

Är fertiliteten hos män hotad?

ANTTI PERHEENTUPA OCH JORMA TOPPARI

Eftersom nativiteten i Finland har sjunkit till en historiskt låg nivå, uppstår frågan i vilken utsträckning infertilitet är en delorsak. Det uppskattas allmänt att infertilitet för mer än hälften av paren orsakas av dålig reproduktiv hälsa hos mannen, och för ungefär en tredjedel ligger problemet helt klart i mannens fertilitet. Spermas kvalitet är väsentlig för mannens fertilitet, och just i det avseendet har en förändring till det sämre skett i Finland liksom på andra håll i världen. Orsakerna är oklara, men vi vet att utvecklingen under fosterstadiet och den tidiga barndomen har stor inverkan på den senare reproduktiva hälsan. Exponering för hormonella skadegörare som stör testiklarnas utveckling och funktion både under utvecklingsstadiet och i vuxen ålder kan bidra till försämrad reproduktiv hälsa.

Mannens fertilitet och övriga reproduktiva hälsa

Fertilitetsindex (summerat fruktsamhetstal) har minskat dramatiskt de senaste åren. För närvarande överskrider bara hälften av länderna ersättningströskeln (fertilitetsindex 2,1), och inget av de europeiska länderna uppnår tröskeln (1). I Finland var siffran 1,25 år 2024, vilket skulle leda till en befolkningsminskning till en femtedel av den nuvarande befolkningen utan den nettoökning som invandringen ger (2).

Fertilitet innebär mannens och kvinnans gemensamma förmåga att åstadkomma en graviditet och ett gemensamt barn. Att exakt bedöma mannens fertilitet är svårt. Det finns flera olika orsaker till den minskande nativiteten. Socioekonomiska skäl är troligen de viktigaste. Preventivmedel har genom åren utvecklats så mycket att det förekommer färre oavsiktliga graviditeter än tidigare. En del av de oavsiktliga graviditeterna i Finland leder förmodligen fortfarande till förlossning. Antalet aborter har inte ökat nämnvärt. Det är därför svårt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta hur stor del av den minskade nativiteten som beror på minskad fertilitet. Det är om möjligt ännu svårare att bedöma hur omfattande den eventuella nedgången i manlig fertilitet har varit. Spermaanalys har i årtionden använts för att bedöma manlig fertilitet. WHO-manualen om utförande och tolkning av spermaanalys uppdaterades så sent som 2021 (3). Även om spermaanalys inte exakt kan bedöma en enskild mans fertilitet, är det den bästa metoden för att inom forskning undersöka förändringar i den manliga fertiliteten. Spermaanalysen gör det möjligt att bedöma spermieproduktionen både kvantitativt (spermiernas antal och kon-

SKRIBENTERNA

Antti Perheentupa, MD, docent, ÅUCS, kvinnokliniken

Jorma Toppari, MD, professor i fysiologi, Åbo universitet, institutionen för biomedicin, överläkare, ÅUCS, barn- och ungdomskliniken samt Väestötutkimuskeskus (centret för befolkningsforskning) och forskningsflaggskeppet InFLAMES

centration) och kvalitativt (deras motilitet och morfologi). Testiklarnas hormonella funktion, som har samband med spermieproduktionen, kan dessutom studeras genom att i blodet bestämma de hormoner som produceras av testiklarna (testosteron, inhibin-B) och de gonadotropiner som utsöndras av hypofysen (LH och FSH). För att bedöma mäns reproduktiva hälsa och förändringar i den har man också lärt sig att följa upp markörer för den reproduktiva hälsan, såsom förekomsten av kryptorkism och testikelcancer.

