, kongenitální poruchy a infekce. Dále pak byly popsány poruchy bez zřejmé organické příčiny, tedy stav, kdy trpí infertilitou na první pohled zcela zdraví muži a infertilita je pak jediným objektivním klinickým nálezem. Tento stav nalézáme až u 60 % mužů trpících infertilitou. Z hlediska etiologie těchto poruch je poté prostor věnován především environmentálním faktorům jako jsou různé chemické látky nebo teplota a dále změnám životního stylu, kde byly blíže popsány suspektní faktory jako je konzumace alkoholu, kouření, stres či obezita. Lze prohlásit, že všechny výše uvedené faktory mohou negativně ovlivňovat mužskou plodnost, otázkou pak je jejich klinická relevance. Zároveň je však nutné brát v potaz, že se tyto faktory vzájemně kombinují a prolínají, a proto je téměř nemožné určit jednoznačnou příčinu.

Varovný trend stoupající prevalence mužské infertility, zhoršených parametrů kvality spermatu a zároveň vysoký podíl infertilních mužů, u kterých nelze odhalit jasnou klinickou příčinu jejich problému nám jednoznačně ukazuje na nutnost tuto oblast dále zkoumat.



## 7. Seznam použité literatury

---

- Adiga, S. K., Jayaraman, V., Kalthur, G., Upadhya, D. a Kumar P. (2008). Declining semen quality among south Indian infertile men: A retrospective study. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 1(1), 15–18.
- Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A. a Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 13, 37.
- Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M. a Skinner, M. K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 308(5727), 1466–1469.
- Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) (2012). Australia's health 2012. *The thirteenth biennial health report of the Australian Institute of Health and Welfare*. Canberra: AIHW.
- Bélanger, A., Candas, B., Dupont, A., Cusan, L. et al. (1994). Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 79(4), 1086–1090.
- Bergman, Å., Heindel, J. J., Kidd, K. A. a Zoeller, R. T. (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012: An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. Geneva: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
- Bisht, S., Faiq, M., Tolahusane, M. a Dada, R. (2017). Oxidative stress and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 14(8), 470–485.
- Brawley, O. W., Glynn, T. J., Khuri, F. R., Wender, R.C. a Seffrin, J. R. (2014). The first surgeon general's report on smoking and health: The 50th anniversary. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 64(1), 5–8.
- Bujan, L., Daudin, M., Charlet, J. P., Thonneau, P. a Mieuisset, R. (2000). Increase in scrotal temperature in car drivers. *Human Reproduction*. 15(6), 1355–1357.
- Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N. a Skakkebaek, N. E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Journal*. 305(6854), 609–613.
- Catanzariti, F., Cantoro, Z., Lacetera, V., Muzzonigro, G. a Polito, M. (2013). Comparison between WHO (World Health Organization) 2010 and WHO 1999 parameters for semen analysis – Interpretation of 529 consecutive samples. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*. 85, 125–129.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). Current cigarette smoking among adults— United States, 2011. *Morbidity and mortality weekly report*. 61(44), 889–894.
- Cohen, P. G. (1999). The hypogonadal–obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone–estradiol shunt – a major factor in the genesis of morbid obesity. *Medical Hypotheses*. 52(1), 49–51.
- Colagar, A. H., Jorsaraee, G. A. a Marzony E. T. (2007). Cigarette smoking and the risk of male infertility. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 10(21), 3870–3874.
- Colborn, T., vom Saal, F. S. a Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*. 101(5), 378–384.
- Cummings, A. M. (1997). Methoxychlor as a Model for Environmental Estrogens. *Critical Reviews in Toxicology*. 27(4), 367–379.
- Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R. a Van der Kraak, G. (2002). International Programme on Chemical Safety. Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization.
- De Celis, R., Pedrón-nuevo, N. a Feria-velasco, A. (1996). Toxicology of Male Reproduction in Animals and Humans. *Archives of Andrology*. 37(3), 201–218.
- De Kretser, D.M., Loveland, K. L, Meinhardt, A., Simorangir, D. a Wreford, N., (1998). Spermatogenesis. *Human Reproduction*. 13(suppl 1), 1–8.
- Dohle, G. R., Colpi, G. M., Hargreave, T.B, Papp, G.K., Jungwirth, A. a Weidner, W. (2005). EAU Guidelines on Male Infertility. *European Urology*. 48(5), 703–711.
- Dupont, C., Armant, R. D. a Brenner, C. A. (2009). Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Seminars in reproductive medicine*. 27(5), 351–357.
- Eskenzi, B., Wyrobek, A. J., Slotter, E. et al. (2003). The association of age and semen quality in healthy men. *Human Reproduction*. 18(2), 447–454.
- Feki, N. C., Abid, N., Rebai, A., Sellami, A., Ayed, B.B. et al. (2009). Semen Quality Decline Among Men in Infertile Relationships: Experience Over 12 Years in the South of Tunisia. *Journal of Andrology*. 30(5), 541–547.
- Figà-Talamanca, I., Cini, C., Varricchio, G. C., Dondero, F. et al. (1996). Effects of prolonged autovehicle driving on male reproductive function: A study among taxi drivers. *American Journal of Industrial Medicine*. 30(6), 750–758.
- Fisher, J. S. (2004). Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction*. 127(3), 305–315.
- Fisch, H., Goluboff, E. T., Olson, J. H., Feldshuh, J., Broder, S. J. a Barad, D. H. (1996). Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertility and Sterility*. 65(5), 1009–1014.

- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K. a Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 307(5), 491–497.
- Fraga, C.G., Mootchnik, P. A., Wyrobek, A. J., Rempel, D. M. a Ames, B. N. (1996). Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 351(2), 199–203.
- Fretz, P. C. a Sandlow J.I. (2002). Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urologic Clinics of North America*. 29(4), 921–937.
- Geoffroy – Siraudin, C., Loundou, A. D., Romain, F., Achard, V. et al. (2012). Decline of semen quality among 10 932 males consulting for couple infertility over a 20- year period in Marseille, France. *Asian Journal of Andrology*. 14(4), 584–590.
- Goldman, J. M., Stoker, T.E. a Cooper L. R. (1999). Neuroendocrine and reproductive effects of contemporary-use pesticides. *Toxicology and Industrial Health*. 15(1–2), 26–36.
- Håkonsen, L. B., Thulstrup, A.M., Aggerholm, A. S., Olsen, J. et al. (2011). Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reproductive Health*. 8(1), 24.
- Handelsman, D. J. (2016). Androgen Physiology, Pharmacology, and Abuse. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. B.m.: Elsevier, s. 2368-2393.e16.
- Hansen, M.L., Thulstrup, A. M., Bonde, J. P., Olsen, J., Håkonsen, L. B. a Ramlau – Hansen, C. H. (2012). Does last week’s alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. *Reproductive Toxicology*. 34(3), 457–462.
- Harris, I. D., Fronczak, C., Roth, L. a Mecham, M. D. (2011). Fertility and the Aging Male. *Reviews in Urology*. 13(4), 184–190.
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V. a Angerer, J. (2007). Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 210(5), 623–634.
- Hjollund, N. H. I., Bonde, J. P. E., Jensen, T. K. a Olsen, J. (2000). Diurnal scrotal skin temperature and semen quality. *International Journal of Andrology*. 23(5), 309–318.
- Hjollund, N. H. I., Storgaard, L., Ernst, E., Bonde, J.P. a Olsen, J. (2002). The relation between daily activities and scrotal temperature. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*. 16(3), 209–214.
- Huang, C., Zhu, H. L., XU, K. R., Wang, S. Y., Fan, L. Q. a Zhu, W. B. (2015). Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 3(5), 809–816.

