



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ενδοκρινολογικές διαταραχές και ανδρική υπογονιμότητα

GRADUATE THESIS

Endocrine disorders and male infertility



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Κωνσταντίνα Καλοφωλιά
Konstantina Kalofolia

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Πέτρος Καρκαλούσος
Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS
Endocrine disorders and male infertility

Konstantina Kalofolia

20678090
kwnkal1998@gmail.com

FIRST SUPERVISOR
Petros Karkalousos

SECOND SUPERVISOR
Maria Trapali

THIRD SUPERVISOR
Christina Fountzoula

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 15/07/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	
3 ^{ος} Εξεταστής	Χριστίνα Φούντζουλα	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Καλοφωλιά Κωνσταντίνα του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 206708090 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα φοιτητή

Καλοφωλιά Κωνσταντίνα

Υπογραφή φοιτητή



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους επιβλέποντες καθηγητές μου, κύριο Πέτρο Καρκαλούσο, κυρία Μαρία Τράπαλη και κυρία Χριστίνα Φούντζουλα, για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφεραν και τις συμβουλές τους για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας. Τις θερμές μου ευχαριστίες οφείλω και στην οικογένεια και τους φίλους μου που με στήριξαν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Αφιερώσεις

Αφιερώνω την εργασία μου στις αδερφές μου Φιλάνθη και Καλλιόπη Καλοφωλιά και στους γονείς μου Παναγιώτη και Δήμητρα που με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα και είναι δίπλα μου όποτε τους χρειάζομαι.

Περίληψη

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από 12 μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Η ανδρική υπογονιμότητα συμβάλλει στο 50% όλων των περιπτώσεων υπογονιμότητας. Η φυσιολογική λειτουργία του αναπαραγωγικού ενδοκρινικού συστήματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική ανδρική γονιμότητα. Οι ενδοκρινικές ρυθμίσεις των ανδρικών αναπαραγωγικών λειτουργιών ακολουθούν περίπλοκους μηχανισμούς. Ο κύριος ενδοκρινικός άξονας στη ρύθμιση της ανδρικής αναπαραγωγής, ο άξονας HPG, μπορεί να ρυθμίζεται από τον άξονα του θυρεοειδούς ή των επινεφριδίων και από πολλές άλλες αναπαραγωγικές και μη αναπαραγωγικές ορμόνες. Η διαταραχή αυτής της λεπτής ορμονικής ισορροπίας και η αλληλεπίδρασή τους οδηγεί σε ένα φάσμα ενδοκρινοπαθειών, που προκαλούν υπογονιμότητα στους άνδρες. Η υπογονιμότητα μπορεί να προκύψει από μία ή περισσότερες περιοχές του αναπαραγωγικού συστήματος. Ως εκ τούτου, απαιτείται μια ολοκληρωμένη διαγνωστική αξιολόγηση. Γίνονται διαγνωστικές εξετάσεις τριών επιπέδων. Συγκεκριμένα στις διαγνωστικές εξετάσεις πρώτου επιπέδου προβλέπεται η ανάλυση σπέρματος, η μέτρηση FSH, LH και τεστοστερόνης. Στις διαγνωστικές εξετάσεις δευτέρου επιπέδου προβλέπονται η βακτηριολογική εξέταση, το διορθικό και υπερηχογράφημα οσχέου. Τέλος στις διαγνωστικές εξετάσεις τρίτου επιπέδου πραγματοποιείται η βιοψία όρχεων.

Αν και οι ενδοκρινοπάθειες δεν παρατηρούνται συχνά σε υπογόνιμους άνδρες, αυτές οι διαταραχές είναι κλινικά σημαντικές. Έχουν συχνά δυνητικά σοβαρή ιατρική σημασία, ανεξάρτητα από θέματα γονιμότητας. Σε αυτές ανήκουν οι διαταραχές του υποθαλάμου - υπόφυσης, οι διαταραχές των όρχεων, αλλά και άλλες ενδοκρινοπάθειες όπως ο υπερθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και άλλες. Η διόρθωση αυτών των διαταραχών αντιπροσωπεύει έναν πιθανό τρόπο αποκατάστασης της φυσιολογικής γονιμότητας για τον άνδρα σύντροφο. Η θεραπεία έχει δύο στόχους. Ο πρώτος στόχος είναι η αποκατάσταση της αρρενωποποίησης και της φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας, χρησιμοποιώντας τεστοστερόνη. Το δεύτερο είναι να ξεκινήσει η σπερματογένεση με παλμική θεραπεία GnRH. Ως θεραπευτική κατευθυντήρια γραμμή, η θεραπεία με ανδρογόνα είναι αποκλειστικά υποκατάστατη στον πρωτόγονο υπογοναδισμό, ωστόσο δεν ωφελεί τη σπερματογένεση. Σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς υπογοναδισμού, οι γοναδοτροπίνες δίνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η παλμική χρήση GnRH δεν είναι εύκολη ούτως ή άλλως. Η κλομιφαίνη και η ταμοξιφαίνη οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων LH, FSH και τεστοστερόνης. Τέλος τα ντοπαμινεργικά φάρμακα βελτιώνουν τις σπερματικές παραμέτρους αντιμετωπίζοντας την υπερπρολακτιναιμία.

Λέξεις κλειδιά: ανδρική υπογονιμότητα, ενδοκρινολογικές παθήσεις, άξονας HPG, σπερματογένεση, ορμόνες.

Abstract

Infertility is defined as the inability to conceive after 12 months of regular unprotected intercourse. Male infertility contributes to 50% of all infertility cases. The normal functioning of the reproductive endocrine system is a necessary condition for normal male fertility. Endocrine regulation of male reproductive functions follows complex mechanisms. The main endocrine axis in the regulation of male reproduction, the HPG axis, can be regulated by the thyroid or adrenal axis and by many other reproductive and non - reproductive hormones. Disturbance of this delicate hormonal balance and their interaction leads to a spectrum of endocrinopathy, causing infertility in men. Infertility can arise from 1 or more areas of the reproductive system. Therefore, a comprehensive diagnostic evaluation is required. There are three levels of diagnostic tests. Specifically, the first - level diagnostic tests include sperm analysis, FSH, LH and testosterone measurement. Second - level diagnostic tests include bacteriological examination, transrectal and scrotal ultrasound. Finally, in the third - level diagnostic tests, a testicular biopsy is performed.

Although endocrinopathies are not often seen in infertile men, these disorders are clinically significant. They often have potentially serious medical significance, independent of fertility issues. These include hypothalamic - pituitary disorders, testicular disorders, but also other endocrinopathy such as hyperthyroidism, diabetes, obesity and others. Correction of these disorders represents a possible way to restore normal fertility for the male partner. The treatment has two goals. The first goal is to restore masculinization and normal sexual function, using testosterone. The second is to initiate spermatogenesis with GnRH pulse therapy. As a therapeutic guideline, androgen therapy is exclusively substitutive in primitive hypogonadism, but does not benefit spermatogenesis. In cases of secondary hypogonadism, gonadotropins give satisfactory results. Pulsed Gn - RH is not easy anyway. Clomiphene and tamoxifen lead to increased levels of LH, FSH and testosterone. Finally, dopaminergic drugs improve sperm parameters and treat hyperprolactinemia.

Key words: male infertility, endocrinopathies, HPG axis, spermatogenesis, hormones.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Λέξεις κλειδιά: ανδρική υπογονιμότητα, ενδοκρινοπάθειες, άξονας HPG, σπερματογένεση, ορμόνες.....	viii
Abstract	ix
Συνοτομογραφίες	xiv
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1	3
Εισαγωγή	3
Κεφάλαιο 2	4
Ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα	4
2.1 Φυσιολογία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος	5
2.2 Μηχανισμός ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος	7
Κεφάλαιο 3	10
Ορισμός και επιδημιολογία υπογονιμότητας	10
Κεφάλαιο 4	13
Κλινική και εργαστηριακή εξέταση ασθενή με υπογονιμότητα	13
4.1 Ιστορικό	14
4.2 Κλινική εξέταση	14
4.3 Εργαστηριακός έλεγχος.....	14
Κεφάλαιο 5	21
Διαταραχές υποθάλαμου - υπόφυσης - όρχεων και ανδρική υπογονιμότητα.....	21
5.1 Διαταραχές του υποθαλάμου	21

5.1.1 Σύνδρομο Kallmann.....	22
5.1.2 Μεμονωμένη ανεπάρκεια της LH.....	23
5.1.3 Μεμονωμένη ανεπάρκεια της FSH.....	24
5.1.4 Συγγενή υπογοναδοτροπικά σύνδρομα	24
5.2 Διαταραχές της υπόφυσης	25
5.2.1 Υποφυσιακή ανεπάρκεια	25
5.2.2 Υπερπρολακτιναιμία.....	26
5.3 Τροποποιητές του άξονα HPG (άξονα υποθάλαμου - υπόφυσης - όρχεων)	26
Κεφάλαιο 6	29
Διαταραχές όρχεων και ανδρική υπογονιμότητα	29
6.1 Ολική δυσλειτουργία των όρχεων.....	29
6.2 Δυσλειτουργία ειδικών κυττάρων Leydig	32
6.3 Δυσλειτουργία ειδικών κυττάρων Sertoli	33
Κεφάλαιο 7.....	35
Λοιπές ενδοκρινολογικές διαταραχές στην ανδρική υπογονιμότητα.....	35
7.1 Περίσσεια οιστρογόνων	35
7.2 Διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας (Υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός) 36	
7.2.1 Υπερθυρεοειδισμός.....	36
7.2.2 Υποθυρεοειδισμός.....	37
7.3 Διαταραχές ινσουλίνης και σακχαρώδης διαβήτης.....	38
7.4 Παχυσαρκία	41
Κεφάλαιο 8	42
Ορμόνες επινεφριδίων και ανδρική υπογονιμότητα	42
Κεφάλαιο 9	45
Στρατηγικές αντιμετώπισης και θεραπεία ανδρικής υπογονιμότητας.....	45
Κεφάλαιο 10	51

<i>Νεότερα δεδομένα</i>	51
<i>Συμπεράσματα</i>	60
<i>Αναφορές</i>	62

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1 Άξονας HPG (https://www.endocrine.gr/o-αναπαραγωγικος-αξονας/).....	7
Εικόνα 2 Hormonal regulation of spermatogenesis. (https://www.invitro.com/en/spermatogenesis/regulation-hormonal-spermatogenesis/).....	9
Εικόνα 3 Γραμμική Παλινδρόμηση της μέσης πυκνότητας σπέρματος (E Carlsen, 1992).	12
Εικόνα 4 Σύνοψη διαγράμματος ροής αλγορίθμου για τη διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας (Christopher L R Barratt, 2017).	21
Εικόνα 5 Male HPG Axis(https://www.endocrine.gr/orxeis/).....	28
Εικόνα 6 Σύνοψη του ρόλου του θυρεοειδούς στην ανάπτυξη και τη σπερματογένεση των όρχεων και πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του άξονα του υποθαλάμου της υπόφυσης των γονάδων (HPG) και του άξονα του θυρεοειδούς της υπόφυσης του υποθαλάμου (HPT) (Singh Rajender, 2011).	38
Εικόνα 7 Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία (Nida Andlib, 2023).	40
Εικόνα 8 Παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση της γονιμότητας σε παχύσαρκους άνδρες (Thomas JG Chambers, 2015).....	42
Εικόνα 9. Σχηματικό διάγραμμα ρύθμισης άξονα υποθαλαμικής υπόφυσης όρχεως σε αναπαραγωγική βλάβη στον σακχαρώδη διαβήτη (Guang-Jiang Shi, 2017).	53
Εικόνα 10 Ο ρόλος της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς στα κύτταρα Sertoli, τα κύτταρα Leydig και τα σπερματοζωάρια (R Mazzilli, 2023).	56

Συντομογραφίες

Αγγλική Ορολογία Ελληνική Ορολογία

AAS	Androgenic steroids	Ανδρογόνα στεροειδή
ABP	Androgen - binding protein	Πρωτεΐνη δέσμησης ανδρογόνων
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	Αδρενοκορτικοτρόπος Ορμόνη
AGES	Advanced glycation end products	Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
Ais	Aromatase inhibitors	Αναστολείς αρωματάσης
AMH	Anti - Mullerian Hormone	Αντιμυλλέριος Ορμόνη
AR	Androgen receptor	Υποδοχέας των ανδρογόνων
ART	Assisted Reproductive Technology	Τεχνολογία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
BBS	Bardet - Biedl Syndrome	Σύνδρομο Bardet - Biedl
cAMP	Cyclic Adenosine monophosphate	Αδενυλική κυκλάση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης
CASA	Computer assisted sperm analysis	Ανάλυση σπέρματος με τη βοήθεια υπολογιστή
CBAVD	Congenital absence of the vas deferens	Συγγενής αμφοτερόπλευρη απόφραξη του σπερματικού πόρου
CRH	Corticotropin Releasing Hormone	Κορτικοεκλυτίνη
CHH	Congenital hypogonadotropic hypogonadism	Συγγενής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
Das	Dopamine agonists	Αγωνιστές ντοπαμίνης
DHEA	Dehydroepiandrosterone	Δεϋδροεπιανδροστερόνη
DHT	Dihydrotestosterone	Διυδροτεστοστερόνη
DM	Diabetes mellitus	Σακχαρώδης διαβήτης
FISH	Fluorescence In Situ Hybridisation	Φθορίζων <i>in situ</i> υβριδισμός
FSH	Follicle Stimulating Hormone	Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
GABA	Gamma - amino - butyric acid	Γάμμα - άμινο - βουτυρικό οξύ
GH	Growth hormone	Αυξητική ορμόνη
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	Εκκριτική των γοναδοτροπινών Ορμόνη
HBA	Hyaluronan binding assay	Δοκιμασία δέσμησης υαλουρονίου

hCG	Human chorionic gonadotropin	Χοριακή γοναδοτροπίνη
HH	Hypogonadotropic Hypogonadism	Υπογοναδοτρόπος Υπογοναδισμός
hMG	Human menopausal gonadotropin	Ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη
HPG	Hypothalamic - pituitary - gonadal	Υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	Ενδοκυτταροπλασμική έγχυση σπέρματος
INS	Insulin	Ινσουλίνη
IR	Insulin resistance	Αντίσταση στην ινσουλίνη
KS	Kallmann Syndrome	Σύνδρομο Kallmann
LH	Luteinizing Hormone	Ωχρινότροπος Ορμόνη
LMBB	Laurence–Moon–Bardet–Biedl Syndrome	Σύνδρομο Laurence–Moon– Bardet–Biedl
LMS	Laurence - Moon Syndrome	Σύνδρομο Laurence - Moon
MIS	Mullerian inhibitory hormone	Ορμόνη της ανασταλτικής ουσίας Mullerian
PI	Pituitary insufficiency	Ανεπάρκεια υπόφυσης
PRL	Prolactin	Προλακτίνη
PWS	Prader - Willi Syndrome	Σύνδρομο Prader - Willi
ROS	Reactive oxygen species	Δραστικά είδη οξυγόνου
SCD	Sperm chromatin dispersion test	Δοκιμή διασποράς χρωματίνης σπέρματος
SDD	Sperm DNA deconcentration test	Δοκιμή αποσυμπύκνωσης DNA σπέρματος
SHBG	Sphering binding to reproductive hormones	Σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες
SSCsT	Spermatogonial stem cells Testosterone	Σπερματογονικά βλαστοκύτταρα Τεστοστερόνη
TNF - a	Tumor Necrosis Factor a	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α
TSH	Thyroid stimulating hormone	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
ΣΔ	Diabetes	Σακχαρώδης διαβήτης

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα μελέτης σχετικά με τη διερεύνηση των ενδοκρινολογικών διαταραχών στην ανδρική υπογονιμότητα. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη διαταραχή του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - όρχεως που μπορεί να οδηγήσει σε υπογοναδισμό ή/και στειρότητα. Παράλληλα εξετάζονται τρόποι αντιμετώπισης και διαχείρισης της υπογονιμότητας που προκύπτει από ενδοκρινολογικά αίτια.

Η ανδρική υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από 1 χρόνο τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Είναι ο αιτιολογικός παράγοντας στο 50% των ζευγαριών και κορυφαία ένδειξη για τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Sharma, et al., 2020).

Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των αιτιών και των θεραπειών της υπογονιμότητας, οι παράγοντες που ενοχοποιούνται γι' αυτήν, παραμένουν πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί. Έτσι λοιπόν, η αναζήτησή τους έγκειται στην διερεύνηση των διάφορων ενδοκρινολογικών αιτιών που μπορούν να επηρεάσουν την αναπαραγωγική υγεία ενός άνδρα.

Η φυσιολογική λειτουργία του αναπαραγωγικού ενδοκρινικού συστήματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική ανδρική γονιμότητα. Οποιαδήποτε διαταραχή της συντονισμένης αλληλεπίδρασης μεταξύ των συστατικών του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - όρχεως μπορεί να οδηγήσει σε υπογοναδισμό ή/και στειρότητα. Ο στόχος της κλινικής αξιολόγησης είναι να προσδιοριστεί εάν ο ασθενής έχει ανωμαλία στην παραγωγή ή τη δράση της τεστοστερόνης, την αιτιολογία της ανωμαλίας και εάν η ορμονική θεραπεία θα διορθώσει τη στειρότητα (Sokol, 2009).

Η ορμονική ρύθμιση της σπερματογένεσης περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση εντός του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - όρχεων η οποία ξεκινά πριν από τη γέννηση με την ανδρική σεξουαλική ανάπτυξη και συνεχίζεται κατά την εφηβεία και στην ενήλικη ζωή. Η υποθαλαμική ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης οδηγεί αυτά τα συμβάντα επάγοντας έκκριση γοναδοτροπινών της υπόφυσης, διεγείροντας έτσι την έκκριση ανδρογόνων των όρχεων και τη σπερματογένεση. Οι κλινικές ενδοκρινικές διαταραχές μπορεί να προκύψουν από ανεπάρκεια ορμόνης απελευθέρωσης υποθαλαμικής γοναδοτροπίνης και/ή γοναδοτροπινών της υπόφυσης, που οδηγεί σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, που χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη/απουσία εφηβείας και στειρότητα (McLachlan, 2000).

Η ανδρική υπογονιμότητα είναι εκκριτική ή απεκκριτική. Η απεκκριτική μορφή βρίσκεται εκτός της αξιολόγησης του ενδοκρινολόγου. Όσον αφορά την εκκριτική μορφή, η στειρότητα πρακτικά ταυτίζεται με υπογοναδισμούς, τόσο πρωτόγονους, συγγενείς ή επίκτητους,

που προέρχονται από αλλοιώσεις των όρχεων και δευτερογενείς σε εκείνους που προκύπτουν από γοναδοτροπική ανεπάρκεια όπως και να προέρχεται (Corrola, 1997).

Η πιο συχνά διερευνούμενη διαταραχή των όρχεων είναι η ανδρική υπογονιμότητα. Αν και τα ενδοκρινικά αίτια είναι ασυνήθιστα, είναι δυναμικά ιάσιμα. Ένα προσεκτικό ιστορικό και εξέταση για διακριτικά χαρακτηριστικά του υπογοναδισμού είναι σημαντικά αρχικά βήματα. Η κατανόηση της κατάλληλης χρήσης τόσο της βασικής όσο και της δυναμικής εξέτασης του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης - γοναδικής μοίρας είναι εξαιρετικά σημαντική (McClure, 1987).

Η διαταραχή της λειτουργίας των όρχεων, δηλαδή ο υπογοναδισμός, μπορεί να προκύψει από μια πρωτοπαθή διαταραχή των όρχεων (υπεργοναδοτροπική) ή να εμφανιστεί δευτερογενώς σε δυσλειτουργία υποθαλάμου - υπόφυσης (υπογοναδοτροπική). Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητος. Ο συγγενής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός χωρίζεται σε ανοσμικό υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (σύνδρομο Kallmann) και σε συγγενή νορμοσμικό μεμονωμένο υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (ιδιοπαθής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός) (Fraietta, et al., 2013).

Όλο και περισσότερη προσοχή δίνεται και στο πρόβλημα της παχυσαρκίας. Τα λιποκύτταρα λειτουργούν ως ενδοκρινικό όργανο και η περίσσειά τους προάγει διαταραχές του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης - όρχεων (Bendarska-Czerwińska, et al., 2023). Στους άνδρες η παχυσαρκία οδηγεί σε στυτική δυσλειτουργία, κακή ποιότητα σπέρματος και υποκλινική προστατίτιδα. Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι διαταράσσει την ανδρική γονιμότητα και το αναπαραγωγικό δυναμικό, ιδιαίτερα μέσω αλλοίωσης στον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικής μοίρας, διαταραχής της στεροειδογένεσης των όρχεων και μεταβολικής δυσρύθμισης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, των κυτοκινών και των αδιποκινών. Είναι σημαντικό ότι η παχυσαρκία και οι υποκείμενοι μεσολαβητές της έχουν αρνητικό αντίκτυπο στις παραμέτρους του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένης της συγκέντρωσης του σπέρματος, της κινητικότητας, της βιωσιμότητας και της φυσιολογικής μορφολογίας (Leisegang, et al., 2021).

Συνολικά, η παρούσα πτυχιακή εργασία αναλύει τις διάφορες αιτίες ενδοκρινολογικής φύσεως που οδηγούν στην ανδρική υπογονιμότητα, αναδεικνύει τη σημασία της εύρεσης θεραπευτικών στρατηγικών και προκαλεί τον αναγνώστη να ευαισθητοποιηθεί σχετικά με την αναπαραγωγική υγεία. Στόχος της ιατρικής κοινότητας είναι η άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η ανθρώπινη γονιμότητα ήταν πάντα ένα θέμα περιέργειας και αφοσίωσης. Πολλοί πολιτισμοί θεωρούν τη γονιμότητα ως αναγκαιότητα για την επιβίωση και τη διαίωνιση της ανθρωπότητας και από τα πρώτα χρόνια, δημιουργήθηκαν μύθοι για να εξηγήσουν αυτήν την υπέροχη διαδικασία. Οι θεοί της γονιμότητας ήταν πανταχού παρόντες σε πολλούς αρχαίους ανθρώπινους πολιτισμούς και χρησιμοποιήθηκαν τόσο για την κατανόηση της γονιμότητας όσο και για την αντιμετώπιση της στειρότητας μέσω τελετουργιών και προσφορών. Οι θεοί της ανδρικής γονιμότητας και ανδρικότητας έπαιξαν σημαντικό ρόλο σε πολλούς αρχαίους πολιτισμούς. Οι προσφορές και τα τελετουργικά σε αυτούς τους θεούς ήταν οι μόνες γνωστές επιλογές για την αντιμετώπιση των προβλημάτων αναπαραγωγής και για να καταδειχθεί η έκταση στην οποία θα πήγαιναν οι άνθρωποι από τους αρχαίους πολιτισμούς αναζητώντας θεραπείες για τη στειρότητά τους. Αυτοί οι θεοί συνδέονταν συχνά με άλλους τομείς όπως η γεωργία, η μουσική και ο αθλητισμός, και ήταν σύνηθες να υιοθετούν θεούς γονιμότητας από άλλους πολιτισμούς μέσω θρησκευτικού συγκρητισμού (Neto, et al., 2019).

Η υπογονιμότητα θεωρούνταν ανέκαθεν ως κοινωνικό στίγμα και συχνά αντιμετωπιζόταν ως κοινωνικά, ψυχικά και σωματικά επιζήμια εμπειρία για τις άτεκνες γυναίκες παρά για τους άνδρες. Η πατρότητα ήταν περισσότερο κοινωνική και όχι βιολογική έννοια, καθιστώντας έτσι την έλλειψη τέκνων νόμιμη βάση διαζυγίου και θέμα ντροπής για τις γυναίκες. Κάθε χώρα έχει το δικό της σύνολο εθίμων και παραδοσιακών πεποιθήσεων για την ανακούφιση της έλλειψης παιδιών. Ενώ η εισαγωγή μιας δεύτερης συζύγου ήταν ένας τρόπος για να ξεπεραστεί η δυσάρεστη κατάσταση της έλλειψης παιδιών. Είναι προφανές ότι οι τύποι της υπογονιμότητας και η αντιμετώπισή τους στη σύγχρονη εποχή έχουν κάποιο ιστορικό υπόβαθρο και διαφορετικές αναπαραστάσεις στους αρχαίους πολιτισμούς (Sharma, et al., 2018).