Försämrad spermakvalitet

Flera studier tyder på att spermakvaliteten har försämrats. Danskarna har uttryckt oro över den betydande minskningen av spermiekoncentrationen från år 1940 (113 miljoner/ml) till nästan hälften (66 miljoner/ml) år 1990 (4). Ytterligare analyser tydde först på att den minskade koncentrationen var begränsad till europeiska, nordamerikanska och australiska män (5). Den senaste metaanalysen bygger på resultat från sammanlagt 223 studier mellan 1981 och 2020 (6). Enligt analysen har sper-

miekoncentrationen minskat från 101 miljoner/ml 1973 till 49 miljoner/ml 2018. Den senaste sammanställningen fann att spermakvaliteten hade minskat också hos afrikanska, asiatiska och syd- och centralamerikanska män. Det verkar alltså vara fråga om en global trend och ett globalt problem.

Metaanalyserna har kritiserats för att kombinera data från olika manliga populationer från skilda regioner med tillämpning av varierande metoder. Liknande resultat har dock uppnåtts i studier som använder samma standardiserade forskningsprotokoll i flera länder (7).

Nedsatt fertilitet

Vilken effekt har det bevisligen minskande antalet spermier på den manliga fertiliteten? Enligt en definition kan man tala om infertilitet när en graviditet inte inträffar trots tolv månaders aktiva försök. Fertilitet kan beskrivas med en så kallad time to pregnancy-variabel, som helt enkelt betyder den tid det tar innan en graviditet inträffar efter att paret har slutat använda preventivmedel. Sannolikheten för graviditet tycks minska (time to pregnancy förlängs) när spermiekoncentrationen sjunker under 40–55 miljoner/ml. (8, 9). Det bör noteras att referensvärdet för spermiekoncentration enligt WHO:s manual från 2021 är över 15 miljoner/ml, vilket innebär att det för en betydande andel av män med normospermi tar längre tid att åstadkomma graviditet. Enligt manualen bör vi komma ifrån det dikotoma tankesättet fertil kontra infertil och se manlig fertilitet som ett kontinuum. När man beaktar WHO:s referensvärden för alla parametrar (progressiv mobilitet och morfologi) ligger minst en variabel under referensvärdena hos mer än 25 procent av unga finländska män och hos 35 procent av danska män (10). Oroväckande många unga män har alltså en spermakvalitet som inte når upp till WHO:s normalkriterier, och i deras fall finns det skäl att misstänka att graviditetsstarten åtminstone kan fördröjas.

Eftersom medelåldern för förstföderskor samtidigt har stigit i nästan alla länder, kompenserar den kvinnliga partners fertilitet inte för denna oroväckande förändring av spermakvaliteten.

Reglering av spermieproduktionen under individens utveckling

Det finns tre kända kritiska utvecklingsstadier för normal spermieproduktion. Sertolice-

lerna, som kvantitativt begränsar kapaciteten för spermieproduktion, delar sig under fosterutvecklingen, under minipuberteten (de första levnadsmånaderna) och slutligen under prepuberteten. Sertolicecellerna når sitt slutliga antal när spermieproduktionen startar i puberteten. Samtidigt når testosteronnivån den vuxna koncentrationen (11). Händelser redan under fosterstadiet har betydelse för att spermieproduktionen ska utvecklas normalt. Moderns rökning har visat sig vara entydigt skadligt för avkommans spermieproduktion (12). Moderns alkoholkonsumtion ökar i sin tur risken för kryptorkism, vilket avsevärt försämrar spermieproduktionen, men också ökar risken för testikelcancer (13).

Testikeldysgenesisyndrom

Skakkebaek et al. lade 2001 fram en hypotes om ett så kallat testikeldysgenesisyndrom (TDS), vars etiologi härrör från händelser under fosterstadiet. Syndromet består av försämrad spermakvalitet, ökad risk för kryptorkism och testikelcancer samt en strukturell anomali i uretra (hypospadi) (14). Studier har visat att kryptorkism, hypospadi, låg spermiekoncentration, låg testosteronnivå och kort anogenitalt avstånd (AGD) är associerade med låg androgennivå under fosterstadiet (15). Kort AGD verkar också ha samband med mindre penisstorlek, vilket understryker kopplingen till androgenexponering hos fostret (16).