- Hull, M.G. R., North, K., Taylor, H., Farrow, A. a Ford, W. C. (2000). Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertility and Sterility*. 74(4), 725–733.
- Chandley, A. C. (1979). The chromosomal basis oof human infertility. *British Medical Bulletin*. 35(2), 181–186.
- Chia, V. M., Quraishi, S. M., Devesa, S. S., Purdue, M. P., Cook, M. B. a McGlynn, K. A. (2010). International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 19(5), 1151–1159
- Church, D. F. a Pryor, W. A. (1985). Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environmental Health Perspectives*. 64, 111–126.
- Iwamoto, T., Nozawa, S., Yoshiike, M., Hoshino, T. et al. (2006). Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Human Reproduction*. 21(3), 760–765.
- Janevic, T., Kahn, L. G., Landsbergis, P., Cirillo, P. M., Cohn, B. A., Liu, X. a Factor-Litvak, P. (2014). Effects of work and life stress on semen quality. *Fertility and sterility*. 102(2), 530–538.
- Jiang, X. H., Bunkhari, I., Zheng, W., Yin, S., Wang, Z., Cooke, H. J. a Shi, Q. H. (2014). Blood-testis barrier and spermatogenesis: lessons from genetically-modified mice. *Asian Journal of Andrology*. 16(4), 572–580.
- Jørgensen, N., Vierula, M., Jacobsen, R., Pukkala, E., Perheentupa, A., Virtanen, H. E., Skakkebaek, N. E. a Toppari, J. (2011). Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *International Journal of Andrology*. 34(4pt2), 37–48.
- Jørgensen, N., Andersen, A. G., Eustache, F., Irvine, D. S. et al. (2001). Regional differences in semen quality in Europe. *Human Reproduction*. 16(5), 1012–1019.
- Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T. et al. (2012). European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 update. *European Urology*. 62(2), 324–332.
- Kagias, K., Nehammer, C. a Pocock, R. (2012). Neuronal Responses to Physiological Stress. *Frontiers in Genetics*. 3.
- Kazi, A., Halsman, Ch., Duncan, M., Clemes, S. a Txumasi, R. (2018). Sedentary behaviour and health at work: an investigation of industrial sector, job role, gender and geographical differences. *Ergonomics*. 1–28.
- Kelce, W., Monosson, E., Gamcsik, M. P., Laws, S. C. a Gray, L. E. (1994). Environmental Hormone Disruptors: Evidence That Vinclozolin Developmental Toxicity Is Mediated by Antiandrogenic Metabolites. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 126(2), 276–285.

- Krause, W., Hamm, K. a Weissmüller, J. (1975). The effect of DDT on spermatogenesis of the juvenile rat. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 14(2), 171–179.
- Kucheria, K., Saxena, R. a Mohan, D. (1985). Semen analysis in alcohol dependence syndrome. *Andrologia*. 17(6), 558–563.
- Lähdetie, J. (1995). Occupation- and Exposure-Related Studies on Human Sperm: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 37(8), 922–930.
- Lauby-Secretan, B., Loomis, D., Grosse, Y., Ghissassi, F. E. et al. (2013). Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *The Lancet Oncology*. 14(4), 287–288.
- Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J. et al. (2017). Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*. 23(6), 646–659.
- Levine, R. J., Mathew, R. M., Chenault, B., Brown, M. et al. (1990). Differences in the Quality of Semen in Outdoor Workers during Summer and Winter. *The New England Journal of Medicine*. 323(1), 12-16
- Lewin, A., Gonen, O., Orvieto, R. a Schenker, J. G. (1991). Effect of Smoking on Concentration, Motility and Zona-Free Hamster Test on Human Sperm. *Archives of Andrology*. 27(1), 51–54.
- Li, Ying, Li, Yafei, Zhou, N., Han, X. et al. (2013). Socio-psycho-behavioural factors associated with male semen quality in China: results from 1346 healthy men in Chongqing. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 39(2), 102–110.
- Li, Ying, Lin, H., Li, Yafei a Cao, J., (2011). Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertility and Sterility*. 95(1), 116–123.
- Liu, J., Wang, Q., Ji, X., Guo, S. et al. (2014). Prevalence of *Ureaplasma Urealyticum*, *Mycoplasma Hominis*, *Chlamydia Trachomatis* Infections, and semen quality in Infertile and fertile men in China. *Urology*. 83(4), 795–799.
- Lunenfeld, B. a Van Steirteghem, A. (2004.) Infertility in the third millennium: implications for the individual, family and society: Condensed Meeting Report from the Bertarelli Foundation’s Second Global Conference. *Human Reproduction Update*. 10(4), 317–326.
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S. a Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in Infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Medicine*. 9(12), e1001356.