Η υπογονιμότητα επηρεάζει σχεδόν 186 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και ο άνδρας είναι η αιτία στις μισές περίπου περιπτώσεις. Το ποσοστό των υπογόνιμων ανδρών κυμαίνεται από 2,5 - 12% ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Οι υπογόνιμοι άνδρες ευθύνονται για το 40 - 50% της υπογονιμότητας των ζευγαριών και η τάση είναι αυξητική. Η κύρια αιτία της ανδρικής υπογονιμότητας είναι η κακή ποιότητα του σπέρματος, δηλαδή αλλαγές στις φυσικές παραμέτρους και όγκο, μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων ανά μονάδα όγκου, μειωμένη κινητικότητα και βιωσιμότητα του σπέρματος και μη φυσιολογική μορφολογία σπέρματος. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για την πτώση της ποιότητας του σπέρματος, από την πρωτοπαθή και δευτερογενή ανεπάρκεια των όρχεων έως πολλούς γενετικούς,

περιβαλλοντικούς παράγοντες και παράγοντες του τρόπου ζωής (Bendarska-Czerwińska, et al., 2023).

Εμφανίζεται μια ανεξήγητη μείωση της συγκέντρωσης σπέρματος και του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, με αυξανόμενο επιπολασμό της ανδρικής υπογονιμότητας. Αυτό υποδηλώνει την επείγουσα ανάγκη εφαρμογής περαιτέρω βασικής και κλινικής έρευνας στην Ανδρολογία. Για πολιτιστικούς λόγους, ο άνδρας σύντροφος έχει συχνά παραμεληθεί στη διαγνωστική και θεραπευτική εργασία του υπογόνιμου ζευγαριού. Επιπλέον, η ανάπτυξη τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) έχει δημιουργήσει μια ισχυρή εντύπωση ότι αυτή η βιοτεχνολογία μπορεί να ξεπεράσει όλες τις μορφές υπογονιμότητας, με την κοινή πεποίθηση ότι το μόνο που χρειάζεται είναι η ύπαρξη σπερματοζωαρίου από έναν άνδρα για την επίτευξη εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η κλινική πρακτική έχει δείξει ότι η ποιότητα του αρσενικού γαμέτη είναι σημαντική για την επιτυχή έκβαση της ART. Αυτά τα ζητήματα έχουν ανοίξει το δρόμο για περισσότερη έρευνα και μεγαλύτερη κατανόηση των μηχανισμών σπερματογένεσης και ανδρικής υπογονιμότητας. Ωστόσο, καθώς πολλές περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας παραμένουν ιδιοπαθείς, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη βελτίωση της κλινικής διαχείρισης των υπογόνιμων ανδρών. Μια διεπιστημονική στρατηγική που περιλαμβάνει τόσο γιατρούς όσο και επιστήμονες στη βασική, μεταφραστική και κλινική έρευνα είναι η βασική αρχή που θα επιτρέψει στην ανδρολογία να ξεπεράσει τα όριά της και να φτάσει σε περαιτέρω στόχους (Calogero, et al., 2023).

Κεφάλαιο 2

Ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα

Οι ανδρικές σεξουαλικές λειτουργίες περιλαμβάνουν έναν αριθμό οργάνων και δομών στα γεννητικά όργανα των οποίων ο ρόλος είναι να παράγουν γονιμοποιητικούς γαμέτες και να επιτρέπουν τη σπερματέγχυση της γυναίκας συντρόφου. Οι όρχεις ανήκουν στο αναπαραγωγικό και το ενδοκρινικό σύστημα καθώς συνθέτουν σπερματοζωάρια και ανδρογόνα και βρίσκονται υπό λεπτομερή ορμονικό έλεγχο από τον άξονα της υποθάλαμου - υπόφυσης. Οι σεξουαλικές αποκρίσεις ελέγχονται από μια πολύπλοκη και συντονισμένη αλληλεπίδραση τόσο του σωματικού όσο και του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πολλαπλά συστατικά του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των σχετικών περιφερικών οργάνων. (Pierre Clement, 2015).

2.1 Φυσιολογία ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος

Η σεξουαλική ανάπτυξη είναι μια διατεταγμένη διαδικασία που ξεκινά τη στιγμή της γονιμοποίησης και τελειώνει με την παραγωγή και μεταφορά βιώσιμων γαμετών. Ο σχηματισμός της ανδρικής γονάδας εξαρτάται από γονίδια που βρίσκονται τόσο στα φυλετικά χρωμοσώματα όσο και στα αυτοσώματα. Η διαφοροποίηση και η ανάπτυξη του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος κατευθύνεται από τους εμβρυϊκούς όρχεις μέσω της παραγωγής ενός υποτιθέμενου πεπτιδίου που προκαλεί την παλινδρόμηση των αγωγών Mullerian και την έκκριση τεστοστερόνης που αρρενοποιεί τον πόρο του Wolffian και έτσι κατευθύνει τη διαφοροποίηση των εσωτερικών βοηθητικών δομών της αναπαραγωγής. Μια τρίτη ορμόνη, η διυδροτεστοστερόνη, συντίθεται ενδοκυτταρικά από την τεστοστερόνη εντός του ουρογεννητικού κόλπου και του φυματίου. Η δράση αυτής της ορμόνης ελέγχει τον σχηματισμό του προστάτη και των εξωτερικών γεννητικών οργάνων που είναι χαρακτηριστικό του ανδρικού φαινοτύπου. Η μεταγεννητική ανάπτυξη των όρχεων και των βοηθητικών σεξουαλικών ιστών ακολουθεί ένα χαρακτηριστικό καμπυλόγραμμο μοτίβο με τις πιο εμφανείς αυξήσεις να συμπίπτουν με την έναρξη της παραγωγής τεστοστερόνης (Desjardins, 1978). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η τεστοστερόνη μπορεί να μετατραπεί περιφερειακά σε οιστραδιόλη μέσω της αρωματάσης από τον λιπώδη ιστό. Η οιστραδιόλη μπορεί να συνεχίσει να μετατρέπεται σε οιστρογόνο περιφερειακά. Η οιστραδιόλη μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην οστική απορρόφηση, το κλείσιμο της επιφύσεως, τη γυναικομαστία και τα αγγειακά αποτελέσματα και να ασκήσει ανασταλτική δράση στον υποθάλαμο και την πρόσθια υπόφυση παρόμοια με την τεστοστερόνη. Όταν τα επίπεδα της οιστραδιόλης αυξάνονται στους άνδρες, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές αλλαγές όπως αδύναμα οστά, ανάπτυξη μαστών και απώλεια λίμπιντο ή στειρότητα. Άλλες βασικές ορμόνες περιλαμβάνουν την ινχιμίνη Β και την ορμόνη της ανασταλτικής ουσίας Mullerian (MIS), που παράγονται και οι δύο από τα κύτταρα Sertoli στους όρχεις. Σημαντικές ορμόνες που τις ρυθμίζουν περιλαμβάνουν τη ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), οι οποίες απελευθερώνονται από την πρόσθια υπόφυση και ρυθμίζονται από την ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH), που παράγεται από τον υποθάλαμο. Μαζί, αυτές οι ορμόνες σχηματίζουν τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικής μοίρας που προάγει και διατηρεί τη σεξουαλική ανάπτυξη και λειτουργία στον άνδρα (Purnima Gurung, 2023).

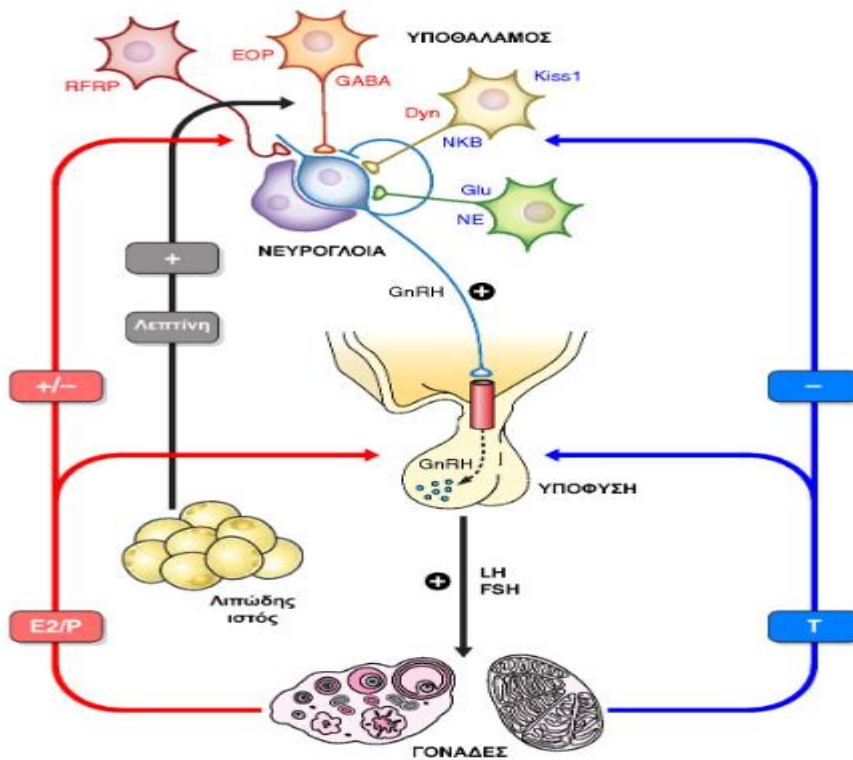
Άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικής μοίρας (HPG)

Ο άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικής μοίρας παίζει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της σεξουαλικής ωριμότητας, της παραγωγής σπέρματος και της ανάπτυξης δευτερευόντων

χαρακτηριστικών του φύλου. Διατηρεί τη σπερματογένεση και τη σεξουαλική λειτουργία σε όλη τη διάρκεια της ζωής του αρσενικού (Purnima Gurung, 2023).

Υπάρχουν δύο κύριες λειτουργίες των όρχεων. Πρόκειται για την ενδοκρινική παραγωγή ανδρογόνων και την εξωκρινή παραγωγή σπερματοζωαρίων. Η ενδοκρινική λειτουργία του όρχεως βρίσκεται υπό νευροενδοκρινικό έλεγχο (Owuraku A. Titi-Lartey, 2023).

Ο υποθάλαμος εκκρίνει GnRH στο υποθάλαμο - υποφυσιακό σύστημα για να διεγείρει την πρόσθια υπόφυση. Η GnRH είναι μια πεπτιδική ορμόνη που απελευθερώνεται από τους υποθαλαμικούς νευρώνες με παλμικό τρόπο. Δρα στους γοναδοτρόφους της πρόσθιας υπόφυσης μέσω της δέσμησης και ενεργοποίησης ενός υποδοχέα πρωτεΐνης G, ο οποίος διεγείρει την πρόσθια υπόφυση μέσω της ενεργοποίησης της 1,4,5 - τριφωσφορικής ινοσιτόλης για την απελευθέρωση FSH και LH. Η GnRH αναστέλλεται από την τεστοστερόνη, τα οιστρογόνα, την οιστραδιόλη και την προλακτίνη. Σε απάντηση, η πρόσθια υπόφυση εκκρίνει LH και FSH στο αίμα. Αυτές οι γοναδοτροπικές ορμόνες δρουν στους μεμβρανικούς υποδοχείς στα κύτταρα Leydig και Sertoli των όρχεων αντίστοιχα. Και οι δύο ορμόνες προέρχονται από την ίδια οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών και αποτελούνται από πανομοιότυπες άλφα υπομονάδες, αλλά η διαφορετική βήτα - υπομονάδα τους διαφοροποιεί τις λειτουργίες τους. Και οι δύο ασκούν τα φυσιολογικά τους αποτελέσματα δεσμεύοντας και ενεργοποιώντας έναν υποδοχέα πρωτεΐνης G, ο οποίος ενεργοποιεί την αδενυλοκυκλάση και αυξάνει τα επίπεδα του κυτταρικού cAMP, για να διεγείρει τα κύτταρα Sertoli και Leydig (Purnima Gurung, 2023). Η FSH δρα στα κύτταρα Sertoli, τα οποία επιταχύνουν την ωρίμανση του σπερματοζωαρίου. Στα κύτταρα Leydig, η LH δρα για να προκαλέσει τη σύνθεση και την απελευθέρωση της τεστοστερόνης (Pallav Sengupta, 2021). Η τεστοστερόνη δρα στον υποθάλαμο και την πρόσθια υπόφυση μέσω αρνητικής ανάδρασης για να μειώσει την έκκριση της LH και της FSH. Η τεστοστερόνη μπορεί επίσης να ασκήσει κάποια επίδραση στα κύτταρα Sertoli. Η FSH και η τεστοστερόνη μπορούν να διεγείρουν τα κύτταρα Sertoli να απελευθερώσουν πρωτεΐνη που δεσμεύει τα ανδρογόνα (ABP), η οποία παρέχει τεστοστερόνη στα γεννητικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης (Purnima Gurung, 2023).



Εικόνα 1 Άξονας HPG (<https://www.endocrine.gr/o-αναπαραγωγικοσ-αξονας/>)

Άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων

Αν και η πλειοψηφία της παραγωγής τεστοστερόνης στους άνδρες προέρχεται από τα κύτταρα Leydig στους όρχεις, ο φλοιός των επινεφριδίων συμβάλλει σε κάποια παραγωγή ανδρογόνων. Παρόμοια με τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικού αδένου, τα επινεφρίδια ελέγχονται επίσης από τον υποθάλαμο και την πρόσθια υπόφυση για να σχηματίσουν τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων. Ο υποθάλαμος απελευθερώνει ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροφίνης (CRH), η οποία διεγείρει την απελευθέρωση της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH) από την πρόσθια υπόφυση. Η ACTH διεγείρει το ένζυμο δεσμολάση για να μετατρέψει τη χοληστερόλη σε πρεγνενολόνη στα επινεφρίδια, παρόμοια με τη σύνθεση τεστοστερόνης στους όρχεις. Συγκεκριμένα, η δικτυωτή ζώνη του μυελού των επινεφριδίων είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία των ασθενών ανδρογόνων DHEA και ανδροστενεδιόνης, τα οποία μετατρέπονται περιφερικά σε τεστοστερόνη ή οιστραδιόλη (Purnima Gurung, 2023).

2.2 Μηχανισμός ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος

Σπερματογένεση

Η σπερματογένεση ξεκινά στην εφηβεία με τα γεννητικά κύτταρα που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων των όρχεων και περιλαμβάνει ένα πολύπλοκο δίκτυο διεργασιών που συμβαίνουν στους σπερματοφόρους σωληνίσκους και καταλήγουν στην παραγωγή του ώριμου αρσενικού γαμετή. Οι διαδικασίες είναι: πολλαπλασιασμός της σπερματογονίας, σπερματογονική διαφοροποίηση σε σπερματοκύτταρα, μειωτική διαίρεση των σπερματοκυττάρων που παράγουν σπερματίδες, ωρίμανση στρογγυλών σπερματοειδών και απελευθέρωση εξαιρετικά εξειδικευμένων ώριμων σπερματοζωαρίων στον αυλό των όρχεων. Η όλη διαδικασία της σπερματογένεσης πιστεύεται ότι απαιτεί περίπου 74 ημέρες και ένας κύκλος σπερματογένεσης ξεκινά περίπου κάθε 13 ημέρες, αλλά μια πιο πρόσφατη μελέτη σε φυσιολογικούς άνδρες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνολικός χρόνος για την παραγωγή σπερματοζωαρίων μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 42 - 76 ημερών. Η εκτιμώμενη ημερήσια παραγωγή σπέρματος ανά άνδρα κυμαίνεται από 150 έως 275 εκατομμύρια σπερματοζωάρια. Αρκετές δομές και κύτταρα των όρχεων παίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης, ενώ μια άφθονη σειρά παραγόντων μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα και την ποσότητα της (Filipe Tenorio Lira Neto, 2016).

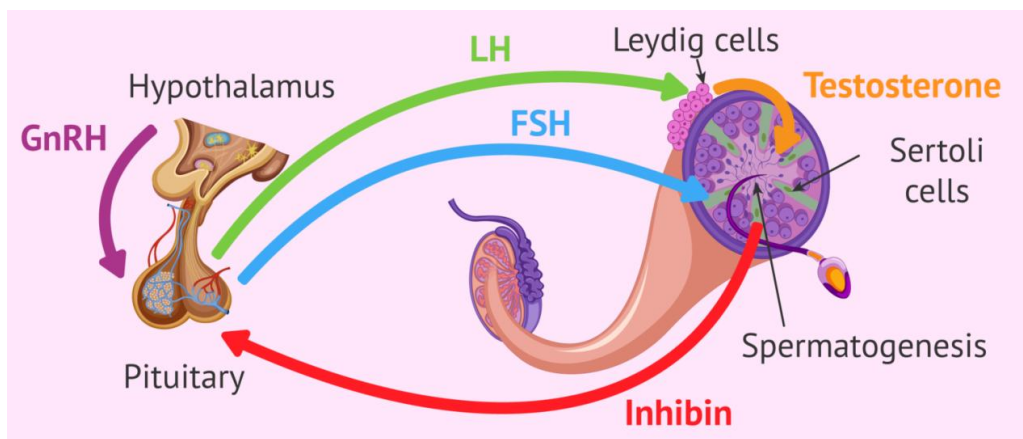
Το πρώτο στάδιο της σπερματογένεσης ξεκινά με τη μίτωση της διπλοειδής σπερματογονίας σε πρωτογενή σπερματοκύτταρα. Αυτά τα σπερματοκύτταρα υφίστανται μείωση I για να παράγουν απλοειδή δευτερογενή σπερματοκύτταρα, τα οποία υφίστανται μείωση II για να σχηματίσουν απλοειδή σπερματοζωάρια. Τα πιο πρωτόγονα σπερματοκύτταρα βρίσκονται περιφερειακά στους σπερματοφόρους σωληνίσκους και ωριμάζουν μεταναστεύοντας προς τον αυλό. Οι σπερματίδες μετατρέπονται σε σπερματοζωάρια μειώνοντας το κυτταρόπλασμα. Αυτά τα σπερματοζωάρια είναι ακόμα ακίνητα και απελευθερώνονται στα σωληνάρια για να ταξιδέψουν στην επιδιδυμίδα για ωρίμανση. Η επιδιδυμίδα είναι μια κουλουριασμένη δομή που αποτελείται από κεφάλι, σώμα και ουρά. Η ουρά τελικά ενώνεται με το vas deferens, παρέχοντας μια διέξοδο για την εκσπερμάτιση των ώριμων σπερματοζωαρίων. Στην επιδιδυμίδα, το σπέρμα χρειάζεται περίπου δώδεκα ημέρες για να ωριμάσει και να αναπτύξει κινητικότητα. Στη συνέχεια αποθηκεύονται στην ουρά της επιδιδυμίδας μέχρι να συμβεί εκσπερμάτιση. Ένα ώριμο σπέρμα αποτελείται από ένα κεφάλι, το μέσο και την ουρά. Το κεφάλι περιέχει τον πυρήνα με πολύ λίγο κυτταρόπλασμα. Ένα ακροσωμάτιο ή κάλυμμα καλύπτει το κεφάλι και είναι γεμάτο με λυσοσώματα, τα οποία βοηθούν στη γονιμοποίηση. Το ενδιάμεσο κομμάτι περιέχει άφθονα μιτοχόνδρια για να παρέχει ενέργεια στο μαστίγιο ή την ουρά του σπέρματος (Purnima Gurung, 2023).

Η διατήρηση της σπερματογένεσης εξαρτάται από τις υψηλές ενδοσωληνικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, που παρέχονται εν μέρει από τις στεροειδογενείς δράσεις της LH στο κύτταρο Leydig και, εν μέρει, από την παραγωγή πρωτεΐνης που δεσμεύει ανδρογόνα από το

κύτταρο Sertoli. Έτσι, και οι δύο γοναδοτροπίνες δρουν συντονισμένα για να διατηρήσουν την παραγωγή γεννητικών κυττάρων. Η επιλεκτική αφαίρεση είτε της LH είτε της FSH περιορίζει την παραγωγή σπέρματος, αλλά η λήψη συμπληρωμάτων τεστοστερόνης, σε επαρκείς ποσότητες, επιτρέπει να προχωρήσει η σπερματογένεση απουσία της υπόφυσης (Desjardins, 1978).

Ρύθμιση σπερματογένεσης

Η σπερματογονική διαφοροποίηση μπορεί να προχωρήσει απουσία υποφυσιακών ή γοναδικών ορμονών, αλλά οι αντίστοιχες διαιρέσεις ωρίμανσης πρωτογενών και δευτερογενών σπερματοκυττάρων και η ολοκλήρωση της σπερματογένεσης εξαρτώνται σαφώς από τα στεροειδή των όρχεων που παράγονται υπό την επίδραση της LH. Τα γεννητικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε ένα μοναδικό περιβάλλον που δημιουργείται, εν μέρει, από τον φραγμό του αίματος στους όρχεις, ο οποίος προκύπτει ως αποτέλεσμα συμπλεγμάτων στενής σύνδεσης που σχηματίζονται μεταξύ γειτονικών κυττάρων Sertoli. Τα κύτταρα Sertoli εκκρίνουν ενεργά υγρά και εξάγουν μια πρωτεΐνη που δεσμεύει τα ανδρογόνα υπό την επίδραση των ανδρογόνων και της FSH (Desjardins, 1978). Βρίσκονται στην περιφέρεια των σπερματογωγών σωληναρίων. Προάγουν τη σπερματογένεση, η οποία ξεκινά από την περιφέρεια των σωληναρίων. Συνδέονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν ένα φράγμα αίματος - όρχεως για να διατηρήσουν τα γεννητικά κύτταρα που περιέχονται στους σπερματοφόρους σωληνίσκους και να συνδέονται μεταξύ τους μέσω στενών ενώσεων. Αυτά τα κύτταρα χαρακτηρίζονται από τη σχέση τους με γεννητικά κύτταρα ή πρωτόγονη σπερματογονία. Τα κύτταρα Sertoli είναι πολύ μεγαλύτερα από τα γεννητικά κύτταρα, τα οποία βρίσκονται κοντά, και έχουν λιγότερο προεξέχοντες πυρήνες. Τα γεννητικά κύτταρα επενδύουν το εσωτερικό των σπερματοφόρων σωληναρίων και προχωρούν προς τον αυλό καθώς ωριμάζουν. Αυτά τα κύτταρα διαθέτουν προεξέχοντες, σκοτεινούς και πυκνούς πυρήνες (Purnima Gurung, 2023).



Εικόνα 2 Hormonal regulation of spermatogenesis.

(<https://www.invitro.com/en/spermatogenesis/regulation-hormonal-spermatogenesis/>).

Κεφάλαιο 3

Ορισμός και επιδημιολογία υπογονιμότητας

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από ένα χρόνο τακτικής σεξουαλικής δραστηριότητας χωρίς προστασία. Η υπογονιμότητα γενικά περιγράφει οποιαδήποτε μορφή μειωμένης γονιμότητας με παρατεταμένο χρόνο ανεπιθύμητης μη σύλληψης. Η υπογονιμότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνώνυμα με τη στειρότητα μόνο με σποραδικά εμφανιζόμενες αυτόματες εγκυμοσύνες. Ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει την ατομική προοπτική αυτόματης εγκυμοσύνης είναι ο χρόνος της ανεπιθύμητης μη σύλληψης που καθορίζει τη βαθμολόγηση της υπογονιμότητας. Οι περισσότερες εγκυμοσύνες συμβαίνουν στους πρώτους έξι κύκλους με επαφή στη γόνιμη φάση (80%). Μετά από αυτό, θα πρέπει να υποτεθεί σοβαρή υπογονιμότητα σε κάθε δεύτερο ζευγάρι (10%), αν και μετά από 12 ανεπιτυχείς κύκλους τα ποσοστά γεννήσεων που δεν αντιμετωπίζονται θα φτάσουν σχεδόν το 55% τους επόμενους 36 μήνες. Στη συνέχεια (48 μήνες), περίπου το 5% των ζευγαριών είναι οριστικά υπογόνιμα με σχεδόν μηδενικές πιθανότητες να μείνουν αυθόρμητα έγκυες στο μέλλον. Με την ηλικία, οι πιθανότητες σύλληψης μειώνονται επειδή η ετερογένεια στη γονιμότητα αυξάνεται λόγω του υψηλότερου ποσοστού υπογόνιμων ζευγαριών. Σε πραγματικά γόνιμα ζευγάρια, οι αθροιστικές πιθανότητες σύλληψης είναι πιθανώς ανεξάρτητες από την ηλικία (C Gnoth, 2005).