Förhöjd incidens av testikelcancer observerades först hos en nordeuropeisk befolkning. Signifikanta skillnader mellan olika etniska grupper tyder på att den genetiska bakgrunden har betydelse. Å andra sidan har epidemiologiska studier visat att risken för testikelcancer hos unga invandrare är densamma som i deras födelseland, medan pojkar födda i sitt nya hemland har en risk som är typisk för det landet (17).

Incidensen av kryptorkism har ökat markant: i danska studier var ökningen betydande, från tidigare 1,8 procent (1959–1961) till så mycket som 8,5 procent (1997–2001) (18). Obehandlad kryptorkism leder till minskat antal könsceller redan i barndomen (19). Kryptorkism är också en betydande riskfaktor för infertilitet, testikelcancer och hypospadi. Orkidopexi korrigerar risken för infertilitet, men situationen är inte lika tydlig beträffande risken för testikelcancer.

Normal testikelnedvandring regleras av både testosteron och insulinliknande peptid 3 (INSL3), som båda härstammar från Ley-

digcellerna. Mutationer i INSL3 eller dess receptorgen har dock visat sig vara sällsynta. Tvillingstudier tyder på att exponering för miljöfaktorer hos modern under graviditeten spelar en betydande roll. Graviditetsveckorna 7–15 verkar vara mest kritiska för individutvecklingen. Listan över antiandrogena kemikalier är lång, och det finns också många kemikalier som påverkar syntesen av androgener. Östrogena föreningar och dioxiner kan också orsaka kryptorkism. Det potenta östrogenläkemedlet diethylstilbestrol har kopplats till kryptorkism, medan östrogen i miljön har en betydligt svagare effekt (20).

Hypospadi är en medfödd missbildning, där uretras yttre öppning avvikande finns på den ventrala sidan av penis. Svåra former kräver kirurgisk korrigering. Utvecklingen av penis regleras av dihydrotestosteron, som bildas lokalt av testosteron under inverkan av 5 α -reduktas. Antiandrogenor orsakar både hypospadi och kryptorkism i experimentella djurmodeller. Vidare verkar antiandrogenor och östrogenor vara associerade med båda i epidemiologiska studier.

Flera olika experimentupplägg har använts för att inducera ett TDS-liknande tillstånd, och epidemiologiska studier har också funnit en simultan ökning av syndromets delar på befolkningsnivå (14).

En svårighet vid uppföljning på befolkningsnivå är att bedömning av incidensen av testikelcancer och spermakvalitet i stor utsträckning handlar om att bedöma slutresultatet av händelser som inträffat 20–30 år tidigare.

Möjliga bovar i dramat med den försämrade spermakvaliteten

Förklaringar och orsaker till den försämrade spermakvaliteten har sökts både i förändrade levnadsvanor och i miljöfaktorer.

Levnadsvanor

Den negativa effekten av mannens rökning på spermans kvalitet och volym och på spermernas koncentration, motilitet och mikroskopiska struktur har kunnat påvisas, även om rökningen verkar spela en mindre roll än exponering för tobak under graviditeten (21, 12). Effekten är mer uttalad hos män som lider av infertilitet än hos en oselektad population (22). Effekten av rökning är också dosberoende, eftersom den är starkare hos storrökare än hos smårökare (23). Spermernas viktiga uppgift är att vid befruktningen leverera mannens arvs massa till embryot för att paras ihop med kvinnans arvs massa i äggcellen. Bräckligt, fragmenterat DNA har visats återspegla mannens fertilitet vid sidan av fyndet från spermaanalysen. Riklig rökning tycks också försämra mannens fertilitet genom att öka fragmenteringen av DNA i spermerna (24). Mannens rökning ökar också risken för missfall i en inledd graviditet, eventuellt just genom DNA-fragmentering. Rökning ger exponering för otaliga kemikalier som också kan ha andra skadliga effekter, bland annat via epigenetik.