- Meeker, J. D. a Ferguson, K. K. (2011). Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives*. 119(10), 1396–1402.
- Melnick, R., Lucier, G., Wolfe, M., Hall, R. et al. (2002). Summary of the National Toxicology Program’s report of the endocrine disruptors low-dose peer review. *Environmental Health Perspectives*. 110(4), 427–431.
- Mieusset, R., Bujan, L., Massat, G., Mansat, A. a Pontonnier, F. (1995). Andrology: Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Human Reproduction*. 10(3), 613–619.
- Mínguez-Alarcón, L., Gaskins, A. J., Chiu, Y. H., Messerlian, C. et al. (2018). Type of underwear worn and markers of testicular function among men attending a fertility center. *Human Reproduction*.
- Mooradian, A. D., Morley, J. E. a Korenman, S. G. (1987). Biological Actions of Androgens. *Endocrine Reviews*. 8(1), 1–28.
- Mukhopadhyay, D., Varghese, A. C., Pal, M., Banerjee, S. K., Bhattacharyya, A. K., Sharma, R. K. a Agarwal, A. (2010). Semen quality and age-specific changes: a study between two decades on 3,729 male partners of couples with normal sperm count and attending an andrology laboratory for infertility-related problems in an Indian city. *Fertility and Sterility*. 93(7), 2247–2254.
- Nawata, H., Yanase, T., Goto, K., Okabe, T. a Ashida, K. (2002). Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mechanisms of Ageing and Development*. 123(8), 1101–1106.
- Neto, F. T., Bach, P. V., Najari, B. B., Li, P. S. a Goldstein, M. (2016). Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 59, Molecular Mechanisms in Spermatogenesis, 10–26.
- Nordkap, L., Jensen, T. K., Hansen, Å. M., Lassen, T. H. et al. (2016). Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. *Fertility and Sterility*. 105(1), 174-187.e2.
- Paasch, U., Salzbrunn, A., Glander, H. J., Plambeck, K. et al. (2008). Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. *International Journal of Andrology*. 31(2), 93–102.
- Pajarinen, J. T. a Karhunen, P. J. (1994). Spermatogenic arrest and ‘Sertoli cell-only’ syndrome—common alcohol-induced disorders of the human testis. *International Journal of Andrology*. 17(6), 292–299.
- Pant, N., Kumar, G., Upadhyay, A. D., Gupta, Y. K. a Chaturvedi, P. K. (2015). Correlation between lead and cadmium concentration and semen quality. *Andrologia*. 47(8), 887–891.

- Paulsen, C. A., Berman, N. G. a Wang, C. (1996). Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertility and Sterility*. 65(5), 1015–1020.
- Rajapakse, N., Silva, E. a Kortenkamp, A. (2002). Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environmental Health Perspectives*. 110(9), 917–921.
- Ramlau-Hansen, C. H., Toft, G., Jensen, M. S., Strandberg-Larsen, K., Hansen, M. L. a Olsen, J. (2010). Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Human Reproduction*. 25(9), 2340–2345.
- Rey, R., Josso, N. a Racine C. (2000). Sexual Differentiation. South Dartmouth (MA): MDText.com.
- Richthoff, J., Elzanaty, S., Rylander, L., Hagmar, L. a Giwercman, A. (2008). Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *International Journal of Andrology*. 31(1), 31–39.
- Rove, P. J., Comhaire F. H., Hargreave T. B. a Mahmoud A. M. A. (2000). WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male. B.m.: Cambridge University Press.
- Saleh, R. A., Agarwal, A., Sharma, R. K., Nelson, D. R. a Thomas, A. J. Jr. (2002). Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertility and Sterility*. 78(3), 491–499.
- Sergerie, M., Ouhilal, S., Bissonnette, F., Brodeur, J. a Bleau, G. (2000). Lack of association between smoking and DNA fragmentation in the spermatozoa of normal men. *Human Reproduction*. 15(6), 1314–1321.
- Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Shayeb, A. G. et al. (2013). BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 19(3), 221–231.
- Sermondade, N., Massin, N., Boitrelle, F., Pfeffer, J., Eustache, F., Sifer, C., Czernichow, S. a Lévy, R. (2012). Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reproductive BioMedicine Online*. 24(2), 206–210.
- Setchler, B. P. a Breed, W. G. (2006). CHAPTER 17 - Anatomy, Vasculature, and Innervation of the Male Reproductive Tract. *Physiology of Reproduction (Third Edition)*. St Louis: Academic Press, s. 771–825.
- Setchell, B. P. (1998). The Parkes Lecture Heat and the testis. *Journal of Reproduction and Fertility*. 114(2), 179–194.
- Shafik, A. a Olfat S. (1981). Scrotal Lipomatosis. *British Journal of Urology*. 53(1), 50–54.