Η γονιμότητα στις γυναίκες λέγεται ότι είναι στο υψηλότερο επίπεδο κατά τα είκοσι και τα 30 έτη, ενώ στους άνδρες η γονιμότητα παραμένει υψηλή μέχρι τα 40 έτη. Η σύλληψη σε υγιή γόνιμα ζευγάρια συμβαίνει κατά μέσο όρο μετά από 8 μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής. Σε παγκόσμιο επίπεδο, το ποσοστό γονιμότητας μειώνεται, λόγω πολλών διαφορετικών παραγόντων, ιδίως περιβαλλοντικών αλλαγών (Andrej Starc, 2019).

Οι λόγοι της υπογονιμότητας μπορούν να βρεθούν στις γυναίκες ή στους άνδρες, μερικές φορές ακόμη και στους δύο. Η γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί από τις έμφυτες ή επίκτητες συνθήκες που επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία των αναπαραγωγικών οργάνων (γεννητική αιτιολογία), ασθένειες (εξωγεννητική αιτιολογία) ή από ψυχολογικούς παράγοντες. Για την ανδρική υπογονιμότητα υπάρχουν τρεις πιθανές κατηγορίες λόγων, δηλαδή η μη αποφρακτική αιτιολογία (όπου το πρόβλημα είναι η παραγωγή σπέρματος), η αποφρακτική αιτιολογία (όπου το πρόβλημα είναι η μεταφορά του σπέρματος μέσω της γεννητικής οδού), ενώ η συνουσιακή υπογονιμότητα προκαλείται από διαταραχές που εμποδίζουν τη στύση και την εκσπερμάτιση. Συνήθως, υπάρχουν κοινές αιτίες ανδρικών και γυναικείων παραγόντων για την υπογονιμότητα του ζευγαριού. Στο 10 - 15% των περιπτώσεων, η αιτιολογία της υπογονιμότητας παραμένει η ιδιοπαθής υπογονιμότητα (Andrej Starc, 2019).

Μια μελέτη για τα παγκόσμια ποσοστά υπογονιμότητας, που διεξήχθη από το 1990 έως το 2010 σε 190 χώρες, αποκάλυψε 48,5 εκατομμύρια υπογόνιμα ζευγάρια από τα οποία 19,2 εκατομμύρια έπασχαν από πρωτοπαθή υπογονιμότητα, ενώ 29,3 εκατομμύρια διαγνώστηκαν με δευτερογενή υπογονιμότητα. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα ζευγάρια στις ανεπτυγμένες χώρες υπέφεραν συχνότερα από πρωτοπαθή υπογονιμότητα, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες η δευτερογενής υπογονιμότητα ήταν συχνότερη (Andrej Starc, 2019).

Η υπογονιμότητα επηρεάζει διαφορετικούς τομείς της ζωής του ζευγαριού. Ο αποτυχημένος οικογενειακός προγραμματισμός έχει αρνητικό αντίκτυπο στα αισθήματα του ατόμου και πολλά ζευγάρια περιγράφουν την περίοδο διάγνωσης και θεραπείας της υπογονιμότητας ως την πιο αγχωτική περίοδο της ζωής τους. Η ικανότητα αναπαραγωγής συνδέεται στενά με την αυτοεικόνα, τον αυτοσεβασμό και τη σεξουαλικότητα. Η σεξουαλική επαφή μπορεί να χάσει τον αυθορμητισμό και την ερωτική της αξία επειδή ο κύριος στόχος είναι η σύλληψη. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα για οικεία σεξουαλικότητα και μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σεξουαλικές δυσλειτουργίες (Andrej Starc, 2019).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η υπογονιμότητα είναι μια συγκεκριμένη ασθένεια και λόγω του επιπολασμού της θα πρέπει να θεωρείται κοινωνική ασθένεια. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπογονιμότητας είναι περίπου 50 - 70 εκατομμύρια ζευγάρια (Marian Szamatowicz, 2020). Η υπογονιμότητα υπολογίζεται ότι επηρεάζει έως και 186 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως (Marcia C Inhorn, 2015) με τους άνδρες να ευθύνονται για το 20 - 30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας συμβάλλοντας στο 50% όλων των περιπτώσεων (Mélodie Vander Borgh, 2018). Δυστυχώς, οι περιοχές του κόσμου με τα υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας είναι συχνά αυτές με κακή πρόσβαση σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Marcia C Inhorn, 2015).

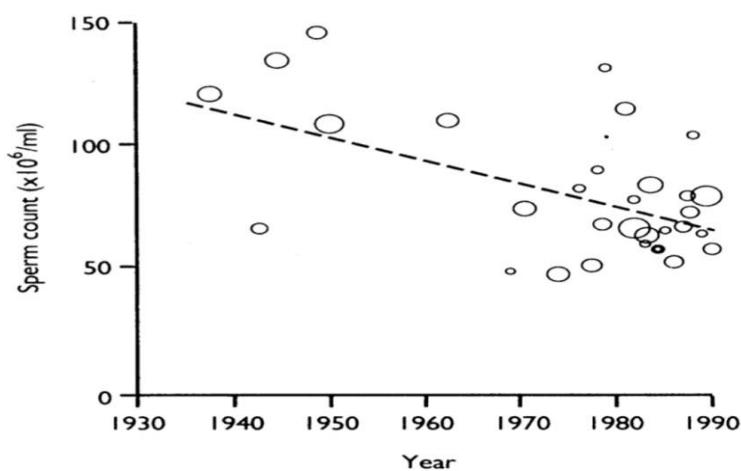
Έξι δημογραφικές πραγματικότητες σχετικά με την υπογονιμότητα παραμένουν εμφανείς. Η πρώτη δημογραφική πραγματικότητα είναι ότι εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο υποφέρουν από υπογονιμότητα. Ο συνολικός παγκόσμιος πληθυσμός των υπογόνιμων ατόμων είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί λόγω: (i) ετερογένειας στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της υπογονιμότητας, (ii) τις κρίσιμες διαφορές μεταξύ των εκτιμήσεων της υπογονιμότητας που βασίζονται σε έρευνες μεγάλης κλίμακας πληθυσμού έναντι των επιδημιολογικών μελετών υπογονιμότητας και (iii) εάν η υπογονιμότητα ορίζεται ως εντοπισμός σε «γυναίκες», «ζευγάρια», ή «άτομα», μονάδες ανάλυσης που χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά ή χωρίς ακρίβεια (Marcia C Inhorn, 2015).

Παρά τις διαφορετικές εκτιμήσεις του παγκόσμιου επιπολασμού της υπογονιμότητας και την πλήρη απουσία πληροφοριών για τον συνολικό αριθμό των υπογόνιμων ανδρών, που συμβάλλουν σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις άτεκνης ζωής, τα ίδια τα ποσοστά

υπογονιμότητας δεν φαίνεται να έχουν αυξηθεί σημαντικά τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Αυτό οφείλεται εν μέρει επειδή τα παγκόσμια ποσοστά γονιμότητας έχουν μειωθεί σημαντικά, δηλαδή λιγότεροι άνθρωποι προσπαθούν να κάνουν παιδιά καθώς η αύξηση του πληθυσμού έχει επιβραδυνθεί (Marcia C Inhorn, 2015).

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε μείωση του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων κατά 59,3% από τη δεκαετία του 1970, στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Αυστραλία. Ωστόσο, άλλες μελέτες απέτυχαν να παρατηρήσουν μια τέτοια αλλαγή (C Gnoth, 2005).

Μια ισορροπημένη διαχείριση της μειωμένης γονιμότητας απαιτεί τον κατάλληλο χρόνο διερεύνησης υπογονιμότητας και τον κατάλληλο χρόνο έναρξης της θεραπείας για να αποφευχθεί τόσο η υπερβολική όσο και η υποθεραπεία. Είναι ένα γενικό πρόβλημα της επιδημιολογικής έρευνας στην αναπαραγωγική ιατρική ότι ο ορισμός της υπογονιμότητας και ο επιπολασμός της στον γενικό πληθυσμό αλληλεπιδρούν. Ως εκ τούτου, οι εκτιμήσεις χρόνου έως την εγκυμοσύνη είναι θεμελιώδους σημασίας για την εύρεση κατάλληλων ορίων για τον προσδιορισμό του επιπολασμού των βαθμών υπογονιμότητας. Αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ο κύριος δείκτης για το χρονοδιάγραμμα των τακτικών ερευνών υπογονιμότητας και την έναρξη θεραπείας σε περίπτωση κακής πρόγνωσης. Αυτό είναι σημαντικό επειδή όλο και περισσότερο τα ζευγάρια αναζητούν σύντομα συμβουλές σχετικά με τη φροντίδα της υπογονιμότητας με τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων των εξετάσεων και μετά από περιττή υπερβολική θεραπεία (C Gnoth, 2005).



Εικόνα 3 Γραμμική Παλινδρόμηση της μέσης πυκνότητας σπέρματος (E Carlsen, 1992).

Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται μια ανάλυση των συγκεντρώσεων σπέρματος σε γόνιμους άνδρες και σε άνδρες άγνωστης γονιμότητας. Φαίνεται σημαντική μείωση στις μέσες συγκεντρώσεις σπέρματος (από 113 σε 66 εκατομμύρια / mL) και στον όγκο του σπέρματος (από 3,40 σε 2,75

m) κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος, πυροδοτώντας μια παγκόσμια συζήτηση σχετικά με πιθανή μείωση της ανδρικής γονιμότητας. Υποστηρίχθηκε ότι η αλλαγή των εργαστηριακών μεθόδων, τα στατιστικά ζητήματα και η ετερογένεια του πληθυσμού μπορεί να έχουν προκαλέσει προκαταλήψεις και ότι άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, η περίοδος αποχής ή η εγγενής μεταβλητότητα του αριθμού των σπερματοζωαρίων μπορεί επίσης να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα (E Carlsen, 1992).

Κεφάλαιο 4

Κλινική και εργαστηριακή εξέταση ασθενή με υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα μπορεί να προκύψει από 1 ή περισσότερες περιοχές του αναπαραγωγικού συστήματος. Ως εκ τούτου, απαιτείται μια ολοκληρωμένη διαγνωστική αξιολόγηση. Οι περισσότερες διαγνωστικές διαδικασίες για την υπογονιμότητα μπορούν να πραγματοποιηθούν σε περιφερειακό νοσοκομείο από έναν ειδικό υπογονιμότητας που συνεργάζεται στενά με ένα πανεπιστημιακό κέντρο. Όταν ο υπογόνιμος άνδρας μεταφέρεται σε πανεπιστημιακό κέντρο η αξιολόγησή του απλοποιείται, καθώς έχει ήδη ολοκληρώσει μια αρχική συστηματική έρευνα και σχέδιο θεραπείας στο περιφερειακό νοσοκομείο (C Stan, 1990).

Τα κλασικά κριτήρια που καθορίζουν τη χρησιμότητα οποιασδήποτε διαγνωστικής εξέτασης είναι:

- Ευαισθησία: να παράγει λίγα ψευδώς αρνητικά.
- Ειδικότητα: να παράγει λίγα ψευδώς θετικά.
- Επεμβατικότητα: επιβλαβής.
- Η πολυπλοκότητα και ο απαιτούμενος χρόνος είναι σημαντικά, γιατί εάν μια κατάσταση είναι πολύ περίπλοκη, η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει και να αυξηθεί ο χρόνος αναμονής για άλλα ζευγάρια.
- Κόστος.
- Χρησιμότητα: Υπάρχει κάποια θεραπεία εάν το αποτέλεσμα είναι θετικό; Η γνώση του αποτελέσματος αλλάζει τη διαχείριση με οποιονδήποτε τρόπο;
- Θετική προγνωστική αξία. Για το υπογόνιμο ζευγάρι, όπου είναι δυνατόν αυτό θα πρέπει να εκφράζεται με όρους εγκυμοσύνης.
- Αρνητική προγνωστική αξία. Εκφράζεται όχι μόνο ως προς την ευαισθησία αλλά και ως προς την εγκυμοσύνη (PG Crosignani, 2000).

4.1 Ιστορικό

Η αρχική αξιολόγηση αποτελείται από λεπτομερές ιστορικό του άνδρα ασθενή και φυσική εξέταση. Η αξιολόγηση του ιστορικού του ασθενή περιλαμβάνει: το ιατρικό ιστορικό και την ανασκόπηση των συστημάτων, δηλαδή τη γενική υγεία και στυτική λειτουργία, το βαθμό αρρενωπότητας, ιστορικό σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών, λοιμώξεις των όρχεων, τραύμα των γεννητικών οργάνων, εφηβική ανάπτυξη, ιστορικό έκθεσης σε υψηλές θερμοκρασίες ή πρόσφατος πυρετός, τρέχοντα ιατρικά προβλήματα, εμβολιασμοί, αλλεργίες και χρήση ορισμένων συνταγογραφούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Επίσης περιλαμβάνει το χειρουργικό ιστορικό όπως ιστορικό χειρουργικής κήλης, όρχεων ή κισσοκήλης, σεξουαλικό ιστορικό, κοινωνική ιστορία(χρήση αλκοόλ, καπνού, καφεΐνης, ψυχαγωγικών ναρκωτικών. έκθεση σε χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία) και τέλος οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών δηλαδή γενετικές ασθένειες που βασίζονται στην καταγωγή, π.χ. κυστική ίνωση, δρεπανοκυτταρική αναιμία, νόσος Tay - Sachs και θαλασσαιμία ή οικογενειακό ιστορικό ανδρικής υπογονιμότητας (Keith A Frey, 2004).

4.2 Κλινική εξέταση

Οι ειδικοί τομείς προσοχής στην ανδρική φυσική εξέταση περιλαμβάνουν το μοτίβο των μαλλιών (βαθμός αρρενωποποίησης), ανωμαλίες του μαστού (γυναικομαστία και/ή εκκρίσεις), εστιακά νευρολογικά ευρήματα (ανοσμία, βλάβες οπτικού πεδίου) και αξιολόγηση των γεννητικών οργάνων. Τα ανδρικά γεννητικά όργανα θα πρέπει να εξετάζονται για το μέγεθος και τη θέση του ουρηθρικού πόρου και του προστάτη, αμφοτερόπλευρα κατεβασμένους όρχεις φυσιολογικού μεγέθους (= 4 cm στον μακρύ άξονα ή = 20 mL όγκο) και την παρουσία κισσοκήλης (τόσο σε όρθια θέση όσο και σε ελιγμός Valsalva), ένα δίκτυο ψηλαφητά διατεταμένων φλεβών του παπινιόμορφου πλέγματος του σπερματικού μυελού (Keith A Frey, 2004). Το όσχεο θα πρέπει να εξετάζεται για να εκτιμηθεί το μέγεθος και η συνοχή των όρχεων, η παρουσία και η πιθανή σκλήρυνση της επιδιδυμίδας και η παρουσία του αγγειακού αγγείου σε κάθε πλευρά. Τέλος, μια ψηφιακή ορθική εξέταση θα πρέπει να σημειώσει τον τόνο του σφιγκτήρα, το μέγεθος και τη συνοχή του προστάτη και να αναζητήσει την παρουσία κύστης μέσης γραμμής ή διευρυμένων σπερματοδόχων κυστιδίων, τα οποία υποδηλώνουν απόφραξη (Kathleen Hwang, 2011).

4.3 Εργαστηριακός έλεγχος

Γίνονται διαγνωστικές εξετάσεις τριών επιπέδων. Κατά τη διερεύνηση ενός άνδρα ασθενή, τουλάχιστον μία ανάλυση σπέρματος είναι πάντα υποχρεωτική και θα πρέπει να

πραγματοποιείται σύμφωνα με τη συνιστώμενη διαδικασία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. Το εγχειρίδιο παρέχει φυσιολογικές τιμές καθώς και ονοματολογία για φυσιολογικά και παθολογικά ευρήματα (Krausz, 2011). Οι φυσιολογικές τιμές βοηθούν στον εντοπισμό ασθενών που δεν θα πρέπει να δυσκολεύονται να προκαλέσουν εγκυμοσύνη. Ωστόσο, εκτός εάν υπάρχει σοβαρή ολιγοζωοσπερμία ή αζωοσπερμία, η προγνωστική αξία των μεταβλητών του υποφυσιολογικού σπέρματος είναι περιορισμένη (G Forti, 1998).

Διαγνωστικές εξετάσεις πρώτου επιπέδου

Ανάλυση σπέρματος: η πρώτη εξέταση για τους άνδρες πρέπει να είναι η ανάλυση σπέρματος. Η ανάλυση του σπέρματος έχει πρωταρχική σημασία για τη διάγνωση και τον καθορισμό της σοβαρότητας του ανδρικού παράγοντα της υπογονιμότητας. Αυτή η ανάλυση θα παρέχει την πυκνότητα του σπέρματος, τον συνολικό αριθμό, την κινητικότητα, τη μορφολογία και τις παραμέτρους του σπέρματος όπως ο όγκος του σπέρματος, το pH, το ιζώδες. Παρέχει πληροφορίες για τη φυσιολογική λειτουργία των όρχεων, την επάρκεια του ενδοκρινικού συστήματος και την υγεία των επικουρικών οργάνων που παράγουν το υγρό του σπέρματος. Εάν η ανάλυση του σπέρματος είναι φυσιολογική, είναι απίθανο να χρειαστούν ή να χρησιμοποιηθούν άλλες εργαστηριακές εξετάσεις (Eliasson, 2010).

Πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο δείγματα σπέρματος με διαφορά μεταξύ 2 και 4 εβδομάδων το καθένα με 2 - 3 ημέρες αποχής από το σεξ. Οι περίοδοι αποχής είναι σημαντικές καθώς η πυκνότητα του σπέρματος θα αυξάνεται κατά 25% για κάθε ημέρα αποχής έως και 4 ημέρες. Τα δείγματα λαμβάνονται κατά προτίμηση είτε με αυνανισμό είτε με χρήση προφυλακτικού συλλογής χωρίς λάτεξ, χωρίς σπερματοκτόνο κατά τη σεξουαλική επαφή. Το δείγμα μπορεί να ληφθεί είτε στην κλινική είτε στο σπίτι, εάν διατηρηθεί σε θερμοκρασία σώματος και παραδοθεί στο εργαστήριο εντός 1 ώρας (Kathleen Hwang, 2011).

Το δείγμα σπέρματος όταν φτάσει στο εργαστήριο αφήνεται πρώτα να υγροποιηθεί πριν αναζητηθούν στρογγυλά κύτταρα, υπολείμματα και βακτήρια στο μικροσκόπιο. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 20% των υπογόνιμων ανδρών έχουν κάποια λευκοκύτταρα στο σπέρμα τους, αν και μόνο το 20% αυτών των ατόμων θα έχουν κλινικά σχετική λευκοκυτταροσπερμία. Εάν ο ασθενής έχει συμπτώματα όπως πόνο με εκσπερμάτιση ή ούρηση, συστηματικά συμπτώματα λοίμωξης σύμφωνα με λοίμωξη του γεννητικού συστήματος ή εάν παρατηρηθούν βακτήρια στο μικροσκόπιο, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί καλλιέργεια σπέρματος και δοκιμή ευαισθησίας στα αντιβιοτικά (Kathleen Hwang, 2011).

Οι μετρήσεις σπερματοζωαρίων πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας ειδικούς θαλάμους μέτρησης και γνωστές συγκεντρώσεις. Ενώ υπάρχουν διαθέσιμα αυτοματοποιημένα

συστήματα, κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς θεωρείται ότι η χειροκίνητη ανάλυση από έναν εξειδικευμένο τεχνικό είναι πολύ πιο συγκεκριμένη και ευαίσθητη. Ωστόσο, όταν αυτές οι δύο μεταβλητές συνδυάζονται με τον όγκο της εκσπερμάτισης, μπορεί να εκτιμηθεί ο συνολικός αριθμός κινητών σπερματοζωαρίων. Αυτή είναι η παράμετρος του σπέρματος που συσχετίζεται πιο στενά με τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Μια άλλη παράμετρος που χρησιμοποιείται συνήθως για την ποιότητα του σπέρματος είναι η αυστηρή μορφολογική τιμή του Kruger, η οποία αντανακλά το ποσοστό του σπέρματος με «τέλεια» εμφάνιση. Αν και η αυστηρή μορφολογία μπορεί να είναι ένα χρήσιμο μέτρο της ποιότητας του σπέρματος στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η κλινική του αξία σε άλλα περιβάλλοντα παραμένει αμφιλεγόμενη (Kathleen Hwang, 2011).

Μη φυσιολογική ανάλυση σπέρματος

Εάν η ανάλυση του σπέρματος είναι μη φυσιολογική, θα πρέπει να γίνει δεύτερη ανάλυση σπέρματος και οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται στον κατάλληλο ειδικό για περαιτέρω αξιολόγηση. Ένα επιπλέον δείγμα σπέρματος θα πρέπει να εξετάζεται μετά από ένα διάστημα 6 - 12 εβδομάδων (η σπερματογένεση διαρκεί περίπου 3 μήνες για να ολοκληρωθεί) λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των παραμέτρων του σπέρματος (G Forti, 1998).

Μπορεί να διαπιστωθεί σοβαρή ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία, διαταραχές της λειτουργίας ή της κινητικότητας του σπέρματος (ασθενοσπερμία) ή ανωμαλίες της μορφολογίας του σπέρματος (τερατοσπερμία). Τότε οι εξετάσεις αίματος για τεστοστερόνη, ωχρινότροπο ορμόνη, ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη και προλακτίνη είναι δικαιολογημένες. Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις όπως πλήρης αριθμός αιμοσφαιρίων, ανάλυση ούρων, έλεγχος για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και ευαίσθητη θυρεοτροπίνη θα υποδεικνύονταν από παράγοντες κινδύνου στο ιατρικό ιστορικό (Keith A Frey, 2004).

✓ **Ενδοκρινικός έλεγχος:** στις διαγνωστικές εξετάσεις πρώτου επιπέδου περιλαμβάνεται και η μέτρηση FSH, LH και τεστοστερόνης. Απαιτείται ενδοκρινική εξέταση για να αξιολογηθεί η ακεραιότητα του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικού αδένου. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες βέλτιστης πρακτικής της AUA συνιστούν τις μετρήσεις τουλάχιστον των επιπέδων FSH στον ορό και των επιπέδων τεστοστερόνης ορού σε ασθενείς που έχουν μη φυσιολογική ανάλυση σπέρματος ή έχουν μειωμένη σεξουαλική λειτουργία. Ωστόσο, πολλά κέντρα πραγματοποιούν μια πιο εκτεταμένη εργαστηριακή αξιολόγηση εάν τα κλινικά ευρήματα υποδεικνύουν ενδοκρινική ανωμαλία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μετρήσεις της LH, της προλακτίνης όταν η αναπαραγωγική διαταραχή περιλαμβάνει χαμηλή ερωτική διέγερση, της

θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου, της κορτιζόλης και των επιπέδων οιστραδιόλης όταν συνυπάρχει ηπατική ανεπάρκεια ή γυναικομαστία, Περίπου το 3% των υπογόνιμων ανδρών έχουν υποβόσκουσα ενδοκρिनοπάθεια. Η αξιολόγηση των οιστρογόνων θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται σε παχύσαρκους υπογόνιμους άνδρες ή σε αυτούς με συμπτώματα που υποδηλώνουν υπεριοιστρογονισμό (Kathleen Hwang, 2011).