Alkoholens effekt på spermakvaliteten är inte lika tydlig. Riklig alkoholkonsumtion försämrar spermakvaliteten och kan till och med orsaka azospermi, alltså en fullständig frånvaro av spermier, men bara om konsumtionen är kontinuerlig (25). Måttlig alkoholkonsumtion tycks inte påtagligt försämra spermakvaliteten (26). Forskningsresultaten är inte helt samstämmiga beträffande effekterna av cannabisanvändning, även om epidemiologiska studier har visat på försämrade spermaparametrar hos användare. Enligt en svensk studie är snus användning förknippad med dålig spermieproduktion (27).

Fetma har ökat epidemiärtat och redan nu har en betydande andel av barnen obesitas.

HUVUDBUDSKAP:

- Spermakvaliteten hos män har försämrats i betydande grad under decenniernas gång.
- Med tanke på vuxna mäns testikelfunktion är händelser redan under fosterstadiet av betydelse, och eventuell exponering för miljöfaktorer hos modern under graviditeten kan ha en skadlig effekt.
- I vår livsmiljö finns rikligt med kemikalier, som har visat sig ha en skadlig inverkan på mannens reproduktiva hälsa, i synnerhet om exponering sker redan under fosterstadiet.
- När kunskapen om faktorer som inverkar på den manliga fertiliteten ökar är det möjligt att upplysa också gravida kvinnor om vad slags exponering man bör försöka undvika.

Tabell 1. Kemikalier som har visats vara förknippade med försämrad spermakvalitet efter exponering under utvecklingsstadiet (foster och tidig barndom) (37).

Dioxiner
Polyklorerade bifenyler (PCB) och polyklorerade dibensofuraner (PCDF)
Per- och polyfluoralkylföreningar Perfluoroktanoat
Ftalater Mono-2-etyl-5-hydroxihexylftalat (MEHHP) Mono(karboxi-iso-oktyl)ftalat (MCiOP) Monoetylftalat (MEP)

Flera studier har påvisat ett samband mellan högt BMI och manlig infertilitet samt låga nivåer av FSH, LH, testosteron och SHBG (28). En positiv korrelation har också konstaterats mellan BMI och fragmentering av DNA i spermerna (29). Djurstudier har dessutom gett evidens för att fetma har negativ inverkan på hanarnas fertilitet. Kosten inverkar naturligtvis på vikten. Matvanorna har förändrats under årens lopp och kaloriinnehållet i måltiderna har ökat, i vissa länder till och med mycket markant. Den så kallade medelhavsdieten (rik på fisk, kyckling, grönsaker, frukt och fullkornsprodukter) verkar vara bättre för den manliga fertiliteten än den traditionella västerländska kosten (rik på rött och processat kött, smör, snacks med hög fetthalt och sötsaker). Spermaparametrarna, fragmenteringen av DNA i spermerna och cirkulerande testosteronnivåer var alla mer gynnsamma i en grupp med medelhavsdiet (30). Resultat från djurstudier stöder också dessa fynd.

Miljöfaktorer

Tungmetaller i miljön härrör sig från bland annat utsläpp från industri och trafik, avfallsbränning, gruvdrift, konstgödsel och målarfärg. Eftersom tungmetaller såsom bly, kadmium och kvicksilver inte bryts ned ansamlas de i näringskedjan. Människor får i sig tungmetaller via livsmedel. Enligt den senaste metaanalysen har arbets- och miljörelaterad blyexponering samband med mindre spermavolym, nedsatt spermiekoncentration och totalantal spermier samt sämre spermimotoilitet (31). Hos infertila män var blykoncentrationerna i sperma omvänt korrelerade med antalet spermier (32). Kadmium är också skadligt: koncentrationerna i kroppen har visat sig omvänt återspegla den mätbara spermakvaliteten (33).

Tabell 2. Kemikalier som har visats vara förknippade med försämrad spermakvalitet efter exponering under vuxenåldern (37).