- Sharpe, R. M. a Skakkebaek, N. E. (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *The Lancet* . 341(8857), 1392–1396.
- Sharpe, R. M. (2006). Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 20(1), 91–110.
- Sheiner, E. K., Sheiner, E., Carel, R., Potashnik, G. a Shoman-Vardi, I. (2002). Potential Association Between Male Infertility and Occupational Psychological Stress: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 44(12), 1093–1099.
- Sheynkin, Y., Jung, M., Yoo, P., Schulsinger, D. a Komaroff, E. (2005). Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Human Reproduction*. 20(2), 452–455.
- Sheynkin, Y., Welliver, R., Winer, A., Hajimirzaee, F., Ahn, H. a Lee, K. (2011). Protection from scrotal hyperthermia in laptop computer users. *Fertility and Sterility*. 95(2), 647–651.
- Shibahara, H., Tsunoda, T., Taneichi, A., Hirano, Y. et al. (2002). Diversity of Antisperm Antibodies Bound to Sperm Surface in Male Immunological Infertility. *American Journal of Reproductive Immunology*. 47(3), 146–150.
- Schneider, G., Kirschner, M. A., Berkowitz, R. a Ertel, N. H. (1979). Increased estrogen production in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 48(4), 633–638.
- Schuler, R. S. (1980). Definition and conceptualization of stress in organizations. *Organizational Behavior and Human Performance*. 25(2), 184–215.
- Sinclair, S. (2000). Male Infertility: Nutritional and Environmental Considerations. *Male Infertility*. 5(1), 11.
- Sultan, C., Balaguer, P., Terouanne, B., Georget, V., Paris, F., Jeandel, C., Lumbroso, S. a Nicolas, J. (2001). Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 178(1–2), 99–105.
- Swan, S.H., Brazil, C., Drobnis, E.Z., Liu, F. et al. (2003). Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environmental Health Perspectives*. 111(4), 414–420.
- Tabb, M. M. a Blumberg, B. (2006). New Modes of Action for Endocrine-Disrupting Chemicals. *Molecular Endocrinology*. 20(3), 475–482.
- Thoma, M. E., McLain, A. C., Louis, J. F., King, R. B., Trumble, A. C., Sundaram, R. a Buck Louis, G. M. (2013). The prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and sterility*. 99(5), 1324-1331.e1.
- Tiemessen, C., Evers, J. L. a Bots, R. S. (1996). Tight-fitting underwear and sperm quality. *The Lancet*. 347(9018), 1844–1845.



- Toppari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P. a Giwercman, A. (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*. 104(Suppl 4), 741–803.
- Vokurka, M. a Hugo J. Velký lékařský slovník. Velký lékařský slovník (2014). Maxdorf. Cit 10. 8. 1018. <http://lekarske.slovníky.cz/pojem/infertilita>
- Welsh, M., Saunders, P.T., Fiskens, M., Scott, H.M. et al. (2008). Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *The Journal of Clinical Investigation*. 118(4), 1479–1490.
- World Health Organization (WHO) (1992). The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertility and Sterility*. 57(6), 1289–1293.
- World Health Organization (WHO) (1999). WHO LABORATORY MANUAL FOR THE EXAMINATION OF HUMAN SEMEN AND SPERM-CERVICAL MUCUS INTERACTION. *International Journal of Andrology*. 19(3), 149–149.
- World Health Organization (WHO) (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization
- World Health Organization (WHO) (2010). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5th ed. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO) (2016). Overweight and obesity. Cit 12. 8. 2018. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/bmi\\_trends\\_adults/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/)
- Wilson, J., George, F. a Griffin, J. E. (1981). The hormonal control of sexual development. *Science*. 211(4488), 1278–1284.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O. et al. (2009)a. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and Sterility*. 92(5), 1520–1524.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O. et al. (2009)b. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology (2009). *Human Reproduction*. 24(11), 2683–2687.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G.D., Dyer, S., Racowsky, C. et al. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*. 108(3), 393–406.
- Zhang, J., Savitz, D. A., Schwingl, P. J. a Cai W. W. (1992). A case-control study of paternal smoking and birth defects. *International Journal of Epidemiology*. 21(2), 273–278.

Zhang, Z. H., Zhu, H. B., Li, L. L., Yu, Y., Zhang, H. G. a Liu R. Z. (2013). Decline of semen quality and increase of leukocytes with cigarette smoking in infertile men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 11(7), 589–596. |