Η πιο σημαντική ορμονική μέτρηση στον υπογόνιμο άνδρα, τόσο από διαγνωστική όσο και από προγνωστική άποψη, είναι η FSH ορού. Υψηλά επίπεδα FSH και φυσιολογικά επίπεδα LH και τεστοστερόνης υπάρχουν στην πλειονότητα των φυσιολογικά αρρενωμένων υπογόνιμων ανδρών με συγκέντρωση σπέρματος μικρότερη από 5×10^6 /mL και συνήθως σχετίζονται με την οντότητα της σπερματογενετικής βλάβης. Τα χαμηλά επίπεδα FSH, LH και τεστοστερόνης υποδηλώνουν επίκτητο υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, ο οποίος μπορεί να οφείλεται σε προλακτίνωμα ή σε μη λειτουργικό όγκο της υπόφυσης (Tammy J Lindsay, 2015). Τα επίπεδα ινχιπίνης Β στον ορό έχουν πρόσφατα αναφερθεί ότι σχετίζονται αντιστρόφως με την FSH σε υπογόνιμους άνδρες, υποδηλώνοντας ότι τα επίπεδα ινχιπίνης Β αντικατοπτρίζουν τη λειτουργία των κυττάρων Sertoli. Ωστόσο, η διαγνωστική αξία της μέτρησης της αναστολίνης Β στην αξιολόγηση ρουτίνας της ανδρικής υπογονιμότητας δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί (G Forti, 1998).

Χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση (ιατρικό ιστορικό και φυσική εξέταση με εκτίμηση όγκου όρχεων, ανάλυση σπέρματος και μέτρηση ορμονών), μπορεί να ληφθεί οριστική διάγνωση της αιτίας της ανδρικής υπογονιμότητας σε περίπου 70% των περιπτώσεων (G Forti, 1998).

Διαγνωστικές εξετάσεις δευτέρου επιπέδου

Βακτηριολογική εξέταση, διορθικό και υπερηχογράφημα οσχέου: σε άνδρες με ασυμπτωματική λευκοκυτταροσπερμία και θετική βακτηριολογική εξέταση, ορισμένα υπερηχογραφικά κριτήρια έχουν θεωρηθεί ενδεικτικά χρόνιας προστατίτιδας ή φυσαλίτιδας. Λόγω του υψηλού κόστους του, το διορθικό υπερηχογράφημα είναι ένα συμπληρωματικό διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται κυρίως σε χώρες με κρατική υγειονομική περίθαλψη, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες, επειδή δεν επηρεάζει την αντιμικροβιακή αντιμετώπιση της λοίμωξης, αποτελεί συζητήσιμη επιλογή (G Forti, 1998).

Σε μια προοπτική μελέτη 1048 διαδοχικών ασθενών που παρακολουθούσαν κλινική γονιμότητας, το υπερηχογράφημα οσχέου έδειξε ανωμαλίες του περιεχομένου του οσχέου στο 50,4% από αυτούς. Οι περισσότερες ανωμαλίες ήταν καλοήθειες (κισσοκήλη, αυξημένο μέγεθος επιδιδυμίδας, επιδιδυμικές κύστεις, υδροκήλη, κύστεις όρχεων). Ωστόσο, η επίπτωση 1:200

όγκων των όρχεων σε εκείνη τη μελέτη ήταν πολύ μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης 1:20.000 στον γενικό ανδρικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, το υπερηχογράφημα όρχεων μπορεί να προταθεί ως διαγνωστικό εργαλείο ειδικά σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας (G Forti, 1998).

Γενετική εκτίμηση: τρεις κύριες γενετικές δοκιμές χρησιμοποιούνται ευρέως, η ανάλυση καρυότυπου, ο προσδιορισμός μικροδιαγραφής χρωμοσώματος Y και ο υβριδισμός *in situ* φθορισμού (FISH). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι πολύ πιο συχνές στους υπογόνιμους άνδρες (5,3%) από ότι στο γενικό πληθυσμό (0,6%). Επομένως, ο καρυότυπος πρέπει να εκτελείται σε άνδρες με αζωοσπερμία και σοβαρή ολιγοζωοσπερμία εάν τα επίπεδα FSH είναι αυξημένα και ο όγκος των όρχεων είναι αισθητά μειωμένος. Οι πιο συχνές ανωμαλίες είναι οι ανευπλοειδίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων όπως ο καρυότυπος 47, XXY και 47, XYY (1:500 και 1:750 νεογνά, αντίστοιχα), αυτοσωματικές μετατοπίσεις Robertson και άλλοι τύποι μετατοπίσεων. Από τα διάφορα γονίδια που θεωρούνται κρίσιμα για τη ρύθμιση της ανδρικής γονιμότητας, τα γονίδια στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος Y (Yq), ειδικά εντός του διαστήματος διαγραφής 6, γνωστό και ως Yq 11.23, είναι τα πιο ελπιδοφόρα. Οι περισσότερες μακροσκοπικές διαγραφές στο Yq11 σχετίζονται με εξασθενημένη σπερματογένεση, αλλά μικροδιαγραφές τριών περιοχών του χρωμοσώματος Y βρέθηκαν πρόσφατα σε ένα μεγάλο δείγμα ολιγοζωοσπερμικών και αζωοσπερμικών ανδρών και οι περιοχές ονομάστηκαν παράγοντας αζωοσπερμίας AZFa, AZFb, και AZFc, αντίστοιχα. Στην περιοχή AZFc έχει αναγνωριστεί μια οικογένεια γονιδίων που ονομάζεται DAZ (διαγράφεται στην αζωοσπερμία). Η συχνότητα των μικροδιαγραφών αυτών των περιοχών του χρωμοσώματος Y που αναφέρθηκε από αρκετούς συγγραφείς σε αζωοσπερμικούς και σοβαρά ολιγοζωοσπερμικούς άνδρες κυμαίνεται μεταξύ 3 και 18% (G Forti, 1998).

Το FISH ανιχνεύει συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA σε αποσυμπυκνωμένους πυρήνες σπέρματος και μπορεί να καθορίσει τη χρωμοσωμική σύσταση των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων. Μετά την κατάλληλη επώαση, εκτελείται πολύχρωμο FISH: τριχρωμο FISH για το χρωμόσωμα 18, X και Y και διπλόχρωμο FISH για τα χρωμοσώματα 13 και 21. Οι αντικειμενοφόρες πλάκες αναλύονται σε μικροσκόπιο επιφθορισμού και τα σπερματοζωάρια βαθμολογούνται σύμφωνα με καθορισμένα κριτήρια. Η συχνότητα αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα σπερματοζωάρια έχει αναφερθεί σε ένα ευρύ φάσμα ατόμων συμπεριλαμβανομένων των φορέων χρωμοσωμικών ανωμαλιών καθώς και σε γόνιμους και υπογόνιμους άνδρες. Το σπέρμα από ολιγοσπερμικούς άνδρες με φυσιολογικούς καρυότυπους έχει σημαντικά αυξημένα ποσοστά ανευπλοειδίας. Στους γόνιμους άνδρες το ποσοστό ανευπλοειδούς σπέρματος υπολογίζεται σε 6,5%. Ωστόσο, βρέθηκε συσχέτιση σε ασθενείς με

σοβαρή ολιγοσπερμία που είχαν επίσης αυξημένα επίπεδα FSH και ανευλοειδίες, αναφέροντας 22,6% επίπτωση μειωτικών ανωμαλιών. Τα ποσοστά χρωμοσωμικής ανευλοειδίας συσχετίζονται αντιστρόφως με τη συγκέντρωση του σπέρματος και τη συνολική κινητικότητα. Υψηλότερα ποσοστά ανευλοειδίας έχουν αναφερθεί σε ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποβολές πρώτου τριμήνου, καθώς και σε ζευγάρια που αντιμετωπίζουν δυσκολία στη σύλληψη. Σε αυτήν την περίπτωση, το FISH είναι μια άμεση αντανάκλαση της χρωμοσωμικής ανευλοειδίας του ίδιου του γαμετή και, επομένως, μια άμεση αντανάκλαση της γενετικής σύνθεσης του πιθανού μελλοντικού εμβρύου. Ωστόσο, η χρήση του FISH περιορίζεται επί του παρόντος λόγω του υψηλού κόστους και της μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων (Kathleen Hwang, 2011).

Διαγνωστικές εξετάσεις τρίτου επιπέδου

Βιοψία όρχεων: μέχρι πρόσφατα, η βιοψία των όρχεων ήταν μια διαδικασία σχεδιασμένη για να επιβεβαιώσει μια φυσιολογική σπερματογένεση σε ασθενείς με υποψία αποφρακτικής αζωοσπερμίας πριν από την επανορθωτική μικροχειρουργική. Σήμερα, η βιοψία των όρχεων μπορεί να θεωρηθεί περισσότερο ως θεραπευτική παρά ως διαγνωστική διαδικασία. Το σπέρμα των όρχεων μπορεί να ληφθεί από βιοψίες όρχεων ανδρών με αζωοσπερμία που προκαλείται από απόφραξη, διακοπή ωρίμανσης ή σύνδρομο μόνο κυττάρων Sertoli και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για θεραπεία ICSI (G Forti, 1998).

Δοκιμασίες λειτουργίας σπέρματος: καθώς η τακτική ανάλυση σπέρματος παρέχει λίγες πληροφορίες σχετικά με την ικανότητα γονιμοποίησης του σπέρματος και το ποσοστό αποτυχίας γονιμοποίησης στις ARTs είναι μάλλον υψηλό σε περιπτώσεις όπου ο άνδρας είναι υπογόνιμος, η πιθανότητα πρόβλεψης της ικανότητας γονιμοποίησης σπέρματος θα βοηθούσε πολύ στην επιλογή των πιο κατάλληλων μέσων θεραπείας. Η ανταπόκριση του σπέρματος στην προγεστερόνη είναι μια δοκιμασία κατά την οποία η προγεστερόνη είναι ικανή να επάγει, μέσω ενός μη γονιδιωματικού μηχανισμού, τόσο την ενδοκυτταρική αύξηση του ασβεστίου όσο και την αντίδραση ακροσωμάτων στα ανθρώπινα σπερματοζώαρια (G Forti, 1998).

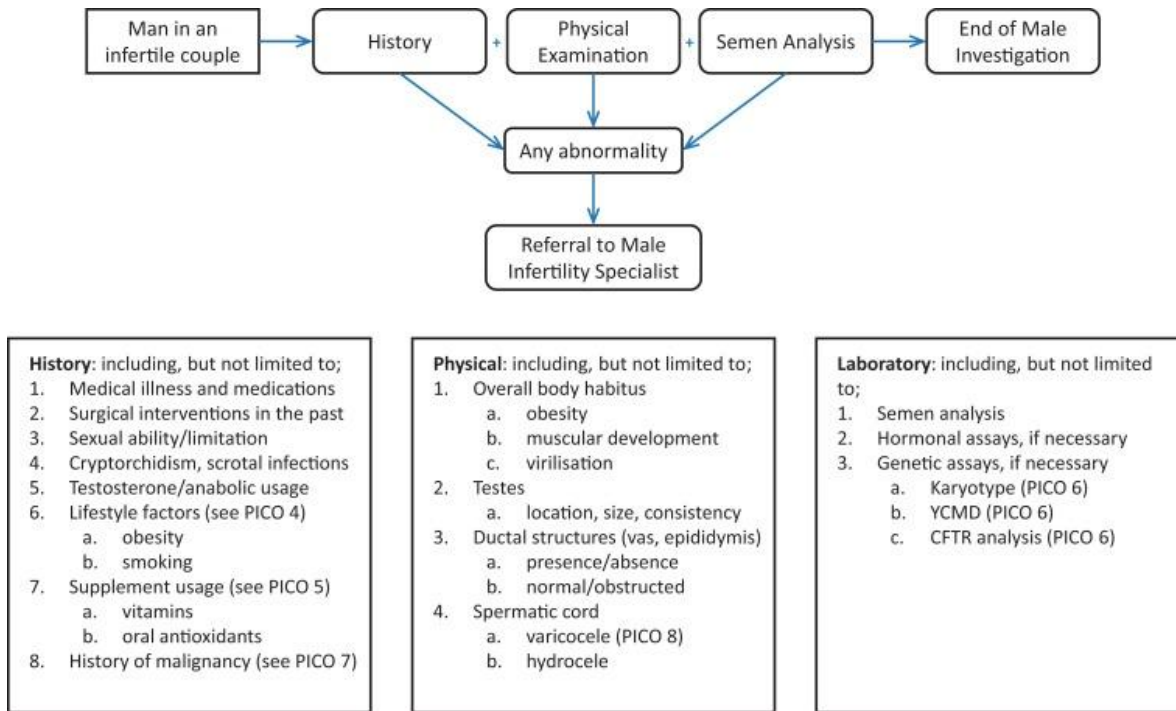
Μπορεί να πραγματοποιηθεί και εκτεταμένη ανάλυση σπέρματος η οποία περιλαμβάνει: δοκιμασία λευκών αιμοσφαιρίων, ποσοτικοποίηση των ενεργών ειδών οξυγόνου, ποσοτικοποίηση της βλάβης του DNA, ανίχνευση αντισπερματικών αντισωμάτων, υποωσμωτική διόγκωση, δοκιμασία αντίδρασης ακροσωμάτων, δοκιμασίες δέσμευσης ζώνης σπέρματος και δοκιμασία διεύθυνσης σπέρματος (Kathleen Hwang, 2011).

Ουσίες - δείκτες στη διάγνωση

Αρκετές ουσίες - δείκτες επεκτείνουν το διαγνωστικό εύρος της ανάλυσης του σπέρματος. Η αζωοσπερμία σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα α - γλυκοσιδάσης (και φυσιολογική FSH) είναι ενδεικτική απόφραξης στο επιδιδυμικό επίπεδο ή πιο κάτω. Η χαμηλή φρουκτόζη είναι ένα σημάδι δυσλειτουργίας της σπερματικής κύστης, η οποία μπορεί να διερευνηθεί περαιτέρω με διορθικό υπερηχογράφημα. Τα αντισώματα στην επιφάνεια του σπέρματος της κατηγορίας IgG ή IgA σε υψηλές συγκεντρώσεις συσχετίζονται ισχυρά αρνητικά με τις πιθανότητες για αυτόματη εγκυμοσύνη. Η δοκιμή για την αντίδραση ακροσωμάτων φαίνεται να είναι ένα λογικό διαγνωστικό βήμα στον καταρράκτη των γεγονότων που οδηγούν στη γονιμοποίηση, αλλά η πραγματική της αξία εξακολουθεί να περιμένει περαιτέρω διερεύνηση (PG Crosignani, 2000).

Συχνά, η υπογονιμότητα είναι ένα έντονα συναισθηματικό ζήτημα για τα ζευγάρια. Ο γιατρός πρωτοβάθμιας περίθαλψης θα πρέπει να προβλέψει και να συζητήσει το εύρος των συναισθηματικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους και του θυμού. Η υπογονιμότητα διαφέρει από άλλες ιατρικές καταστάσεις στο ότι είναι πάντα πρόβλημα και για τα δύο μέλη της σχέσης, ακόμα κι αν ένας παράγοντας υπογονιμότητας εντοπιστεί μόνο σε 1 σύντροφο. Η διαφάνεια σχετικά με τη στειρότητα έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας θετικός παράγοντας στην ικανότητα ενός ζευγαριού να αντιμετωπίσει την ακούσια ατεκνία (Keith A Frey, 2004).

Οι συνήθειες των δοκιμών είναι δύσκολο να διαγραφούν και η τεχνολογία γίνεται ολοένα πιο εξελιγμένη και άμεσα διαθέσιμη. Επομένως, τόσο παλιές όσο και νέες διαγνωστικές εξετάσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη. Η επιστήμη της υπογονιμότητας είναι αβέβαιη και δεν είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Ο έλεγχος μέχρι να εξαφανιστεί η αβεβαιότητα μπορεί να καθυστερήσει τη θεραπεία (PG Crosignani, 2000).



Εικόνα 4 Σύνοψη διαγράμματος ροής αλγορίθμου για τη διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας (Christopher L R Barratt, 2017).

Κεφάλαιο 5

Διαταραχές υποθάλαμου - υπόφυσης - όρχεων και ανδρική υπογονιμότητα

Η ανδρική υπογονιμότητα είναι μια συχνά παρατηρούμενη ιατρική κατάσταση που σχετίζεται με τη λειτουργία εξαιρετικά πολύπλοκων οργάνων όπως η υπόφυση και οι γονάδες (C A Zambrano Serrano, 2019). Αυτός ο άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικού (HPG) μπορεί να ρυθμίζεται από τον άξονα του θυρεοειδούς ή των επινεφριδίων και από πολλές άλλες αναπαραγωγικές και μη αναπαραγωγικές ορμόνες. Η διαταραχή αυτής της λεπτής ορμονικής ισορροπίας και η αλληλεπίδρασή τους οδηγεί σε ένα φάσμα ενδοκρinoπαθειών, που προκαλούν υπογονιμότητα στους άνδρες (Pallav Sengupta, 2021).

5.1 Διαταραχές του υποθαλάμου

Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός(ΗΗ) αναφέρεται στην κατάσταση της ανεπαρκούς απελευθέρωσης GnRH και/ή γοναδοτροπίνης που προκαλείται από δυσλειτουργία της υπόφυσης ή του υποθαλάμου. Μια κατάσταση μειωμένης παραγωγής τεστοστερόνης που προκαλείται από χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και οιστραδιόλης. Πολλοί διαφορετικοί

παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στον ΗΗ, οι οποίοι μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες: συγγενής και επίκτητη ανεπάρκεια GnRH (Qing Sang, 2023).

5.1.1 Σύνδρομο Kallmann

Ο συγγενής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (CHH) έχει ανδρική κυριαρχία και ονομάζεται σύνδρομο Kallmann (KS) όταν συνδυάζεται με ανοσμία (στο 50% των περιπτώσεων), η οποία προκύπτει από ελλιπή μετανάστευση των νευρώνων GnRH από τον οσφρητικό κωδικό πρόσβασης στον πρόσθιο εγκέφαλο. Το σύνδρομο Kallmann είναι μια γενετική αιτιολογία του ΗΗ. Αυτή η γενετική διαταραχή εμφανίζεται με υπολειπόμενο τρόπο που συνδέεται με X. Μπορεί να προκληθεί από διάφορες μεταλλάξεις, η πιο κοινή είναι η μετάλλαξη του γονιδίου KAL1. Υπάρχουν πολλά χαρακτηριστικά του υπογοναδισμού, συμπεριλαμβανομένων των παραμορφώσεων του προσώπου, της ανοσμίας, των νευρολογικών ανωμαλιών και της νεφρικής αγένεσης. Ο υπογοναδισμός και οι κλινικές του επιπτώσεις συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης εφηβείας και της στειρότητας, προκαλούνται από δυσλειτουργία των νευρώνων που εκκρίνουν GnRH στη μετανάστευση. Ως αποτέλεσμα αυτής της αποτυχημένης μετανάστευσης, απουσιάζει η έκκριση GnRH, η οποία και πάλι έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της έκκρισης γοναδοτροπίνης. Σε λειτουργικές διαταραχές της υπόφυσης που προκαλούνται από όγκους, χειρουργική επέμβαση, εγκεφαλικό επεισόδιο ή διηθητική νόσο, ο ΗΗ μπορεί να αποκτηθεί παρά να κληρονομηθεί γενετικά. Όποια και αν είναι η υποκείμενη αιτία του ΗΗ, το θεμελιώδες πρόβλημα είναι τα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπίνης, τα οποία μπορούν να διορθωθούν με φαρμακολογική αντικατάσταση (Pallav Sengupta, 2021).

Οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κατά την εφηβεία λόγω της έλλειψης σεξουαλικής ανάπτυξης, που εντοπίζεται από τους μικρούς όρχεις και την απουσία αρρενωπότητας στους άνδρες ή την έλλειψη ανάπτυξης του μαστού και την πρωτοπαθή αμηνόρροια στις γυναίκες. Το KS διαγιγνώσκεται όταν οι χαμηλές γοναδοτροπίνες ορού και τα γοναδικά στεροειδή συνδυάζονται με μειωμένη αίσθηση όσφρησης. Το τελευταίο θα πρέπει να εξακριβωθεί μέσω λεπτομερών ερωτήσεων και τεστ οσφρητικού ελέγχου ή, ιδανικά, οσφρητικής μέτρησης, επειδή σπάνια αναφέρεται αυθόρμητα. Η μαγνητική τομογραφία του πρόσθιου εγκεφάλου μπορεί να πραγματοποιηθεί για να δείξει την υποπλασία ή την απλασία των οσφρητικών βολβών και των οδών. Το KS μπορεί επίσης να υποψιαστεί ήδη από τη βρεφική ηλικία στα αγόρια, παρουσία κρυπορχίας ή μικροπέους, σε συνδυασμό με υποφυσιολογικές συγκεντρώσεις LH και FSH. Η μεταγεννητική αύξηση της FSH, της LH και της τεστοστερόνης στο αρσενικό βρέφος ως συνέπεια της συνεχιζόμενης λειτουργίας της εμβρυϊκής γεννήτριας παλμών GnRH παρέχει ένα παράθυρο ευκαιρίας 6 μηνών για να εδραιωθεί η διάγνωση της ΗΗ και να

ειδοποιηθεί η κλινικός για την πιθανότητα συσχέτισής του με οσφρητική ανεπάρκεια (C Dodé, 2010).

Περισσότερα από 40 γονίδια έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση της απομονωμένης μορφής, της συνδρομικής μορφής ή και των δύο μορφών του CHH. Για παράδειγμα, τα μεταλλαγμένα FGF8 και CHD7 επηρεάζουν τη νευρογενή θέση της ρινικής περιοχής, ενώ το μεταλλαγμένο KAL1 και το PROK2 διαταράσσουν τη μετανάστευση των νευρώνων GnRH. Οι μεταλλάξεις στα GNRH1, KISS1 και KISS1R επηρεάζουν την ομοιόσταση του νευρώνα GnRH και το GNRHR οδηγεί σε ελάττωμα γοναδοτρόπου. Αρκετά άλλα μεταλλαγμένα γονίδια που προκαλούν CHH ταυτοποιήθηκαν πρόσφατα, συμπεριλαμβανομένου του NDNF, το οποίο μεταβάλλει τη μετανάστευση των νευρώνων GnRH και τις οσφρητικές αξονικές προβολές PRDM13, το οποίο διαταράσσει την ανάπτυξη νευρώνων κισπεπτίνης, και NOS1, που οδηγεί σε ανεπάρκεια GnRH. Η θεραπεία με μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να αναστρέψει τον φαινότυπο των μεταλλαγμένων ποντικών Nos1, υποδηλώνοντας μια πιθανή θεραπεία. Εκτός από σημειακές μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια, οι παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων και το μακρύ μη κωδικοποιητικό RNA RMST μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην CHH (Qing Sang, 2023).

5.1.2 Μεμονωμένη ανεπάρκεια της LH

Ο υπογοναδισμός με σπερματογένεση (σύνδρομο γόνιμου ευνούχου) καταλαμβάνει μια ιδιαίτερη νοσολογική κατάσταση λόγω των κλινικών και παρακλινικών χαρακτηριστικών του. Αυτά περιλαμβάνουν: ευνουχισμό των ιστών - στόχων της τεστοστερόνης, σε αντίθεση με τους κλινικά φυσιολογικούς όρχεις, χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης ορού και ελαττωμένα επίπεδα LH και αριθμού σπερματοζωαρίων. Τα επίπεδα FSH είναι φυσιολογικά με κανονική απόκριση LHRH, υπάρχει μεταβλητή απόκριση κλομιφαίνης, κακή σπερματογένεση βελτιωμένη από HCG και/ή τεστοστερόνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις από HMG και ατροφικά κύτταρα Leydig. Τα άτομα με μεμονωμένη ανεπάρκεια LH έχουν δευτερογενή ευνουχοειδή χαρακτηριστικά του φύλου Αν και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνει ανοσμία, το σύνδρομο του γόνιμου ευνούχου θα πρέπει να διακρίνεται σαφώς από την πλήρη ανεπάρκεια FSH και LH με ή χωρίς ανοσμία. Πρέπει επίσης να διακρίνεται από τις πολύ σπάνιες μεμονωμένες ανεπάρκειες FSH. Το σύνδρομο του γόνιμου ευνούχου πιθανώς προέρχεται από την ανεπαρκή παραγωγή LHRH στον υποθάλαμο. Ο μηχανισμός με τον οποίο εξαλείφεται τουλάχιστον εν μέρει η σπερματογένεση παραμένει άγνωστος (J Vague, 1982).