Dioxiner
Polyklorerade bifenyler (PCB)
Polybromerade difenyletrar (PBDE)
Per- och polyfluoralkylföreningar Perfluoroktanoat (PFOA) Perfluornonanoat (PFNA)
Pesticider Karbamater Organofosfater Organiska klorföreningar Pyretroider
Bisfenol A
Bisfenol S
Bensofenon
Parabener
Ftalater Butylbensylftalat (BBP) Di-n-butylftalat (DBP) Di-2-etylhexylftalat (DEHP) Di-isononylftalat (DINP)
Triklolan och triklokarban

Flera miljökemikalier har visat sig ha hormonliknande effekter, vilket stör hormonsystemets normala funktion. Kemikalier med östrogena eller antiandrogena effekter (hormonstörande kemikalier, på engelska endocrine disrupting chemicals, EDC) anses vara särskilt problematiska för de manliga reproduktionsfunktionerna. Exponeringen sker via mat, vatten, hud och inandningsluft (34). Tabellerna 1 och 2 listar kemikalier som har visat sig ha samband med nedsatt spermakvalitet. En del av föreningarna har negativa effekter särskilt under fosterstadiet och den tidiga barndomen (tabell 1), medan effekterna av andra har observerats i samband med exponering i vuxen ålder (tabell 2).

Bekämpningsmedel är förmodligen de mest kända hormonstörande ämnena. De kommer in i näringskedjan i olika stadier av livsmedelsproduktionen. Mycket persistenta föreningar (exempelvis organokloriner) och mindre persistenta föreningar (syntetiska pyretroider och organofosfater) har använts som bekämpningsmedel.

Klororganiska bekämpningsmedel har i flera studier kopplats till dålig spermakvalitet.

Polyklorerade bifenylter (PCB) är persistenta organiska klorföreningar som numera är förbjudna. PCB-koncentrationerna i blodbanan har visats korrelera negativt med spermakvaliteten (35). Dioxiner är persistenta föreningar som uppkommer som en biprodukt från industri och förbränning. Hos personer som hade exponerats för höga koncentrationer till följd av en industriell olycka konstaterades signifikant försämrad spermakvalitet hos dem som var barn vid exponeringstillfället. Detta kunde däremot inte påvisas hos dem som hade exponerats vid högre ålder (36). Polybromerade difenyletrar (PBDE) används som flamskyddsmedel i bland annat textilier och möbler. Ett omvänt samband har rapporterats mellan koncentrationerna av PBDE i sperma och serum och spermernas motilitet, morfologi och totala antal (37).

Effekterna av icke-persistenta kemikalier (parabener, triklosaner, bensofenoner, ftalater och bisfenol A) på spermakvalitet och manlig fertilitet har också studerats rätt omfattande. Dessa kemikalier används i kosmetika, hygienprodukter och även i läkemedel. Dessutom används ftalater i plastprodukter. Urin- och serumkoncentrationer av många ftalater är negativt associerade med spermernas antal och motilitet. Bisfenol A (BPA) används vid tillverkning av plast och finns också i ytbeläggningar, till exempel på insidan av konserverburkar. Flera studier har visat en negativ korrelation mellan koncentrationen av BPA i urin och sperma och spermernas antal och rörlighet (38, 34). Enligt nya metaanalyser och systematiska översikter är fynden å andra sidan inte så entydiga, utan sambandet mellan exponering för BPA och spermas kvalitet bör undersökas ytterligare (37).

Ingen enskild miljöexponering är tillräcklig för att förklara variationerna i spermakvalitet. De kombinerade effekterna av hormonella föreningar och skadlig livsstil är svåra att mäta, men det är uppenbart att just den samlade effekten av miljöfaktorer är avgörande både för att utveckla och för att upprätthålla normal reproduktiv hälsa. Tack vare den europeiska kemikalielagstiftningen har exponeringen minskat för flera kemikalier som visats vara skadliga. Därmed förväntar vi oss också att den reproduktiva hälsan kommer att förbättras. Problemet är att det hela tiden uppkommer nya exponeringsfaktorer som ersätter de gamla samtidigt som det saknas

tillräckligt omfattande forskning om kemikaliers hormonella skadeverkningar.