5.1.3 Μεμονωμένη ανεπάρκεια της FSH

Η συγγενής ανεπάρκεια FSH είναι μια εξαιρετική αιτία ανδρικής υπογονιμότητας που αποδίδεται συχνότερα σε μεταλλάξεις του γονιδίου β της FSH. Οι λίγες δημοσιευμένες περιπτώσεις αναφέρουν αζωοσπερμία, σοβαρή υποτροφία των όρχεων, φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης που σχετίζονται με φυσιολογική αρρενωποποίηση και φυσιολογικά δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου και πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις της FSH στον ορό (Charlotte Rougier, 2019). Οι συγκεντρώσεις της FSH δεν ανταποκρίνονται εντελώς σε επαναλαμβανόμενη διέγερση GnRH. Δεν ανιχνεύεται δραστηριότητα παρόμοια με την FSH στην κυκλοφορία και δεν επηρεάζονται άλλες λειτουργίες της (Giovanna Mantovani, 2003).

5.1.4 Συγγενή υπογοναδοτροπικά σύνδρομα

Σε αυτά ανήκει το σύνδρομο Prader - Willi και το σύνδρομο Laurence Moon Bardet Biedl (LMBB).

Το σύνδρομο Prader - Willi (PWS) είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή με εκτιμώμενο επιπολασμό σε αρκετούς πληθυσμούς που μελετήθηκαν από 1/10.000–1/30.000. Χαρακτηρίζεται από σοβαρή υποτονία με δυσκολία στο πιπίλισμα και τη σίτιση στην πρώιμη βρεφική ηλικία, που ακολουθείται στη μεταγενέστερη βρεφική ή πρώιμη παιδική ηλικία από υπερβολική κατανάλωση φαγητού και σταδιακή ανάπτυξη νοσηρής παχυσαρκίας εκτός εάν η κατανάλωση τροφής ελέγχεται εξωτερικά. Τα κινητικά ορόσημα και η γλωσσική ανάπτυξη καθυστερούν και όλα τα άτομα έχουν κάποιο βαθμό γνωστικής αναπηρίας. Ένας χαρακτηριστικός φαινότυπος είναι κοινός, με εκρήξεις θυμού, πείσμα και χειριστικές και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Ο υπογοναδισμός είναι παρών και εκδηλώνεται ως υποπλασία των γεννητικών οργάνων με χαμηλή LH και FSH επειδή δεν εκκρίνεται η GnRH, ατελής ανάπτυξη της εφηβείας και, στα περισσότερα, στειρότητα. Το κοντό ανάστημα είναι συχνό, που σχετίζεται με την ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (GH). Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του προσώπου, στραβισμός και σκολίωση είναι συχνά παρόντα και υπάρχει αυξημένη συχνότητα διαταραχών ύπνου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ο τελευταίος ιδιαίτερα σε όσους γίνονται παχύσαρκοι (Suzanne B Cassidy, 2012).

Το σύνδρομο Prader - Willi οφείλεται στην απουσία πατρικά εκφρασμένων εντυπωμένων γονιδίων στο 15q11,2 - q13 μέσω της πατρικής διαγραφής αυτής της περιοχής, της μητρικής μονογονεϊκής δισωμίας 15 (20 - 30%) ή ενός ελαττώματος αποτύπωσης (1–3%). Η ανάλυση μεθυλίωσης DNA για τον γονέα θα ανιχνεύσει >99% των ατόμων. Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες γενετικές μελέτες για τον προσδιορισμό της μοριακής κατηγορίας. Υπάρχουν πολλά αποτυπωμένα γονίδια σε αυτή την περιοχή, η απώλεια των οποίων συμβάλλει στον πλήρη φαινότυπο του συνδρόμου Prader - Willi. Ωστόσο, η απουσία ενός μικρού γονιδίου πυρηνικής

οργάνωσης RNA, *SNORD116*, φαίνεται να αναπαράγει πολλά από τα κλινικά χαρακτηριστικά. Ο κίνδυνος υποτροπής από τα αδέρφια είναι συνήθως <1%, αλλά υψηλότεροι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν σε ορισμένες περιπτώσεις. Η προγεννητική διάγνωση είναι διαθέσιμη (Suzanne B Cassidy, 2012).

Το σύνδρομο Laurence Moon Bardet Biedl (LMBB) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που περιλαμβάνει πολλά όργανα. Εκδηλώνεται με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, πολυδακτυλία και μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Το σύνδρομο Laurence - Moon (LMS) και το σύνδρομο Bardet - Biedl (BBS) είναι ξεχωριστές ομάδες διαταραχών με την πλειονότητα των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών να αλληλεπικαλύπτονται. Η προοδευτική σπαστική παραπληγία και η άπω μυϊκή αδυναμία παρατηρούνται κυρίως στο LMS, ενώ η πολυδακτυλία και η κεντρική παχυσαρκία ευνοούν περισσότερο το BBS. Ο επιπολασμός του LMS και του BBS έχει αναφερθεί ότι είναι υψηλότερος σε περιοχές με συγγενικό γάμο. Τα οφθαλμικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου LMBB περιλαμβάνουν εκφύλιση αμφιβληστροειδούς, νυσταγμό, στραβισμό, καταρράκτη και αστιγματισμό. Η μελαγχρωματική εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς είναι το κύριο χαρακτηριστικό μεταξύ όλων των οφθαλμικών παρουσιάσεων καθώς και ένα σημαντικό κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου LMBB (Deerika C Parameswarappa, 2022).

5.2 Διαταραχές της υπόφυσης

5.2.1 Υποφυσιακή ανεπάρκεια

Η ανεπάρκεια της υπόφυσης είναι μια μερική ή πλήρης αποτυχία έκκρισης μιας ή περισσότερων ορμονών από την υπόφυση. Η υπόφυση παράγει ACTH, LH, FSH, GH, TSH και προλακτίνη. Η ανεπάρκεια της υπόφυσης (PI) στους ενήλικες είναι συνήθως επίκτητη. Τα κοινά αίτια του PI είναι το αδένωμα της υπόφυσης και οι όγκοι της υπόφυσης. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν αποπληξία της υπόφυσης, κενό sella, εγκεφαλικό επεισόδιο, τραυματική εγκεφαλική βλάβη, υπαραχνοειδή αιμορραγία και λεμφοκυτταρική υπουπόφυση (Selvihan Beysel, 2020). Μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα χρόνιων αλλαγών, όπως η αύξηση της επέκτασης του όγκου, τα έμφρακτα, οι χειρουργικές επεμβάσεις και η ακτινοβολία. Η ανεπάρκεια της υπόφυσης συχνά εμφανίζεται με μη ειδικά συμπτώματα (κόπωση, ατονία, μειωμένη απόδοση, διαταραχές ύπνου, αλλαγή βάρους) που οδηγεί σε μια δύσκολη και μερικές φορές καθυστερημένη διάγνωση. Τα συμπτώματα αντιστοιχούν στην αποτυχία των αντίστοιχων ενδοόργανων. Περιστασιακά, συμπτώματα όπως η απώλεια της λίμπιντο, ή η ναυτία σε στρεσογόνες καταστάσεις είναι διαγνωστικά ενδεικτικά. Αλλαγή της έκκρισης ορμονών της υπόφυσης μπορεί επίσης να συμβεί φυσιολογικά στην κατάθλιψη ή την παχυσαρκία. Η θεραπεία υποκατάστασης του αποτυχημένου

κορτικοτρόπου, θυρεοτρόπου και γοναδοτροπικού άξονα αντιστοιχεί στη θεραπεία μιας πρωτοπαθούς ενδοοργανικής ανεπάρκειας (Kathrin Hannah Popp, 2023).

5.2.2 Υπερπρολακτιναιμία

Η προλακτίνη (PRL) είναι μια ορμόνη, που εκκρίνεται κυρίως από τα γαλακτοτροφικά κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί επίσης να παράγεται από πολλά εξωφυσικά κύτταρα. Το καλά αναγνωρισμένο PRL συμμετέχει σε βιολογικές λειτουργίες όπως η αγγειογένεση, η ανοσορύθμιση και η ωσμορύθμιση (Anna Carozzi, 2015). Οι μετρήσεις προλακτίνης σχετίζονται κυρίως με την ανικανότητα παρά με τη στειρότητα (Kretser, 1979). Ο ρόλος της προλακτίνης στη φυσιολογική ανδρική αναπαραγωγική και σεξουαλική λειτουργία είναι άγνωστος. Ωστόσο, τα προβλήματα με την περίσσεια προλακτίνης περιγράφονται καλά. Δεν είναι σαφές εάν η προλακτίνη έχει άμεση, δυσμενή επίδραση στην ανδρική αναπαραγωγική ή σεξουαλική λειτουργία, αλλά συχνά οδηγεί σε ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό. Η εμφάνιση υπερπρολακτιναιμίας στους άνδρες συνήθως καθυστερεί επειδή οι άνδρες δεν παρουσιάζουν συχνά νωρίς γαλακτόρροια όπως οι γυναίκες (Jagow, 2003).

Η υπερπρολακτιναιμία είναι μια τυπική κατάσταση που προκαλεί αναπαραγωγική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα υπογοναδισμό, στειρότητα, μειωμένη λίμπιντο, υπογονιμότητα, γυναικομαστία, γαλακτόρροια ή ανικανότητα. Μπορεί επίσης να είναι ασυμπτωματική (Luciano, 1999). Τα γαλακτοτροφικά αδενώματα (προλακτινώματα) είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες περίσσειας PRL, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 40% όλων των όγκων της υπόφυσης. Παρατηρείται μείωση των επιπέδων LH, FSH και τεστοστερόνης. Αρκετές άλλες καταστάσεις θα πρέπει να αποκλειστούν προτού γίνει σαφής διάγνωση υπερπρολακτιναιμίας. Η υπερπρολακτιναιμία μπορεί να είναι δευτερογενής σε φαρμακολογική ή παθολογική διακοπή των ντοπαμινεργικών οδών υποθαλάμου - υπόφυσης ή ιδιοπαθής. Το άγχος, η νεφρική ανεπάρκεια ή ο υποθυρεοειδισμός είναι άλλες συχνές καταστάσεις που πρέπει να αποκλειστούν σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία (Anna Carozzi, 2015). Η απώλεια οστικής μάζας εμφανίζεται δευτερογενώς στην εξασθένηση των στεροειδών φύλου που προκαλείται από υπερπρολακτιναιμία (Shlomo Melmed & Society, 2011).

5.3 Τροποποιητές του άξονα HPG (άξονα υποθάλαμου - υπόφυσης - όρχεων)

Η κρανιακή ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - γονάδων σε διαφορετικά επίπεδα ταυτόχρονα. Η ακτινοθεραπεία

επηρεάζει τον νευρώνα GnRH με αποτέλεσμα τον δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Η ραδιοτοξικότητα εξαρτάται από τη συνολική δόση: οι χαμηλές δόσεις δεν επηρεάζουν τον άξονα, ενώ οι δόσεις >35–40 Gy οδηγούν σε δευτεροπαθή υπογοναδισμό με υψηλή συχνότητα (R A Rey, 2013).

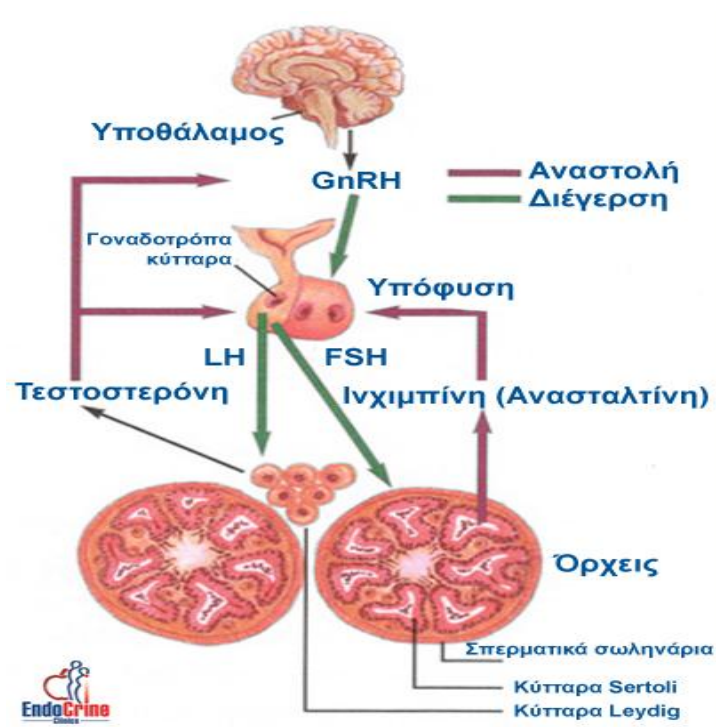
Η ολική ακτινοβόληση σώματος που χρησιμοποιείται πριν από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών μπορεί επίσης να έχει ταυτόχρονη επιβλαβή επίδραση στη γονάδα και στον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης, ανάλογα με τη δόση. Στη γονάδα, το σπερματικό επιθήλιο είναι πιο ευαίσθητο από τα κύτταρα Leydig. Αν και μικρές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν παροδική υποσπερματογένεση με σχετικά ταχεία ανάρρωση, δόσεις >24 Gy προκαλούν μόνιμη εξάντληση των γεννητικών κυττάρων και μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία των κυττάρων Leydig με επακόλουθο υποανδρογονισμό (R A Rey, 2013).

Η χρόνια δηλητηρίαση με χαμηλές ποσότητες μολύβδου είναι επιβλαβής για την ταυτόχρονη λειτουργία των κυττάρων Leydig και των γοναδοτροπών, με αποτέλεσμα χαμηλή τεστοστερόνη και ανεπαρκώς φυσιολογική LH (R A Rey, 2013).

Η κατανάλωση μαριχουάνας: Οι ισχυρότερες ενδείξεις αλλαγών στην ανδρική γονιμότητα που προκαλούνται από τη μαριχουάνα είναι στην κατηγορία των παραμέτρων του σπέρματος. Μπορεί να σχετίζεται με μείωση του αριθμού και της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων, με πρόκληση ανωμαλιών στη μορφολογία του σπέρματος, μείωση της κινητικότητας και της βιωσιμότητας του σπέρματος και αναστολή της ικανότητας και της ικανότητας γονιμοποίησης. Μελέτες ορμονικών αλλαγών υποδηλώνουν ασαφείς επιδράσεις στα επίπεδα τεστοστερόνης, μειωμένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης και αμετάβλητα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (Kelly S Payne, 2019).

Ψυχοτρόπα φάρμακα: Ανεπιθύμητες ενέργειες πριν από τους όρχεις διαταράσσουν τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικού αδένου, γενικά παρεμβαίνοντας στην ενδοκρινική λειτουργία. Πολλοί νευροδιαβιβαστές επηρεάζουν τη ρύθμιση υποθαλάμου - υπόφυσης, κατά συνέπεια τον άξονα HPG, και κατά συνέπεια μπορούν να επηρεάσουν τη σπερματογένεση και τη σεξουαλική λειτουργία. Τα ψυχοτρόπα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωσικών, των αντικαταθλιπτικών και των σταθεροποιητών της διάθεσης που ρυθμίζουν συνήθως τη ντοπαμίνη, τη σεροτονίνη και το GABA, μπορούν να επηρεάσουν τη σπερματογένεση και τη σεξουαλική λειτουργία των ανδρών. Μελέτες έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ της μειωμένης ποιότητας του σπέρματος και της θεραπείας με ψυχοφάρμακα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να διερευνηθούν οι δυσμενείς αναπαραγωγικές επιδράσεις των ψυχοτρόπων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συχνά κατά την αναπαραγωγική ηλικία στους άνδρες και να προσδιοριστεί ο ρόλος του άξονα ρύθμισης υποθαλάμου - υπόφυσης - όρχεων σε πιθανές παθολογίες (Ilgin, 2020).

Άλλοι τροποποιητές του άξονα HPG: Η ινχιμπίνη, η ακτιβίνη και η φολλιστατίνη έχουν σημαντικές ενδοκρινικές δράσεις στον άξονα HPG. Αρκετά διαγονιδιακά μοντέλα που περιλαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες παρουσιάζουν μειωμένη γονιμότητα. Η αναστολή αποτελείται από μια α - υπομονάδα και μία από δύο διακριτές β - υπομονάδες και καταστέλλει την FSH σε άνδρες και γυναίκες. Η διαταραχή της α - υπομονάδας οδηγεί σε αυξημένη FSH και στρωματικούς όγκους των γονάδων, που πιθανότατα αντανakλούν τις μη αντίθετες δράσεις της ακτιβίνης. Η πιθανή επίδραση της υπερέκφρασης ινχιμπίνης στη γονιμότητα είναι ασαφής και ο υποδοχέας της δεν έχει ακόμη χαρακτηριστεί. Η ακτιβίνη αποτελείται από διμερή των υπομονάδων αναστολής β (A, AB, B) και διεγείρει την FSH. Η διαταραχή της υπομονάδας β - A είναι θανατηφόρα. Η διαγραφή του υποδοχέα ακτιβίνης τύπου II προκαλεί καθυστερημένη γονιμότητα στους άνδρες. Τέλος, η υπερέκφραση της φολλιστατίνης, μιας πρωτεΐνης που δεσμεύει την ακτιβίνη, προκαλεί μειωμένη γονιμότητα σε αρσενικά για ανασκόπηση διαγονιδιακών ζωικών μοντέλων στην αναπαραγωγική ενδοκρινική έρευνα) (J C Achermann, 1999).



Εικόνα 5 Male HPG Axis (<https://www.endocrine.gr/orxeis/>)

Κεφάλαιο 6

Διαταραχές όρχεων και ανδρική υπογονιμότητα

Η δυσλειτουργία των όρχεων είναι η πιο συχνή αιτία διαταραγμένης σπερματογένεσης. Μπορεί περαιτέρω να υποδιαιρεθεί σε συγγενή, επίκτητη ή ιδιοπαθή ορχική ανεπάρκεια. Ο πρωτοπαθής υπογοναδισμός είναι η ανεπάρκεια στο επίπεδο του όρχεως που εκδηλώνεται με χαμηλή τεστοστερόνη ορού και αυξημένες γοναδοτροπίνες (Mélodie Vander Borcht, 2018).

Ο πρωτοπαθής υπογοναδισμός είναι επίσης γνωστός ως υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός ή πρωτοπαθής ανεπάρκεια των όρχεων (Samuel J Ohlander, 2016), επειδή η αρνητική ανάδραση στον άξονα υποθαλάμου - γοναδοτροπίου συνήθως δεν είναι λειτουργική, με αποτέλεσμα την αύξηση της FSH ή/και της LH κυρίως μετά την εφηβεία. Ωστόσο, αυτός ο κανόνας δεν ισχύει για όλες τις περιπτώσεις υπογοναδισμού των όρχεων. Ο πρωτοπαθής, κεντρικός ή συνδυασμένος υπογοναδισμός μπορεί να αντικατοπτρίζει την ταυτόχρονη βλάβη όλων των πληθυσμών ορχικών κυττάρων, δηλαδή μια «ολική ορχική ανεπάρκεια ή υπογοναδισμό». Αντιστρόφως, όταν επηρεάζεται κυρίως μόνο ένα διαμέρισμα όρχεων (σπερματικά σωληνάκια ή διάμεσος ιστός) ή μόνο ένας κυτταρικός πληθυσμός (Leydig, Sertoli ή γεννητικά κύτταρα), υπάρχει «διαχωρισμένη ορχική ανεπάρκεια ή υπογοναδισμός» (R A Rey, 2013).

6.1 Ολική δυσλειτουργία των όρχεων

Γοναδική δυσγένεση που οδηγεί σε θηλυκά ή διφορούμενα γεννητικά όργανα: Ο πρώιμος έναρξης εμβρυϊκός υπογοναδισμός με ολική δυσλειτουργία των όρχεων προκύπτει από ανώμαλη μορφογένεση ή διαφοροποίηση των γονάδων στο πρώτο τρίμηνο της εμβρυϊκής ζωής. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, η γοναδική δυσγένεση μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή εξαιρετικά ήπια. Οι ασθενείς με ραβδωτές γονάδες και γυναικεία εσωτερικά και εξωτερικά γεννητικά όργανα αντιπροσωπεύουν τη λεγόμενη καθαρή ή πλήρη γοναδική δυσγένεση. Οι ραβδωτές γονάδες δεν εκκρίνουν ορμόνες των όρχεων. Η μερική δυσγένεση των όρχεων μπορεί να παρουσιαστεί με διάφορους βαθμούς υποχειρισμού των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και των παραγώγων Wolffian. Η σοβαρότητα του φαινοτύπου εξαρτάται από την ποσότητα του λειτουργικού ορχικού ιστού. Η εξαφάνιση ή η παλινδρόμηση του ορχικού ιστού στο δεύτερο μισό της εμβρυϊκής ζωής, αφού έχει ήδη συμβεί αρρενοποίηση των γεννητικών οργάνων, έχει ως αποτέλεσμα μικροφαλλία και υποπλαστικό όσχεο. Η AMH ορού, η ινχιμπίνη Β και η τεστοστερόνη είναι μη ανιχνεύσιμες, σχετίζονται με πολύ υψηλές γοναδοτροπίνες αμέσως μετά τη γέννηση ή από την εφηβική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση (R A Rey, 2013).

Ήπια γοναδική δυσγένεση: Σύνδρομο Klinefelter, XX αρσενικό, Τρισωμία 21: Οι ανευπλοειδίες αυτοσωμικών ή φυλετικών χρωμοσωμάτων χαρακτηρίζονται από την παρουσία ήπιας δυσγένεσης των όρχεων που δεν επηρεάζει την εμβρυϊκή αρρενοποίηση. Το πρώτο σημάδι της δυσγένεσης των όρχεων είναι η ύπαρξη σημαντικά μειωμένης ή ακόμα και απουσίας γεννητικών κυττάρων από τη νεογέννητη περίοδο. Ο αυξημένος εκφυλισμός των γεννητικών κυττάρων σχετίζεται με ανευπλοειδία των χρωμοσωμάτων φύλου. Τα κύτταρα Sertoli φαίνονται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια ολόκληρης της παιδικής ηλικίας και κατά την έναρξη της εφηβείας, ο εκφυλισμός των γεννητικών κυττάρων είναι μαζικός (R A Rey, 2013).

Ο επιτολασμός του συνδρόμου Klinefelter είναι περίπου 1 στους 1000 έως 1 στους 500 άνδρες. Οι ενήλικες ασθενείς με Klinefelter χαρακτηρίζονται από χαμηλά έως χαμηλά φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, υψηλά επίπεδα FSH και LH και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα αναστολίνης Β ορού στους περισσότερους ασθενείς. Τα άτομα με Klinefelter περιγράφονται παραδοσιακά ως υπογόνιμα λόγω της πλήρους απουσίας γεννητικών κυττάρων. Αν και η ανάλυση σπέρματος αποκαλύπτει συχνότερα αζωοσπερμία, ορισμένοι άνδρες Klinefelter μπορεί να έχουν μονές υπολειμματικές εστίες με σπερματογένεση. Πιστεύεται ότι ορισμένες σπερματογονίες σε άτομα με Klinefelter είναι ικανά να ολοκληρώσουν τη σπερματογενετική διαδικασία που οδηγεί στον σχηματισμό ώριμων σπερματοζωαρίων. Επίσης μικροδιαγραφές στην περιοχή AZF του χρωμοσώματος Υ έχουν συσχετιστεί με αλλοιωμένες παραμέτρους σπέρματος και ιστολογικά χαρακτηριστικά των όρχεων που κυμαίνονται από το σύνδρομο μόνο κυττάρων Sertoli (SCOS) έως την υποσπερματογένεση (Mélodie Vander Borgh, 2018). Η κατάσταση είναι παρόμοια στους άνδρες XX, με επίπεδα ορμονών ορού στο φυσιολογικό εύρος ανδρών κατά την παιδική ηλικία. Στη συνέχεια, τα γεννητικά κύτταρα αποτυγχάνουν να προχωρήσουν μέσω της μείωσης και υποβάλλονται σε απόπτωση στην εφηβεία οδηγώντας σε μειωμένο όγκο όρχεων και αζωοσπερμία. Η έκκριση τεστοστερόνης είναι πιο συχνά υπο - φυσιολογική ή σαφώς χαμηλή, και οι γοναδοτροπίνες είναι αυξημένες στον ενήλικα (R A Rey, 2013).

Μια άλλη ανευπλοειδία με πρωτοπαθή υπογοναδισμό και δυσλειτουργία ολόκληρου του όρχεως είναι η τρισωμία 21 (σύνδρομο Down). Ωστόσο, η κατάσταση είναι διαφορετική σε αυτή την αυτοσωματική ανευπλοειδία, καθώς τόσο το σωληνοειδές όσο και το διάμεσο διαμέρισμα επηρεάζονται σε υψηλό ποσοστό ασθενών από την πρώιμη βρεφική ηλικία, όπως φαίνεται από τη χαμηλή AMH ορού και τεστοστερόνη με αυξημένα FSH και LH. Στην εφηβεία, η τεστοστερόνη φτάνει σε χαμηλά - φυσιολογικά επίπεδα, αλλά με υψηλή LH που υποδεικνύει μια αντιρροπούμενη δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig. Οι ενήλικες είναι υπογόνιμοι λόγω μειωμένης σπερματογένεσης (R A Rey, 2013).

Κρυψορχία: Η κρυψορχία είναι η πιο συχνή συγγενής ανωμαλία στα αρσενικά παιδιά και μπορεί να εμφανιστεί ως μεμονωμένη διαταραχή ή σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς ανωμαλίες (συνδρομική κρυψορχία). Μπορεί να αντανακλά μια πρωτοπαθή υπογοναδική διαταραχή με «δυσλειτουργία ολόκληρου του όρχεως» ή με «ειδική δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig», αλλά και έναν κεντρικό υπογοναδισμό, ή ακόμη και να προκύπτει από ανατομικά ελαττώματα της βουβωνικής περιοχής ή του κοιλιακού τοιχώματος που δεν σχετίζονται με υπογοναδισμό. Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 2 και 9% κατά τη γέννηση και μειώνεται σε 1–2% έως την ηλικία των 3 μηνών λόγω καθυστερημένης αυθόρμητης καθόδου. Ωστόσο, η κρυψορχία δεν απαντάται μόνο ως συγγενής διαταραχή, αλλά και ως επίκτητη διαταραχή που διαγιγνώσκεται κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία. Η λεγόμενη «επίκτητη κρυψορχία» ορίζεται ως η άνοδος του όρχεως σε θέση κρυψορχίας μετά από φυσιολογική θέση όσχεου κατά τη γέννηση και η σωρευτική επίπτωσή του έως την ηλικία των 24 μηνών μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερη από αυτή που παρατηρείται κατά τη γέννηση. Η συγγενής και η επίκτητη κρυψορχία είναι και οι δύο πολύ συχνές αλλά μπορεί να έχουν διαφορετική αιτιολογία και οι συνέπειες για τη γονιμότητα μπορεί επίσης να είναι διαφορετικές (Krausz, 2011).

Δύο κύρια συστήματα ορμονών/υποδοχέων εμπλέκονται στην κάθοδο των όρχεων: η τεστοστερόνη και ο υποδοχέας της AR (Ανδρογονικός Υποδοχέας) και το σύστημα INSL3/RXFP2. Ο παράγοντας 3 που μοιάζει με ινσουλίνη και ο συζευγμένος με G - πρωτεΐνη υποδοχέας του, RXFP2 (πεπτίδιο 2 της οικογένειας ρελαξίνης) είναι απαραίτητοι για την πρώτη φάση της καθόδου των όρχεων, ενώ τα ανδρογόνα εμπλέκονται στη βουβωνική φάση. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα ανδρογόνου (AR) σχετίζονται κυρίως με συνδρομικές μορφές κρυψορχίας (Krausz, 2011).

Σε περιπτώσεις κρυψορχίας, η AMH και η inhibin B μπορεί να είναι χαμηλή, υποδεικνύοντας δυσλειτουργία των κυττάρων Sertoli. Οι γοναδοτροπίνες μπορεί να βρίσκονται στο ανώτερο φυσιολογικό εύρος ή ελαφρώς αυξημένες πάνω από το φυσιολογικό τους πρώτους μήνες, αλλά μειώνονται σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την παιδική ηλικία και μπορεί να αυξηθούν ξανά στο φυσιολογικό εύρος από την έναρξη της εφηβείας. Η AMH και η ινχιμπίνη B αναμένεται να είναι φυσιολογικές σε βρέφη με ελαττώματα κοιλιακού τοιχώματος ή βουβωνικής περιοχής ή με μειωμένη σηματοδότηση INSL3 (R A Rey, 2013).

Κιρσοκήλη: Η κιρσοκήλη είναι αποδεκτή ως κοινή αιτία ανδρικής υπογονιμότητας, παρόλο που πολλοί άνδρες με κιρσοκήλη φαίνεται να έχουν φυσιολογική γονιμότητα. Η παθοφυσιολογία της επίδρασης της κιρσοκήλης στη γονιμότητα παραμένει ασαφής, αλλά η συσχέτιση της κιρσοκήλης με το μειωμένο μέγεθος των όρχεων, την ανώμαλη ιστολογία των όρχεων και τις μη

φυσιολογικές παραμέτρους του σπέρματος είναι σαφώς τεκμηριωμένη. Η διαστολή των φλεβών του παμπινιοειδούς πλέγματος συνδέεται συχνά με τη στειρότητα. Ανάλογα με το βαθμό της, η κισσοκήλη μπορεί να σχετίζεται με ελαττωματική κινητικότητα και μορφολογία του σπέρματος και μη φυσιολογική παραγωγή ορικών ορμονών, η οποία μπορεί να είναι ήδη παρούσα κατά την εφηβική ανάπτυξη (Belker, 1981).

Λοιμώδης ή τραυματική αιτιολογία: Η ορχίτιδα παρωτίτιδας μετά την εφηβεία, το τραύμα ή η συστροφή των όρχεων και η χειρουργική θεραπεία των βουβωνικών ή γεννητικών περιοχών, μπορούν να διαταράξουν τη λειτουργία των όρχεων. Εάν επηρεαστούν και οι δύο γονάδες, η έκκριση ορικών ορμονών μπορεί να μειωθεί και η παραγωγή σπέρματος, να μειωθεί, με αποτέλεσμα ολιγο - ή αζωοσπερμία. Παρατηρείται αύξηση των γοναδοτροπινών ορού, αλλά μόνο μετά την ηλικία της εφηβείας (R A Rey, 2013).

Χρόνιες ασθένειες: Κοκκιωματώδεις ασθένειες, όπως λέπρα, αμυλοείδωση, προχωρημένος καρκίνος πριν από τη χημειοθεραπεία, κυστική ίνωση, χρόνια πνευμονοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσουν σε πρωτοπαθή δυσλειτουργία των όρχεων (Clara Helene Glazer, 2017). Ολιγο - ή αζωοσπερμία με χαμηλή τεστοστερόνη και ινχιμπίνη Β και ελαφρώς αυξημένες γοναδοτροπίνες βρίσκονται (R A Rey, 2013).

Νευρολογικές διαταραχές: Τα νευρολογικά ελαττώματα στους άνδρες μπορεί να προκαλέσουν στειρότητα μέσω της στυτικής δυσλειτουργίας, της εκσπερμάτωσης και των ανωμαλιών του σπέρματος. Μεταξύ των κυριότερων καταστάσεων που συμβάλλουν σε αυτά τα συμπτώματα είναι η χειρουργική της πυέλου και του οπισθοπεριτοναίου, οι συγγενείς ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης, η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού (Mikkel Fode, 2012). Η μυστονική δυστροφία μπορεί να σχετίζεται με μικρούς όρχεις, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και αυξημένα επίπεδα LH και FSH στο πλάσμα. Βλάβες του νωτιαίου μυελού που οδηγούν σε τετραπληγία ή παραπληγία μπορεί να προκαλέσουν πρωτοπαθή υπογοναδισμό με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και ολιγοζωοσπερμία (R A Rey, 2013).

6.2 Δυσλειτουργία ειδικών κυττάρων Leydig

Ανεπάρκεια ανδρογόνων: Όταν η δυσλειτουργία των εμβρυϊκών γονάδων επηρεάζει κυρίως μόνο τα κύτταρα Leydig, π.χ. μεταλλάξεις των υποδοχέων LH/hCG ή ελαττώματα στα στεροειδή ένζυμα, η ανεπαρκής παραγωγή ανδρογόνων οδηγεί σε υπογονιμοποίηση και κρυφορχία. Η τεστοστερόνη στον ορό είναι μη ανιχνεύσιμη, αλλά η AMH είναι εντός

του ανδρικού εύρους ή υψηλότερη. Λιγότερο σοβαρά ελαττώματα των κυττάρων Leydig μπορεί να παρουσιαστούν με ελάχιστη υποφένωση (μικροφαλλία και κρυψορχία). Τα επίπεδα γοναδοτροπινών μπορεί να είναι κάπως αυξημένα κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, αλλά είναι συνήθως φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (Pedro Ación, 2020).

6.3 Δυσλειτουργία ειδικών κυττάρων Sertoli

Ανεπάρκεια AMH: Η αντι - Müllerian ορμόνη (AMH) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα εμβρυϊκά κύτταρα Sertoli που προκαλεί υποχώρηση των δομών Müllerian κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής ανάπτυξης του άνδρα, αυξάνεται ως απόκριση στην FSH και αναστέλλεται από τα ανδρογόνα. Η μέτρησή του στον ορό είναι χρήσιμη σε παιδιά με μη ψηλαφητές γονάδες, όπου επιτρέπει τη διαφοροποίηση των ασθενών με αμφοτερόπλευρη κρυψορχία από εκείνους με συγγενή ανορχία, στους οποίους απουσιάζει. Παραμένει ανιχνεύσιμο σε χαμηλές τιμές κατά την ενήλικη ζωή. Η συγκέντρωση της AMH είναι μειωμένη σε άνδρες με αζωοσπερμία μη αποφρακτικής αιτίας, που σχετίζεται με κρυψορχία, κυτταροτοξική και γενετική (Marcio Concepción-Zavaleta, 2022).

Έχει βρεθεί ότι η AMH μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης ανεπάρκειας των όρχεων και να βοηθήσει στην παρακολούθηση της λειτουργίας των όρχεων και να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων για την εξαγωγή σπέρματος σε νέους με ιατρικό ή χειρουργικό ιστορικό που μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των όρχεων (Marcio Concepción-Zavaleta, 2022).

Ελαττώματα στην παραγωγή AMH έχουν ως αποτέλεσμα το επίμονο σύνδρομο Müllerian πόρου ή αρσενικό με μήτρα. Κατά τα άλλα, οι ασθενείς είναι φυσιολογικά αρρωστημένοι, αντανακλώντας τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων Leydig. Η AMH είναι μη ανιχνεύσιμη, αλλά η ινχιμπίνη Β και τα ανδρογόνα βρίσκονται στο φυσιολογικό εύρος των ανδρών. Ελλείψει μακροχρόνιας κρυψορχίας, οι όρχεις περιέχουν γεννητικά κύτταρα, αλλά η γονιμότητα είναι σπάνια (R A Rey, 2013).

Μεταλλάξεις των υποδοχέων της FSH: Οι άνδρες ασθενείς με μεταλλάξεις των υποδοχέων FSH είναι φυσιολογικά αρρωστημένοι, αλλά έχουν μικρούς όρχεις λόγω του μειωμένου πολλαπλασιασμού των κυττάρων Sertoli που οδηγεί δευτερογενώς σε χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων, χαμηλή ινχιμπίνη Β και μέτρια αυξημένη FSH (P Beck-Peccoz, 2000).

6.4 Αποσυνδεδεμένη δυσλειτουργία των όρχεων

Ογκολογικές θεραπείες: Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία abdomino pelvic επηρεάζουν κυρίως τα γεννητικά κύτταρα, ωστόσο η λειτουργία των κυττάρων Leydig μπορεί επίσης να επηρεαστεί με υψηλότερες δόσεις θεραπειών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, έχουν αναφερθεί τιμές AMH ή ινχιμπίνης Β σε λίγες περιπτώσεις με ποικίλα αποτελέσματα, από μειωμένες έως φυσιολογικές τιμές. Τα επίπεδα τεστοστερόνης ήταν φυσιολογικά μετά την εφηβική έναρξη. Οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στον τύπο της ραδιοχημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται. Τα κύτταρα Leydig φαίνεται να είναι πιο ανθεκτικά από τα κύτταρα Sertoli. Οι γοναδοτροπίνες βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων σε αγόρια προεφηβικής ηλικίας με χαμηλή ινχιμπίνη Β και AMH (R A Rey, 2013).

Στους ενήλικες χαμηλές δόσεις χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας abdomino - pelvic μπορούν να καταστρέφουν διαφοροποιημένα σπερματογονία, ενώ λιγότερο ευαίσθητα σπερματογονία βλαστοκύτταρα, σπερματοκύτταρα και σπερματίδες επιβιώνουν, οδηγώντας σε προσωρινή ολιγοζωοσπερμία ή αζωοσπερμία. Σε θεραπείες υψηλής δόσης, όλα τα γεννητικά κύτταρα καταστρέφονται και τα κύτταρα Sertoli μπορεί επίσης να χάσουν την υποστηρικτική τους ικανότητα, γεγονός που οδηγεί σε μόνιμη αζωοσπερμία. Οι όρχεις γίνονται μικρότεροι και μαλακότεροι, τα επίπεδα της ινχιμπίνης Β μειώνονται δραματικά και η FSH αυξάνεται. Η βλάβη της λειτουργίας των κυττάρων Leydig είναι σπανιότερη. Η ευαισθησία των διαφόρων πληθυσμών ορχικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία και οι συνέπειές της ποικίλλουν επίσης ανάλογα με τον παράγοντα που χρησιμοποιείται (R A Rey, 2013).

Άλλες φαρμακολογικές θεραπείες: Πολλά φάρμακα έχουν αναφερθεί ότι επηρεάζουν τις παραμέτρους του σπέρματος, οδηγώντας σε προσωρινή ή επίμονη στειρότητα. Η χορήγηση μεθοτρεξάτης και φιναστερίδης έχει οδηγήσει σε σοβαρή ολιγοσπερμία και αναστρέψιμη υπογονιμότητα. Η κετοκοναζόλη είχε αρνητικές επιπτώσεις στην κινητικότητα του σπέρματος και στην παραγωγή τεστοστερόνης παρεμβαίνοντας στη στεροειδογένεση. Λίγες μεμονωμένες αναφορές περιστατικών και περιορισμένος αριθμός μελετών έχουν δείξει αρνητικές επιδράσεις των τετρακυκλικών, της ερυθρομυκίνης, της χλωροκίνης, των γλυκοκορτικοειδών, της σπιρονολακτόνης και των αντιισταμινικών στη γονιμότητα. Είναι σημαντικό να συμβουλευούνται οι άνδρες ασθενείς, όταν χρειάζεται, σχετικά με την αναστρέψιμη αρνητική επίδραση στη γονιμότητα κατά τη λήψη μεθοτρεξάτης και φιναστερίδης και την ανεπιθύμητη ενέργεια της κετοκοναζόλης. Ωστόσο, η χρόνια θεραπεία μπορεί να προκαλέσει έναν παρατεταμένο υποανδρογονισμό με αποτέλεσμα μειωμένη λίμπιντο και στυτική δυσλειτουργία σε ενήλικες (Jillian Wong Millsop, 2013).

Πρωτογενή ελαττώματα της σπερματογένεσης: Αν και η σπερματογένεση ρυθμίζεται από μεγάλο αριθμό γονιδίων που εκφράζονται άμεσα στα γεννητικά κύτταρα και θεωρητικά ελαττώματα σε οποιοδήποτε από αυτά τα γονίδια μπορεί να προκαλέσουν πρωτογενή σπερματογενετική αποτυχία. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συνδέονται συνήθως με μειωτική ανεπάρκεια που οδηγεί σε ολιγοζωοσπερμία ή αζωοσπερμία. Οι διαγραφές που εμφανίζονται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος Y είναι η πιο συχνά αναγνωρισμένη αιτία σπερματογόνων ελαττωμάτων. Τέλος, έχουν εντοπιστεί μεμονωμένες γονιδιακές μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα Y ή στα αυτοσώματα που ευθύνονται για ελαττώματα στη διαδικασία της σπερματογένεσης στα διαφορετικά επίπεδά της. Η ανάλυση σπέρματος αποκαλύπτει την ανωμαλία στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, τη μορφολογία ή/και την κινητικότητα. Ο όγκος των όρχεων μειώνεται όταν ο αριθμός των γεννητικών κυττάρων είναι μειωμένος, αλλά δεν επηρεάζεται στις άλλες περιπτώσεις. Τα επίπεδα FSH συνήθως αυξάνονται πάνω από το φυσιολογικό εύρος σε συνδυασμό με χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη ινχιμπίνη B, η οποία αντανακλά τη δυσλειτουργία των κυττάρων Sertoli και την εξάντληση των γεννητικών κυττάρων (R A Rey, 2013).

Κεφάλαιο 7

Λοιπές ενδοκρινολογικές διαταραχές στην ανδρική υπογονιμότητα

7.1 Περίσσεια οιστρογόνων

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η ικανότητα της τεστοστερόνης να περιορίζει την απελευθέρωση GnRH στον υποθάλαμο διαμεσολαβείται από τη μετατροπή της ορμόνης σε οιστρογόνο. Μια πρωτογενής περίσσεια οιστρογόνων μπορεί να λειτουργήσει με παρόμοιο τρόπο για να έχει ανασταλτική επίδραση στον άξονα HPG, με αποτέλεσμα χαμηλότερη γονιμότητα στους άνδρες. Λόγω της αυξανόμενης συχνότητας της παχυσαρκίας στην κοινωνία μας, περισσότεροι άνδρες κινδυνεύουν να αναπτύξουν περίσσεια οιστρογόνων. Πολλοί γιατροί πιστεύουν ότι η αναλογία τεστοστερόνης προς οιστραδιόλη (T:E2), ειδικότερα, είναι ένας κρίσιμος δείκτης περίσσειας οιστρογόνων, με αναλογία στόχου μεγαλύτερη από 10:1 που αναζητείται από πολλούς (Pallav Sengupta, 2021).

Όταν ανέλυσαν μια ομάδα υπογόνιμων ανδρών, ανακάλυψαν ότι οι αναλογίες T:E2 ήταν πολύ χαμηλότερες από αυτές της ομάδας ελέγχου γόνιμων (6,6 έναντι 14,5). Οι αναστολές της αρωματάσης ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: στεροειδή φάρμακα (για παράδειγμα,

τεστολακτόνη) και μη στεροειδή φάρμακα (για παράδειγμα, αιθινυλοιστραδιόλη). Και τα δύο έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία υπογόνιμων ανδρών που έχουν χαμηλή αναλογία T:E2. Η τεστολακτόνη, 50–100 mg δύο φορές την ημέρα, χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα Pavinovich για τη θεραπεία 63 ανδρών που έπασχαν από ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας και χαμηλή αναλογία T:E2. Η αύξηση της αναλογίας T:E2 και η βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος, όπως μετράται από τις συγκεντρώσεις και την κινητικότητα, βρέθηκε ότι είναι επιτυχημένες στρατηγικές θεραπείας (CP Pavinovich, 2001).

7.2 Διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας (Υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός)

Η θυρεοειδική ορμόνη δρα στα ωοκύτταρα, το σπέρμα και το έμβρυο κατά τη γονιμοποίηση, την εμφύτευση και τον πλακούντα. Ο θυρεοειδής επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη των όρχεων και το ανώμαλο προφίλ του θυρεοειδούς επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος και την ανδρική γονιμότητα διακυβεύοντας το μέγεθος των όρχεων, την κινητικότητα του σπέρματος και τον όγκο της εκσπερμάτισης. Υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ των θυρεοειδικών ορμονών, της ανάπτυξης των όρχεων και της σπερματογένεσης. Η νόσος του θυρεοειδούς επηρεάζει αρνητικά τη σπερματογένεση και κατά συνέπεια μπορεί να προκαλέσει ανδρική υπογονιμότητα (Singh Rajender, 2011).

Τόσο ο υποθυρεοειδισμός όσο και ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα. Η θυρεοειδική ορμόνη επηρεάζει την ανθρώπινη αναπαραγωγή μέσω ποικίλων μηχανισμών τόσο σε κεντρικό όσο και σε περιφερικό επίπεδο. Η υπογονιμότητα μπορεί να εμφανιστεί σε υπερθυρεοειδείς άνδρες, αλλά είναι συνήθως αναστρέψιμη (G Mintziogi, 2016).

Η θυρεοτοξίκωση και ο υποθυρεοειδισμός σχετίζονται με αλλαγές στη σπερματογένεση, την ποιότητα του σπέρματος, τα επίπεδα των σεξουαλικών ορμονών και τη στυτική λειτουργία. Ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι κλινικά υπεύθυνη για την ανδρική υπογονιμότητα δεν έχει διευκρινιστεί με σαφήνεια (Neal Patel, 2016).

7.2.1 Υπερθυρεοειδισμός

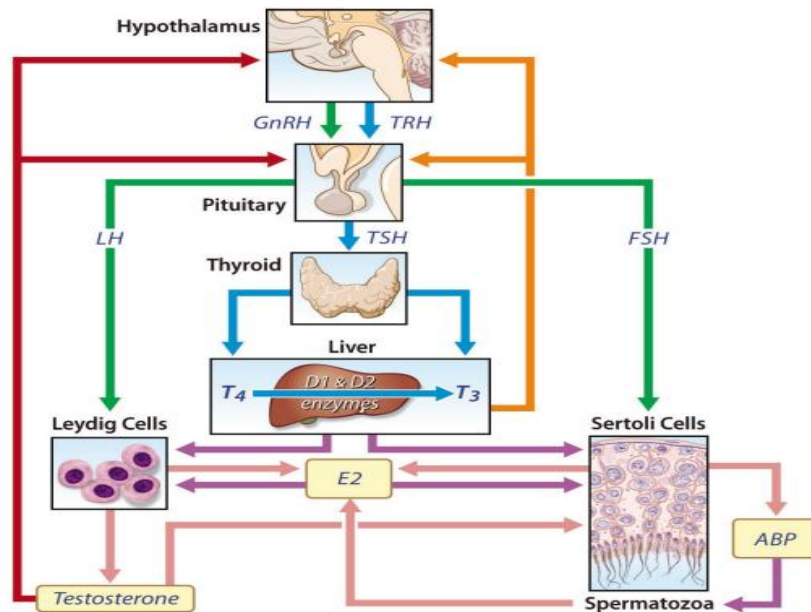
Ο υπερθυρεοειδισμός φαίνεται να προκαλεί αλλοιώσεις στον μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών του φύλου καθώς και στη σπερματογένεση και τη γονιμότητα. Οι περισσότερες από τις μέχρι τώρα μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνδρες ασθενείς με θυρεοτοξίκωση έχουν ανωμαλίες στις παραμέτρους του σπέρματος, κυρίως στην κινητικότητα του σπέρματος. Η περίσσεια των

κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια της θυρεοτοξίκωσης οδηγεί σε ασθενοζωοσπερμία σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς. Η ολιγοζωοσπερμία και η τερατοζωοσπερμία εντοπίζονται στο 40% περίπου των θυρεοτοξικών ασθενών. Αυτές οι ανωμαλίες συχνά συνδέονται με μειωμένο όγκο σπέρματος (υποπόνηση). Έτσι, η μειωμένη πυκνότητα, η κινητικότητα και η μορφολογία του σπέρματος μαζί με τη συνολική μείωση του όγκου του σπέρματος είναι οι κύριες αλλοιώσεις του σπέρματος των θυρεοτοξικών ανδρών ασθενών (Sandro La Vignera, 2018). Αυτές οι ανωμαλίες βελτιώνονται ή ομαλοποιούνται όταν οι ασθενείς γίνονται ευθυρεοειδείς. Οι μηχανισμοί, που μπορεί να εξηγήσουν αυτές τις παρατηρήσεις, περιλαμβάνουν αλλαγές στις συγκεντρώσεις στεροειδών φύλου και GnS, άμεσες επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών, επιδράσεις θυρεοειδοτρόπων ανοσοσφαιρινών στους όρχεις ή άλλους αυτοάνοσους μηχανισμούς που σχετίζονται με τη νόσο του Graves (Gerasimos E Krassas, 2004).