Sammanfattning

Under decenniernas lopp tycks spermakvaliteten ha försämrats och en betydande andel av finländska män når inte upp till WHO:s normala parametrar. Tidigare verkade fyndet vara begränsat till utvecklade västländer, men enligt de nyaste studierna tycks förändringen vara global. Samtidigt har åldern för både kvinnor och män som får sitt första barn stigit. Det är ett välkänt faktum att kvinnors fertilitet minskar med åldern. Också mäns ålder tycks ha betydelse på så sätt att fertiliteten minskar med åldern, medan graviditetskomplikationer och risker relaterade till avkommans välbefinnande ökar. Många faktorer inverkar på natiiviteten, såsom förmågan att få barn (biologi), viljan att få barn, förmågan att bilda familj, miljön, förändringarna i samhället och stödet till familjerna. Vi känner till flera faktorer som påverkar den manliga fertiliteten, vilket gör det möjligt att ge råd och att undvika riskfaktorer.

Antti Perheentupa

antper@utu.fi

Inga bindningar

Jorma Toppari

jortop@utu.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Fauser BCJM, Adamson GD, Boivin J, Chambers GM, de Geyter C, Dyer S, Inhorn MC, Schmidt L, Serour GI, Tarlatzis B, Zegers-Hochschild F; Contributors and members of the IFFS Demographics and Access to Care Review Board. Declining global fertility rates and the implications for family planning and family building: an IFFS consensus document based on a narrative review of the literature. *Hum Reprod Update* 2024 Mar 1;30(2):153-73.
2. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001 May;16(5):972-8.
3. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 6th edition, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
4. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit Med J* 1992;305:609-13.
5. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000;108:961-6.
6. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update* 2023;29:157-76.
7. Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol* 2017;14:120-30.

8. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* Oct 10 1998;352(9135):1172-7
9. Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jørgensen N, Horte A, Irvine S, Suominen J, Andersen AG, Auger J, Vierula M, Toppari J, Andersen AN, Keiding N, Skakkebaek NE, Spira A, Jouannet P. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002 Feb;17(2):503-15.
10. Rodprasert W, Virtanen HE, Sadoy S, Perheentupa A, Skakkebaek NE, Jørgensen N, Toppari J. An update on semen quality among young Finnish men and comparison with Danish data. *Andrology* 2019 Jan;7(1):15-23.
11. Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis Development. *Endocr Rev* 2019 Aug 1;40(4):857-905
12. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B, Horte A, Andersen AG, Carlsen E, Magnus Ø, Matulevicius V, Nermoen I, Vierula M, Keiding N, Toppari J, Skakkebaek NE. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004 Jan 1;159(1):49-58.
13. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2007 Feb;115(2):272-7
14. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev* 2016 Jan;96(1):55-97.
15. Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. *J Urol* 2012 Feb;187(2):594-8.
16. Thankamony A, Pastorski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology* 2016 Jul;4(4):616-25.
17. Hemminki K, Li X. Cancer risks in Nordic immigrants and their offspring in Sweden. *Eur J Cancer*. 2002 Dec;38(18):2428-34.
18. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004 Apr 17;363(9417):1264-9.
19. Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M, Sundqvist E, Gustafsson T, Söder O, Toppari J, Nordenskjöld A, Ritzén EM. Boys with undescended testes: endocrine, volumetric and morphometric studies on testicular function before and after orchidopexy at nine months or three years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Dec;97(12):4588-95.
20. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillelte LJ Jr, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996 Aug;104 Suppl 4(Suppl 4):741-803.
21. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*. Apr 2016;doi:pii: S0302-2838(16)30069-0. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010
22. Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, Teeluck AR, Soogund MZS, Pursun M, Huang F. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* Jan 08 2019;19(1):36.
23. Chia SE, Ong CN, Tsakok FM. Effects of cigarette smoking on human semen quality *Arch Androl* 1994 Nov-Dec;33(3):163-8.
24. Axelsson J, Lindh CH, Giwercman A. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and nicotine, and associations with sperm DNA fragmentation. *Andrology* 2022 May;10(4):740-8.
25. Pajarinen JT, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome—common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl*. Dec 1994;17(6):292-9.
26. Nguyen-Thanh T, Hoang-Thi AP, Anh Thu DT. Investigating the association between alcohol intake and male reproductive function: A current meta-analysis. *Heliyon* 2023; 9(5):e15723.
27. Kimblad A, Ollvik G, Lindh CH, Axelsson J. Decreased sperm counts in Swedish users of oral tobacco. *Andrology* 2022 Sep;10(6):1181-8.
28. Amjad S, Baig M, Zahid N, Tariq S, Rehman R. Association between leptin, obesity, hormonal interplay and male infertility. *Andrologia* 2019; 51:e13147–e13157.
29. Pearce KL, Hill A, Tremellen KP. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity. *Basic Clin Androl* 2019;29:6.
30. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Dietary patterns and their relationship with semen quality. *Am J Mens Health* 2018;12:575–83.
31. Giulioni C, Maurizi V, De Stefano V, Polisini G, Teoh JY, Milanese G, Galosi AB, Castellani D. The influence of lead exposure on male semen parameters: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2023;118:108387
32. Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML, Huang HY, Lee CL, Wang HS, Soong YK, Lin JL. Lead level in seminal plasma may affect semen quality for men without occupational exposure to lead. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:91.
33. Gao X, Li G, Pan X, Xia J, Yan D, Xu Y, Ruan X, He H, Wei Y, Zhai J. Environmental and occupational exposure to cadmium associated with male reproductive health risk: a systematic review and meta-analysis based on epidemiological evidence. *Environ Geochem Health* 2023;45(11):7491-517.
34. Kortenkamp A, Scholze M, Ermler S, et al. Combined exposures to bisphenols, polychlorinated dioxins, paracetamol, and phthalates as drivers of deteriorating semen quality. *Environ Int* Jul 2022;165:107322. doi:10.1016/j.envint.2022.107322
35. Wang C, Yang L, Wang S, et al. The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* Jan 2016;6:19982. doi:10.1038/srep19982
36. Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG Jr, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE, Brambilla P. Perinatal Exposure to Low Doses of Dioxin Can Permanently Impair Human Semen Quality *Environ Health Perspect*. 2011;119(5):713-8.
37. Virtanen HE, Rodprasert W, Toppari J. Deteriorating Semen Quality: The Role of the Environment. *Semin Reprod Med* 2023 Nov;41(6):226-40.
38. Chen PP, Liu C, Zhang M, Miao Y, Cui FP, Deng YL, Luo Q, Zeng JY, Shi T, Lu TT, Yin WJ, Lu WQ, Yi GL, Qiu G, Zeng Q. Associations between urinary bisphenol A and its analogues and semen quality: A cross-sectional study among Chinese men from an infertility clinic. *Environ Int*. Mar 2022;161:107132. doi:10.1016/j.envint.2022.107132

Summary

Is male fertility threatened?

The birth rate in Finland is at an all-time low. To what extent this is caused by infertility is difficult to dissect. It is clear however, that male factor infertility plays a role in half of all infertility cases. Semen quality has decreased in all parts of the world. The reason for this change remains unclear. Already stages of fetal and childhood development are sensitive to detrimental effects of different environmental toxicants with hormone-like activities.

Several factors affect the eagerness to start a family. In addition to fertility, support by the society as well as general attitudes and surroundings. We are learning more and more about the different factors that have a detrimental effect on male fertility. This will enable appropriate counselling and action.