7.2.2 Υποθυρεοειδισμός

Οι επιπτώσεις του **υποθυρεοειδισμού** στην ανδρική αναπαραγωγή φαίνεται να είναι πιο λεπτές από αυτές του υπερθυρεοειδισμού και αναστρέψιμες. Η πιο συχνή ανωμαλία του σπέρματος σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό είναι η τερατοζωοσπερμία. Πράγματι, ο δείκτης τερατοζωοσπερμίας, δηλαδή ο αριθμός των μορφολογικών αλλοιώσεων ανά σπερματοζώαριο, συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα T4 στον ορό. Έχει επίσης αναφερθεί μεταβολή της κινητικότητας του σπέρματος, αλλοιωμένη εκκριντική δραστηριότητα των βοηθητικών αδένων και χαμηλός όγκος εκσπερμάτισης. Οι αλλοιώσεις του σπέρματος κατά τον υποθυρεοειδισμό είναι αναστρέψιμες και κυρίως εξαφανίζονται με την επίτευξη ευθυρεοειδισμού (Sandro La Vignera, 2018).

Ο σοβαρός, παρατεταμένος υποθυρεοειδισμός, ιδιαίτερα όταν η έναρξη εμφανίζεται στην παιδική ηλικία, μπορεί να βλάψει την αναπαραγωγική λειτουργία. Επίσης, ο σοβαρός νεανικός υποθυρεοειδισμός μπορεί να σχετίζεται με την πρώιμη εφηβεία. Ο βραχυπρόθεσμος υποθυρεοειδισμός στους ενήλικες δεν έχει σημαντική επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία. Η θεραπεία για διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς μπορεί να προκαλέσει παροδική έκπτωση της λειτουργίας των όρχεων. Οι βλάβες των γονάδων μπορεί να είναι αθροιστικές σε αυτές που απαιτούν πολλαπλές χορηγήσεις και σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αποθήκευση σπέρματος (Gerasimos E Krassas, 2004).



Εικόνα 6 Σύνοψη του ρόλου του θυρεοειδούς στην ανάπτυξη και τη σπερματογένεση των όρχεων και πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του άξονα του υποθαλάμου της υπόφυσης των γονάδων (HPG) και του άξονα του θυρεοειδούς της υπόφυσης του υποθαλάμου (HPT) (Singh Rajender, 2011).

7.3 Διαταραχές ινσουλίνης και σακχαρώδης διαβήτης

Λόγω της έλλειψης μελετών και των ασυνεπειών σχετικά με την επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) στην ποιότητα του σπέρματος, αυτή η ασθένεια σπάνια αναζητείται σε υπογόνιμους ασθενείς. Πρόσφατα, αυτή η άποψη αμφισβητήθηκε από ευρήματα που δείχνουν ότι ο ΣΔ προκαλεί ανεπαίσθητες μοριακές αλλαγές που είναι σημαντικές για την ποιότητα και τη λειτουργία του σπέρματος. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο ΣΔ αλλάζει τις συμβατικές παραμέτρους του σπέρματος (Francesco Lotti, 2023).

Οι μισοί από τους διαβητικούς άνδρες έχουν χαμηλή ποιότητα σπέρματος και μειώνουν την αναπαραγωγική λειτουργία. Σε διαβητικές καταστάσεις, η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, διαβητική νευροπάθεια και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ανεπάρκειά της μπορεί να βλάψει τον υποθάλαμο, την υπόφυση, τις γονάδες και τις περιγόντες. Αυτό προκαλεί μείωση της έκκρισης των γοναδικών στεροειδών όπως η GnRH, η FSH, η LH και η τεστοστερόνη. Επιπλέον, προκαλεί επίσης βλάβες στους όρχεις, στα σπερματογόνα και στρωματικά κύτταρα, στα σπερματογόνα σωληνάκια και διάφορους δομικούς τραυματισμούς στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα (Nida Andlib, 2023).

Η διαβητική νευροπάθεια φαίνεται να προκαλεί ατονία των σπερματοδόχων κυστιδίων, της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας. Επιπλέον, ο ΣΔ σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό

στρες, το οποίο καταστρέφει το πυρηνικό και το μιτοχονδριακό DNA του σπέρματος. Η διαταραχή της σπερματογένεσης και η απόπτωση των γεννητικών κυττάρων σε ΣΔ τύπου 1 μπορεί να σχετίζονται με τοπική αυτοάνοση βλάβη, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και άλλες σχετικές συννοσηρότητες μπορεί να επηρεάσουν τις παραμέτρους του σπέρματος και να μειώσουν τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. (Sandro La Vignera, 2011).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) μπορεί να βλάψει τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις γονάδες. Αυτό μπορεί να μειώσει την έκκριση των ορμονών του φύλου, συμπεριλαμβανομένης της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης και μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία των όρχεων, ατροφία στρωματικών κυττάρων, βλάβη των σπερματοζωαρίων, σπερματογενή κυτταρική βλάβη και άλλους δομικούς τραυματισμούς του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος. Καθώς το επίπεδο των ανδρογόνων μειώνεται, το IR αυξάνεται που οδηγεί σε ΣΔ. Οι φλεγμονώδεις παράγοντες όπως τα τριγλυκερίδια ορού, ο TNF - α, η ιντερλευκίνη - 6 και άλλοι μειώνονται λόγω της Δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA). Σε ασθενείς με ΣΔ, η ποσότητα της ελεύθερης τεστοστερόνης, της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG μειώνεται σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους. Η τεστοστερόνη ενισχύει επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας την κίνηση της γλυκόζης, περιορίζοντας τη φλεγμονώδη ανάδραση, βοηθώντας τον μιτοχονδριακό ρόλο και περιορίζοντας την ενίσχυση των λιποκυττάρων και των ιστών. Αυτές οι ενέργειες μπορούν να επηρεάσουν την ανδρική γονιμότητα και την αναπαραγωγική υγεία (Zubin He, 2021).

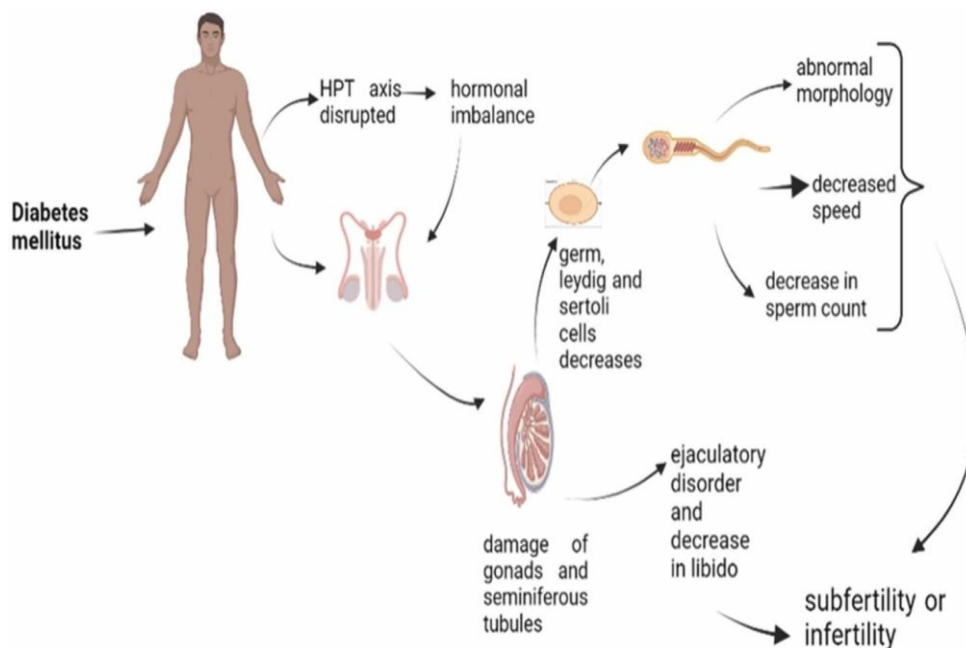
Ο άξονας υποθάλαμος - υπόφυση - γοναδική διαταράσσεται στο ΣΔ, γεγονός που οδηγεί σε αλλοίωση της έκφρασης της FSH, LH και της τεστοστερόνης στους άνδρες. Στο ΣΔ1, ο άξονας HPG καταστέλλεται σημαντικά από το ΣΔ και έτσι μειώνει την ανατροφοδότηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της ωχρινοτρόπου ορμόνης στην εξωγενή GnRH. Σε άτομα με ΣΔ2, η μείωση της λειτουργίας των κυττάρων Leydig αναφέρεται λόγω περιορισμένης έκκρισης τεστοστερόνης (Nida Andlib, 2023).

Αρκετές κλινικές και πειραματικές έρευνες έχουν προτείνει ότι ο διαβήτης επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών σε τρία επίπεδα, συγκεκριμένα προ - όρχεων, όρχεων και μετα - όρχεων. Υπάρχουν τέσσερα στάδια στα οποία ο ΣΔ επηρεάζει το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει δομικές αλλαγές στα αναπαραγωγικά όργανα, στυτική δυσλειτουργία, δυσλειτουργία στην εκσπερμάτωση και αλλαγές στην ποιότητα του σπέρματος (Nida Andlib, 2023).

Οι περισσότερες έρευνες έχουν δείξει ότι οι διαβητικοί άνδρες έχουν στυτική δυσλειτουργία. Οποιαδήποτε επιπλοκή στη στυτική λειτουργία οδηγεί τελικά σε στειρότητα

στους άνδρες. Η στύση επιτυγχάνεται κυρίως με τη χαλάρωση των λείων μυών . Στην περίπτωση του διαβήτη, υπάρχει ένα ελάττωμα στην ομαλή χαλάρωση των αιμοφόρων αγγείων που εξαρτάται από το ενδοθήλιο, το οποίο επηρεάζει το μικροαγγειακό σύστημα του πέους. Μια αύξηση στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου και το οξειδωτικό στρες μεσολαβούν σε αυτή την αλλαγή. Στο ΣΔ, η υπεργλυκαιμία προκαλεί αύξηση των AGEs (τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης) που μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακή δυσλειτουργία στο πέος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της υπεργλυκαιμίας με επιδείνωση της στυτικής λειτουργίας. Το επίπεδο τεστοστερόνης τους είναι επίσης μειωμένο που επηρεάζει τη δραστηριότητα του ενδοθηλίου. Στη στύση του πέους, το NO είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής (Zubin He, 2021).

Η πυελική συμπαθητική νευρική ίνα συγχρονίζει τη διαδικασία της εκσπερμάτωσης. Η εκσπερμάτωση είναι η κύρια αιτία υπογονιμότητας στους διαβητικούς άνδρες. Η διαταραχή της εκσπερμάτωσης περιλαμβάνει διάφορες δυσλειτουργίες που σχετίζονται με μια εκσπερμάτιση όπως καθυστερημένη εκσπερμάτιση, πρόωρη εκσπερμάτιση, εκσπερμάτωση και ανάδρομη εκσπερμάτιση. Η βλάβη της μπορεί να προκληθεί από περιφερική νευροπάθεια που οδηγεί σε ακανόνιστη σύσπαση του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας, προκαλώντας ανάδρομη εκσπερμάτιση. Ο ΣΔ υποβαθμίζει το ιξώδες, την κινητικότητα του σπέρματος και εντείνει τον κατακερματισμό του DNA του σπέρματος και τον κυτταρικό θάνατο (Nida Andlib, 2023).



Εικόνα 7 Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία (Nida Andlib, 2023).

7.4 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μια διαρκώς αυξανόμενη πανδημία και ένα διαδεδομένο πρόβλημα μεταξύ των ανδρών αναπαραγωγικής ηλικίας που μπορεί να προκαλέσει και να επιδεινώσει την ανδρική υπογονιμότητα μέσω ενδοκρινικών ανωμαλιών, συνοδών νοσηρών παθήσεων και άμεσων επιδράσεων στην ακρίβεια και την απόδοση της σπερματογένεσης (Sana Sultan, 2020).

Η παχυσαρκία στους άνδρες σχετίζεται με τη στειρότητα σε πολυάριθμες μελέτες και η χρονική τάση για μείωση των παραμέτρων του σπέρματος είναι παράλληλη με την αυξανόμενη επικράτηση της παχυσαρκίας στον ανεπτυγμένο κόσμο. Εκτός από τη μειωμένη ποιότητα του σπέρματος, η γονιμότητα των παχύσαρκων ανδρών μπορεί να επηρεαστεί από τη μειωμένη λίμπιντο και τη στυτική δυσλειτουργία. Αυτό το φάσμα έκφρασης του υπογοναδισμού μεταξύ των παχύσαρκων ανδρών προέρχεται από πολλούς παράγοντες αλληλεπίδρασης, συμπεριλαμβανομένων μειωμένων επιπέδων γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης, αλλαγμένων αναλογιών ανδρογόνων προς οιστρογόνα, αντίστασης στην ινσουλίνη και άπνοιας ύπνου (Ahmad O Hammoud, 2012).

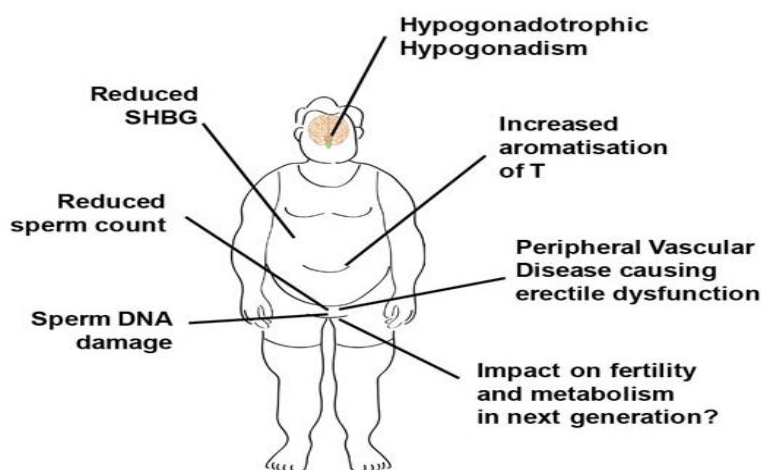
Η παχυσαρκία αυξάνει τους κινδύνους υπέρτασης, διαβήτη, καρδιαγγειακών παθήσεων, υπνικής άπνοιας, αναπνευστικών προβλημάτων, οστεοαρθρίτιδας και καρκίνου. Εν τω μεταξύ, η αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας στην ανδρική αναπαραγωγή αναγνωρίζεται σταδιακά. Σύμφωνα με τις κλινικές έρευνες και τα πειράματα σε ζώα, η παχυσαρκία συσχετίζεται με μειώσεις στη συγκέντρωση και την κινητικότητα του σπέρματος, την αύξηση της βλάβης του DNA του σπέρματος και τις αλλαγές στις αναπαραγωγικές ορμόνες (Yue Liu, 2017). Διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να αποσαφηνίσουν τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας στις λειτουργίες του σπέρματος και στην ανδρική υπογονιμότητα, δηλαδή, η υπερβολική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στον περιττό λιπώδη ιστό προκαλεί ανισορροπία των σεξουαλικών ορμονών, με αποτέλεσμα υπογοναδισμό (James R Craig, 2017).

Κεντρικοί και περιφερικοί παράγοντες επηρεάζουν τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - γοναδικού, συμβάλλοντας στις δευτερογενείς υπογοναδικές επιδράσεις που παρατηρούνται δηλαδή χαμηλή τεστοστερόνη και χαμηλή/φυσιολογική FSH και LH. Προκύπτει μια υπογοναδοτροπική κατάσταση, με την εξασθένηση του φυσιολογικού εύρους παλμού και της συχνότητας της LH και ως εκ τούτου μειωμένη έκκριση τεστοστερόνης. Επιπλέον, η νευροτροποποιητική οδός κισπεπτίνης και η αυτοάνοση έχουν επίσης αποδειχθεί ότι επηρεάζονται σε ασθενείς με παχυσαρκία, μειώνοντας περαιτέρω τη λειτουργία του HPG (Devini Ameratunga, 2023).

Οι λιποκίνες που παράγονται από τον λιπώδη ιστό προκαλούν σοβαρή φλεγμονή και οξειδωτικό στρες στην ανδρική αναπαραγωγική οδό, βλάπτοντας άμεσα τους ιστούς των όρχεων

και των επιδιδυμικών ιστών. Επιπλέον, η αυξημένη παχυσαρκία του οσχέου οδηγεί σε αύξηση της θερμότητας των γονάδων, βλάπτοντας συνεχώς τη σπερματογένεση. Ως εκ τούτου, η παχυσαρκία μεταβάλλει το συστηματικό και περιφερειακό περιβάλλον που είναι κρίσιμο για τη σπερματογένεση στους όρχεις και την ωρίμανση του σπέρματος στην επιδιδυμίδα και τελικά οδηγεί σε κακή ποιότητα σπέρματος, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης κινητικότητας του σπέρματος, της ανώμαλης μορφολογίας του σπέρματος και της αντίδρασης ακροσωμάτων, της αλλαγής των λιπιδίων της μεμβράνης και της αυξημένης βλάβης του DNA (Yue Liu, 2017).

Ενώ τα αποτελέσματα που καταδεικνύουν τις ενδοκρινικές επιδράσεις της παχυσαρκίας στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία είναι σε μεγάλο βαθμό ισχυρά, αυτά που υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα και ιδιαίτερα στη σπερματογένεση είναι λιγότερο συνεπή. Οποιαδήποτε ανάλυση του αντίκτυπου του αυξανόμενου επιπολασμού της παχυσαρκίας πρέπει επίσης να λαμβάνει σοβαρά υπόψη τις γνωστές αλλαγές υποβάθρου στην ανδρική γονιμότητα που έχουν συμβεί τις τελευταίες δεκαετίες (Thomas JG Chambers, 2015).



Εικόνα 8 Παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση της γονιμότητας σε παχύσαρκους άνδρες (Thomas JG Chambers, 2015).

Κεφάλαιο 8

Ορμόνες επινεφριδίων και ανδρική υπογονιμότητα

Οι αλλαγές στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και οι επακόλουθες μεταβολές στη συγκέντρωση των κυκλοφορούντων ορμονών αποτελούν την απάντηση του οργανισμού στις αγχωτικές προκλήσεις. Η κινητοποίηση πόρων κατά την απόκριση στο στρες καταστέλλει τον αναπαραγωγικό άξονα. Οι στρεσογόνοι παράγοντες επηρεάζουν επίσης τον μυελό των

επινεφριδίων, ο οποίος εκκρίνει κατεχολαμίνες, δηλαδή αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη, και τον φλοιό των επινεφριδίων που εκκρίνει αλδοστερόνη (Bendarska-Czerwińska, et al., 2023).

Γλυκοκορτικοστεροειδή(κορτιζόλη)

Τα γλυκοκορτικοειδή που συντίθενται στον φλοιό των επινεφριδίων ως απόκριση στην αδρενοκορτικοτροφική ορμόνη (ACTH) διεγείρουν τη γλυκονεογένεση για να παρέχουν ενέργεια. Η απόκριση στο στρες συνδυάζει κατασταλτικές και διεγερτικές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών. Κατά συνέπεια, αυτά τα στεροειδή ασκούν ποικίλες λειτουργίες σε όλο το σώμα, πολλές από τις οποίες έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη γονιμότητα. Η ανακατανομή των πόρων κατά την απόκριση στο στρες καταστέλλει τον αναπαραγωγικό άξονα, ο οποίος δίνει μεγαλύτερη προτεραιότητα στην επιβίωση ενός ατόμου παρά στη διατήρηση των ειδών. Διάφοροι στρεσογόνοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης, του υποσιτισμού, του άγχους και της κατάθλιψης, πυροδοτούν αύξηση των γλυκοκορτικοειδών που καταστέλλουν τις αναπαραγωγικές λειτουργίες κατά μήκος του άξονα HPG (Shannon Whirledge, 2010).

Η κορτιζόλη, η κύρια ορμόνη του στρες που απελευθερώνεται μέσω της ενεργοποίησης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια αναφέρθηκε ότι επηρεάζει την ανθρώπινη αναπαραγωγική λειτουργία μέσω ανοσοκαταστολής (Bheena Vyshali Karunyam, 2023). Το μακροχρόνιο στρες που εκδηλώνεται με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, σχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα λόγω της μειωμένης μετατροπής της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη, μειώνοντας έτσι τον όγκο και τη συγκέντρωση του σπέρματος στο σπέρμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα κορτιζόλης και αδρεναλίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των υπογόνιμων ανδρών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου των ανδρών χωρίς προβλήματα γονιμότητας. Το άγχος με αυτή την έννοια είναι τόσο φυσικός όσο και συναισθηματικός παράγοντας που προκαλεί την ενεργοποίηση των νευρώνων που εκκρίνουν την ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης, οδηγώντας σε υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα. Η περίσσεια κορτιζόλης μειώνει την παραγωγή τεστοστερόνης και LH, μειώνοντας τις παραμέτρους του σπέρματος. Η κορτιζόλη μπορεί επίσης να μειώσει άμεσα την παραγωγή τεστοστερόνης εμποδίζοντας τη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα απαραίτητα για τη σύνθεση τεστοστερόνης (Bendarska-Czerwińska, et al., 2023).

Το άγχος προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης γλυκοκορτικοειδών που προηγείται της μείωσης της συγκέντρωσης τεστοστερόνης στον άνδρα. Η καταστολή της παραγωγής τεστοστερόνης από τα γλυκοκορτικοειδή συμβαίνει όχι μόνο σε επίπεδο υποθαλάμου και υπόφυσης, αλλά και απευθείας στους όρχεις. Στον όρχι, ο υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών GR εντοπίζεται σε πολλαπλούς τύπους διάμεσων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Leydig, των μακροφάγων, των ινοβλαστών, των λείων μυϊκών κυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αιμοφόρων αγγείων (Shannon Whirledge, 2010).

Η περίσσεια ενδογενούς κορτιζόλης μπορεί επίσης να προκληθεί από το σύνδρομο Cushing και να οδηγήσει σε διάφορους βαθμούς υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού με αλλοιωμένη σπερματογένεση σε άνδρες με έντονο υπερκορτιζολισμό που σχετίζεται με παρανεοπλασματική/έκτοπη αδρενοκορτικοτροφική ορμόνη (Georgios E Papadakis, 2023). Οι ασθενείς αναπτύσσουν σύνδρομο Cushing ως απόκριση σε παρατεταμένη έκθεση στην κορτιζόλη, είτε μέσω υπερβολικής παραγωγής ACTH είτε μέσω μακροχρόνιας εξωγενούς χορήγησης γλυκοκορτικοειδών. Οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing παρουσιάζουν χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στο πλάσμα, με μικρή μεταβολή στα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης. Τα επίπεδα τεστοστερόνης καταστέλλονται περαιτέρω με τη διαγνωστική χορήγηση δεξαμεθαζόνης (A G Smals, 1997).

Εκτός από τις γρήγορες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στην παραγωγή τεστοστερόνης, τα γλυκοκορτικοειδή έχουν επίσης αναφερθεί ότι προκαλούν απόπτωση των κυττάρων Leydig, μειώνοντας τον αριθμό των κυττάρων Leydig ανά όρχι. Η επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή απόπτωση στα κύτταρα Leydig περιλαμβάνει μείωση του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης, δημιουργία ROS, καθώς και την ενεργοποίηση του συστήματος Fas και διάσπαση της προκασπάσης-3. Στους ανθρώπους, το σοβαρό ψυχολογικό στρες σχετίζεται με μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί σε απόπτωση των κυττάρων Leydig που προκαλείται από γλυκοκορτικοστεροειδή ή στην απόπτωση της σπερματογονίας των όρχεων (B Zorn, 2008).

Εκτός από τα αυξημένα γλυκοκορτικοειδή, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια στους άνδρες ως αποτέλεσμα της νόσου του Addison, η χρόνια επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή η επινεφριδεκτομή οδηγεί σε ανεπάρκεια των όρχεων. Σε ασθενείς με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων θεωρείται ότι εμφανίζεται υπογοναδισμός επειδή η μειωμένη σύνθεση της κορτιζόλης οδηγεί σε υπερβολική έκκριση ACTH μέσω της ρύθμισης της ανάδρασης, η οποία οδηγεί σε υπερδιέγερση των επινεφριδίων. Το αυξημένο επινεφριδιακό ανδρογόνο επηρεάζει την υπόφυση και μειώνει την FSH και την LH, γεγονός που προκαλεί μείωση της τεστοστερόνης και αναστολή της σπερματογένεσης (Y Sugino, 2006).

Ανδρογόνα

Έχει αποδειχθεί ότι η τεστοστερόνη δρα ως αναστολέας αρνητικής ανάδρασης στην υποθαλαμική έκκριση της GnRH στον όρχι. Αυτή είναι μια έμμεση επίδραση που θεωρείται ότι προκαλείται από την αρωματοποίηση της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη. Η περίσσεια τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να δράσει με αυτόν τον τρόπο, καταστέλλοντας αυτόν τον άξονα και με αποτέλεσμα την καταστολή της σπερματογένεσης. Η περίσσεια τεστοστερόνης μπορεί να προκληθεί είτε από εξωγενή χορήγηση τεστοστερόνης είτε από ενδογενή σύνθεση τεστοστερόνης. Η ακούσια υπερπαραγωγή τεστοστερόνης μπορεί να

συμβεί ως αποτέλεσμα θεραπευτικής αγωγής, αλλά υπερπαραγωγή τεστοστερόνης μπορεί επίσης να συμβεί ως αποτέλεσμα της παράνομης χρήσης αναβολικών στεροειδών. Γενικά, τα εξωγενή ανδρογόνα μειώνουν την απελευθέρωση γοναδοτροπινών, με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και μειωμένη σπερματογένεση, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτιολογία. Η παρουσία φυσιολογικών έως υψηλών επιπέδων τεστοστερόνης ορού σε συνδυασμό με μειωμένες γοναδοτροπίνες υποδηλώνει την παρουσία της πάθησης. Το πρώτο βήμα για τη θεραπεία ενός αρσενικού που έχει διαγνωστεί με περίσσεια ανδρογόνων είναι να εντοπιστεί και να εξαλειφθεί η εξωγενής πηγή του επιπλέον ανδρογόνου. Η επιστροφή της σπερματογένεσης συνήθως συμβαίνει εντός τεσσάρων μηνών. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι μπορεί να χρειαστούν έως και τρία χρόνια σε ορισμένες περιπτώσεις (G R Dohle, 2003).

Η ανδρική υπογονιμότητα που σχετίζεται με τα αναβολικά στεροειδή (AAS) είναι μια ελάχιστα γνωστή αλλά δυνητικά θεραπεύσιμη μορφή υπογονιμότητας που σχετίζεται με φάρμακα (P J Turek, 1995). Η χρήση αναβολικών ανδρογόνων στεροειδών δεν ήταν κύριο θέμα συζήτησης στην επικρατούσα ιατρική μέχρι πρόσφατα, όταν μια νέα μελέτη σε νεαρούς άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες αποκάλυψε τον αρνητικό αντίκτυπο του AAS στην υγεία. Μια αναδρομική παρέμβαση σε περισσότερους από 6000 ασθενείς έδειξε ότι η κατάχρηση στεροειδών συνέβαλε στην αιτιολογία σε περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών με υπογοναδισμό. Επιπλέον, περίπου το ένα πέμπτο των ανδρών που έλαβαν θεραπεία για συμπτωματικό υπογοναδισμό ανέφεραν προηγούμενη χρήση αναβολικών ανδρογόνων στεροειδών (Robert M Coward, 2013).

Η ενδογενής σύνθεση ανδρογόνων μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων ανδρογόνων. Ενώ η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων είναι η πιο διαδεδομένη ενδογενής αιτία, άλλες πιθανότητες περιλαμβάνουν λειτουργικούς όγκους (επινεφρίδια ή όρχεις) και διαταραχές δυσαισθησίας στα ανδρογόνα (Pallav Sengupta, 2021).

Κεφάλαιο 9

Στρατηγικές αντιμετώπισης και θεραπεία ανδρικής υπογονιμότητας

Ο ενθουσιασμός για τις ορμονικές θεραπείες έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, αλλά η χρήση τους εξακολουθεί να είναι ευρέως διαδεδομένη, καθώς είναι η λιγότερο επεμβατική και η πιο βολική αρχική θεραπεία. Οι ορμονικές θεραπείες μπορούν να στοχεύουν στη συγκεκριμένη αιτία της υπογονιμότητας εάν είναι γνωστή η υποκείμενη παθολογία και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπογονιμότητας (Gaetano Gulino, 2014).

Μετά από κατάλληλη κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση της κατάστασης γονιμότητας ενός ασθενούς, ο κλινικός ιατρός πρέπει συχνά να αποφασίζει εάν ενδείκνυται ειδική και εμπειρική θεραπεία (IH Hirsch, 1987).

Στοχευμένες ορμονικές θεραπείες είναι διαθέσιμες για ασθενείς των οποίων η υπογονιμότητα προκαλείται από αλλοιωμένα επίπεδα ανδρογόνων, προλακτίνης ή TSH. Η θεραπεία έχει δύο στόχους. Ο πρώτος στόχος είναι η αποκατάσταση της αρρενωποποίησης και της φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας, χρησιμοποιώντας τεστοστερόνη. Το δεύτερο είναι να ξεκινήσει η σπερματογένεση με παλμική θεραπεία GnRH στις 2.500–3.000 U κάθε δεύτερη μέρα και FSH στις 75–150 U κάθε δεύτερη μέρα. Εναλλακτικά, οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) (3.000 IU κάθε δεύτερη μέρα) και με προσθήκη ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG) μετά την έναρξη της σπερματογένεσης (Rabijewski, 2016). Σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία, η θεραπεία εξαρτάται από την ανάγκη για χειρουργική θεραπεία ενός υποκείμενου όγκου της υπόφυσης. Εάν δεν υπάρχει μακροαδένωμα και δεν ενδείκνυται χειρουργική επέμβαση, ενδείκνυται θεραπεία με τα ανάλογα σωματοστατίνης βρωμοκρυπτίνη (2,5–10 mg ημερησίως) ή, συνηθέστερα, καβεργολίνη (0,5–1,0 mg δύο φορές την εβδομάδα) (Shlomo Melmed & Society, 2011).

Συγκεκριμένα η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας μπορεί να συμβεί με τη χορήγηση όσων αναφέρονται παρακάτω.

Ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης

Η GnRH απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο και διεγείρει την απελευθέρωση γοναδοτροπίνης της υπόφυσης. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια GnRH, όπως το σύνδρομο Kallman, η θεραπευτική GnRH διεγείρει την έκκριση γοναδοτροπίνης της υπόφυσης, η οποία στη συνέχεια επάγει την παραγωγή ΙΤΤ και τη σπερματογένεση. Η GnRH είναι κυρίως χρήσιμη στον συγγενή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, εξαρουμένων των περιπτώσεων των υποδοχέων GnRH. Το GnRH ασκεί μόνο φυσιολογικά αποτελέσματα όταν χορηγείται σε παλμούς. Επομένως, η GnRH χορηγείται μέσω μιας φορητής, υποδόριας αντλίας, η οποία χορηγεί βλωμούς GnRH κάθε 2 ώρες για 12 - 24 μήνες. Οι δόσεις ποικίλλουν από 25 έως 600 ng/kg/bolus και καθοδηγούνται από την ορμονική απόκριση (Daniel Foran, 2023).

Γοναδοτροπίνες

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη αντιγράφει τη φυσιολογική λειτουργία της LH και της FSH στη διέγερση της σπερματογένεσης και υπάρχει σε πολλά διαφορετικά σκευάσματα. Γνωρίζουμε ότι η FSH και η LH απαιτούνται και οι δύο για την έναρξη και τη διατήρηση της σπερματογένεσης και ότι η ανεπάρκεια γοναδοτροπίνης που προκύπτει στο επίπεδο του υποθαλάμου ή της υπόφυσης

θα πρέπει να επηρεάσει τα φυσιολογικά επίπεδα τόσο της FSH όσο και της LH. Ως εκ τούτου, η συνδυασμένη θεραπεία με γοναδοτροπίνες θα πρέπει να είναι πιο αποτελεσματική (Dama Madhukar, 2009).

Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) μιμείται την LH, η ανασυνδυασμένη FSH μιμείται την FSH και η ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη περιέχει αναλογία LH:FSH 1:1. Οι γοναδοτροπίνες χορηγούνται ως υποδόριες ενέσεις. Η τυπική δόση της hCG κυμαίνεται από 500 έως 2500 διεθνείς μονάδες χορηγούμενες 2 - 3 φορές την εβδομάδα. Οι τυπικές δόσεις hMG ή rFSH κυμαίνονται από 75 έως 225 IU χορηγούμενες 2 - 3 φορές την εβδομάδα (Daniel Foran, 2023).

Και οι δύο γοναδοτροπίνες είναι απαραίτητες για την πρόκληση σπερματογένεσης στον άνθρωπο και για την ανάκτηση αρσενικών με υποφυσεκτομή. Οι ασθενείς που υποφέρουν από όγκο ή τραυματική υποθαλαμο - υποφυσιακή αλλοίωση χρησιμοποιούν χαμηλές ενδογενείς γοναδοτροπίνες (σε αντίθεση με τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε υποφυσεκτομή), οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν μια μικρή διάσπαση της σπερματογένεσης (O Levalle, 1984).

Οκυτοκίνη

Αυτή η ορμόνη προάγει την εξέλιξη του σπέρματος, αυξάνει την ανάκτηση του σπέρματος επίσης αυξάνει τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη (DHT), μια πιο ισχυρή μορφή τεστοστερόνης, η οποία δεν μπορεί να μετατραπεί σε οιστραδιόλη από αρωματάση (Gaetano Gulino, 2014).

Αντιοιστρογόνα

Η κιτρική κλομιφαίνη και η ταμοξιφαίνη είναι μη στεροειδή αντιοιστρογόνα που λειτουργούν και συνδέονται με τους υποδοχείς οιστρογόνων στον υποθάλαμο και την υπόφυση, γεγονός που εμποδίζει τις επιδράσεις της οιστραδιόλης. Αυτή η δράση αυξάνει την έκκριση GnRH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων LH, FSH και τεστοστερόνης. Το επίπεδο της FSH θα πρέπει να ελέγχεται μετά από 4 εβδομάδες αυτής της θεραπείας, μια διπλάσια ή μεγαλύτερη αύξηση της FSH υποδηλώνει εγγενή ανεπάρκεια των όρχεων. Αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται σε υπογοναδικούς άνδρες που επιθυμούν να παραμείνουν γόνιμοι και οι οποίοι δεν πρέπει να τοποθετούνται σε εξωγενή τεστοστερόνη, καθώς αυτό από μόνο του θα διακόψει τη σπερματογένεση (Daniel Foran, 2023).

Αναστολείς αρωματάσης

Οι αναστολείς αρωματάσης (AIs) αναστέλλουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη που προκαλείται από την αρωματάση εντός των κυττάρων Leydig. Αυτό αυξάνει τα επίπεδα

τεστοστερόνης στην περιφερική κυκλοφορία και μειώνει τα επίπεδα περιφερικών κυκλοφορούντων οιστρογόνων. Τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων μειώνουν την αρνητική ανάδραση που προκαλείται από τα οιστρογόνα στον άξονα HPG, ρυθμίζουν προς τα πάνω την παραγωγή γοναδοτροπίνης και κατά συνέπεια αυξάνουν την παραγωγή ΙΤΤ και τη σπερματογένεση. Τα κοινά AI περιλαμβάνουν αναστροζόλη, λετροζόλη και τεστολακτόνη. Οι τυπικές δόσεις Αναστροζόλης, Λετροζόλης και Τεστολακτόνης είναι 1 mg, 2,5 mg και 50–100 mg αντίστοιχα, χορηγούμενες μία φορά την ημέρα (Daniel Foran, 2023).

Αγωνιστές ντοπαμίνης

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης (DAs) ενεργοποιούν τους υποδοχείς ντοπαμίνης για να επάγουν την αναστολή της έκκρισης προλακτίνης και τη μείωση του μεγέθους του αδενώματος της υπόφυσης. Με την αφαίρεση της ανασταλτικής επίδρασης της προλακτίνης στην έκκριση της υπόφυσης και της υποθαλαμικής ορμόνης, τα DA επανενεργοποιούν τον άξονα HPG. Ως εκ τούτου, τα DA χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά για υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό δευτερογενή σε αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν προλακτίνη. Τα κοινά χρησιμοποιούμενα DA περιλαμβάνουν Cabergoline και Bromocriptine .Οι τυπικές δόσεις Cabergoline και Bromocriptine κυμαίνονται από 0,5 έως 4,5 mg εβδομαδιαίως και 1–30 mg ημερησίως αντίστοιχα (Daniel Foran, 2023).

Αντιοξειδωτικά

Μελέτες έχουν δείξει θετική επίδραση των αντιοξειδωτικών στην ποιότητα του σπέρματος. Η βιταμίνη C, η οποία βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στο σπέρμα, μειώνεται στο σπέρμα των υπογόνιμων ανδρών. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε βαρείς καπνιστές έδειξε ότι τόσο τα 200 mg όσο και τα 1.000 mg βιταμίνης C βελτιώνουν τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Η βιταμίνη E χρησιμοποιείται επίσης συχνά, αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Μερικές μελέτες υποδεικνύουν θετική επίδραση και ορισμένες καμία επίδραση αυτού του παράγοντα στις παραμέτρους του σπέρματος. Άλλα, λιγότερο καλά μελετημένα αντιοξειδωτικά περιλαμβάνουν το σελήνιο, τη γλουταθειόνη, τα καροτενοειδή, το συνένζυμο Q₁₀, τον ψευδάργυρο και τον χαλκό. Μελέτες όλων αυτών των ενώσεων έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα, που αποδίδουν αντιοξειδωτικά σχήματα και ενδείξεις που δεν έχουν προσαρμοστεί παγκοσμίως (Alessandra Ferramosca, 2022).

Η ανδρική υπογονιμότητα που σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία μπορεί να αντιμετωπιστεί με τους παρακάτω τρόπους.

Σακχαρώδης διαβήτης: Η αντιμετώπιση της ανδρικής αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με το ΣΔ είναι μια πρόκληση και ο έλεγχος του σακχάρου στο αίμα εξακολουθεί να είναι το κλειδί. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μεγάλες προσπάθειες για τη διερεύνηση θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη βελτίωση και τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη. Αυτές περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, τη γονιδιακή θεραπεία, την τεχνολογία αγγείωσης, τη θεραπεία με INS, τη θεραπεία με μεκοβαλαμίνη και λιποϊκή θεραπεία, τη θεραπεία με σκουτελαρίνη, τον βελονισμό και τη μοξιβίωση, τη θεραπεία με ανδρογόνα και την αντιοξειδωτική θεραπεία (Zubin He, 2021).

Παχυσαρκία: Η αντιμετώπιση της ανδρικής αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με την παχυσαρκία μπορεί να γίνει με δίαιτα και άσκηση, όπου μόλις επιτευχθεί, η απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα τεστοστερόνης, το SHBG, τη στυτική δυσλειτουργία, την κινητικότητα του σπέρματος, τη μιτοχονδριακή λειτουργία του σπέρματος και το επιγενετικό προφίλ. Επίσης η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας στον παχύσαρκο άνδρα γίνεται και με τη φαρμακοθεραπεία. Οι τυπικές εκδηλώσεις της παχυσαρκίας περιλαμβάνουν χαμηλή τεστοστερόνη, υψηλό E_2 ή συνδυασμό και των δύο. Η κιτρική κλομιφαίνη, ένας εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέα οιστρογόνου, χρησιμοποιείται για την αύξηση της ενδογενούς παραγωγής τεστοστερόνης μέσω αύξησης της LH και της σπερματογένεσης μέσω της αύξησης της FSH. Οι αναστολείς της αρωματάσης, όπως η αναστροζόλη ή η λετροζόλη, χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε E_2 από την αρωματάση, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της βέλτιστης αναλογίας τεστοστερόνης προς $E_2 > 10:1$. Τέλος, η αντιμετώπιση γίνεται και με χειρουργεία γαστρικής παράκαμψης. Σε παχύσαρκους άνδρες που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση, οι επεμβάσεις γαστρικής παράκαμψης και ταινιών αποδεικνύονται εξαιρετικά επιτυχημένες στη θεραπεία της νοσηρής παχυσαρκίας, στη μείωση των συνοδών νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, στη διόρθωση της ορμονικής ισορροπίας και στη βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας (James R Craig, 2017).

Μελλοντικές θεραπείες

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν γίνει μεγάλες ερευνητικές προσπάθειες για την παραγωγή σπερματογένεσης *in vitro* είτε από πρόδρομες ουσίες σπερματοζωαρίων είτε από βλαστοκύτταρα και *in vivo* (Jens Fedder, 2021).

Δύο τομείς έχουν δείξει ιδιαίτερη υπόσχεση για μελλοντική θεραπεία υπογονιμότητας στους άνδρες: γονιδιακή θεραπεία και μεταμόσχευση σπερματογονικών βλαστοκυττάρων (SSCs). Η θεραπεία με σπερματογονικά βλαστοκύτταρα στοχεύει στη χρήση πληθυσμού βλαστοκυττάρων ενηλίκων για την αποκατάσταση της επιτυχούς σπερματογένεσης σε ασθενείς

με δευτερογενή υπογονιμότητα (αδυναμία σύλληψης παρά την έναρξη μιας επιτυχημένης εγκυμοσύνης), η οποία είναι συχνά συνέπεια της θεραπείας για καρκίνο. Τα υγιή SSCs μπορούν να οδηγήσουν σε αναγέννηση σπέρματος. Το 1971, αναγνωρίστηκε η χρησιμότητα των SSC για τη σπερματογένεση αρουραίων και τη διατήρηση της γονιμότητας των αρσενικών. Τα SSCs προέρχονται από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η μεταμόσχευση SSC παρουσιάζεται ως μια νέα και πολλά υποσχόμενη στρατηγική, που βασίζεται στην υπόθεση της σπερματογένεσης και της αυτοανανέωσης των βλαστοκυττάρων. Το 1994, πρώτα ενέθηκαν σπερματογονικά βλαστοκύτταρα από γόνιμα αρσενικά ποντίκια - δότες στα σπερματοζωάρια στείρων ποντικών. Ως αποτέλεσμα, τα ποντίκια - δέκτες παρήγαγαν σπέρμα με ικανότητα γονιμοποίησης και παρήγαγαν φυσιολογικούς απογόνους. Τα SSCs αυτοανανεώνονται και μπορούν να παράγουν πολλά δεσμευμένα προγονικά κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε σπέρμα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Τα SSC στην καλλιέργεια έχουν πολλαπλασιαστεί για περισσότερο από έξι μήνες. Μετά τη μεταμόσχευση τους στον όρχι ενός λήπτη, το σπέρμα μπορεί να ανασυσταθεί και να αποκαταστήσει τη γονιμότητα σε έναν υπογόνιμο λήπτη. Πράγματι, τα βλαστοκύτταρα που απομονώθηκαν από τους όρχεις αρσενικών ποντικών - δότες εγχύθηκαν στα σπερματοζωάρια. Τα σπερματογονικά βλαστοκύτταρα δότη επάγουν σπερματογένεση με φυσιολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά στον όρχι και παράγουν ώριμο σπέρμα (Jing Wang, 2019).

Στον άνθρωπο, τα SSCs είναι υπεύθυνα για τη συνεχή παραγωγή ανδρικού σπέρματος. Τα σπερματογονικά βλαστοκύτταρα βρίσκονται στη βασική μεμβράνη που διατηρεί τους σπερματοφόρους σωληνίσκους της σπερματογένεσης. Η μεταμόσχευση ανθρώπινων SSCs μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την ανδρική υπογονιμότητα. Τα SSC είναι τα μόνα βλαστοκύτταρα που μπορούν να μεταφέρουν γονικές γενετικές πληροφορίες στους απογόνους. Τα νεογονικά SSC χρησιμοποιούνται σε τεχνικές ανασυνδυασμού ιστών για την παραγωγή προστάτη, μήτρας και επιθηλίου δέρματος. Αυτή η τεχνολογία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ανθρώπινης υπογονιμότητας στο πλαίσιο της επίλυσης τεχνικών προβλημάτων (Jing Wang, 2019).

Η γονιδιακή θεραπεία είναι η άλλη πιθανή περιοχή για προχωρημένη μελλοντική μελέτη. Η γονιδιακή θεραπεία προσφέρει τη δυνατότητα διόρθωσης γενετικών ελαττωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των αναπαραγωγικών ανωμαλιών σε άνδρες με υπογονιμότητα. Η ασφάλεια της γονιδιακής θεραπείας για την ανδρική υπογονιμότητα είναι ένα σημαντικό ζήτημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί και ο φορέας που χρησιμοποιείται για τη γονιδιακή θεραπεία είναι υψίστης σημασίας. Ο ιδανικός φορέας θα πρέπει να είναι ανοσολογικά αδρανής, να στοχεύει μόνο κυτταρικούς τύπους με την ανεπάρκεια, να είναι ικανός να παρέχει μεγάλα κομμάτια γενετικού υλικού, να ενσωματώνεται σε μια ακριβή θέση σε ένα χρωμόσωμα ή να

λειτουργεί ως επίσωμα, να έχει μηχανισμό περιορισμού ή ακόμα και καταστροφής της λειτουργίας εάν είναι απαραίτητο, και μολύνουν τόσο διαιρούμενα όσο και μη διαιρούμενα κύτταρα (Lamb, 2008).

Μια σειρά προσεγγίσεων είναι υπό ανάπτυξη για τη γονιδιακή θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων χημικών μεθόδων (λιποσώματα, μικροσωματίδια, νανοσωματίδια, μικροσυγκολλητικά σωματίδια και γέλες και πεπτιδικά συνδέτες), μηχανικές προσεγγίσεις (πιστόλι γονιδίων, έγχυση υγρού πίδακα, νεφελοποιητής και συστοιχίες μικροενίσχυσης), φυσικές τεχνικές (ηλεκτροδιάτρηση, ηχητική διάτρηση, μαγνητομόνωση και ακτινοβολία λέιζερ) και βιολογικές διεργασίες (βακτηριακός φορέας, βακτηριακό φάντασμα και ιοί). Ωστόσο, δεν θα ήταν όλες οι προσεγγίσεις χρήσιμες για την ανδρική υπογονιμότητα, δεδομένου του τρόπου χορήγησης και της φαρμακοκινητικής τους (Lamb, 2008).

Κεφάλαιο 10

Νεότερα δεδομένα

Κατά την πάροδο των ετών έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες, οι οποίες αποδεικνύουν την επίδραση ορισμένων ενδοκρινολογικών διαταραχών στην ανδρική υπογονιμότητα. Παρακάτω θα παρουσιαστούν μερικές από αυτές τις έρευνες για τις εξής ενδοκρινολογικές διαταραχές: σακχαρώδης διαβήτης, υπερπολακτιναιμία, διαταραχές θυρεοειδή αδένου, παχυσαρκία και ήπια γοναδική δυσγένεση. Και οι πέντε από αυτές τις διαταραχές έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην ανδρική γονιμότητα όπως αναλυτικά έχει εξηγηθεί στα προηγούμενα κεφάλαια.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες απειλές για την ανθρώπινη υγεία σε όλο τον κόσμο. Η συχνότητα του ΣΔ αυξάνεται ραγδαία, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών και των νέων σε αναπαραγωγική ηλικία. Ο διαβήτης έχει συσχετιστεί με αναπαραγωγική δυσλειτουργία τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Ο διαβήτης μπορεί να επηρεάσει τις ανδρικές αναπαραγωγικές λειτουργίες σε πολλαπλά επίπεδα ως αποτέλεσμα των επιδράσεων του στον ενδοκρινικό έλεγχο της σπερματογένεσης, της στεροειδογένεσης, της ωρίμανσης του σπέρματος, της εξασθένησης της σύσης του πέους και της εκσπερμάτισης. Αλλάζει τις συμβατικές παραμέτρους σπέρματος, της σπερματογένεσης, της βιοσύνθεσης της τεστοστερόνης, προκαλεί εκφυλιστικές αλλαγές στους όρχεις και την επιδιδυμίδα και εξασθένηση γονιμότητας σε αρσενικούς διαβητικούς. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών τόσο σε διαβητικούς άνδρες όσο και σε πειραματόζωα με διαβήτη έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την επίδραση του ΣΔ

στις αρσενικές αναπαραγωγικές λειτουργίες τα τελευταία χρόνια, αλλά πολλές από αυτές έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Ram Niwas Jangir, 2014).

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε υπογόνιμους άνδρες κυμαίνεται από 0,7% έως 1,4%, ενώ ο επιπολασμός της υπογονιμότητας στους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη, που αξιολογήθηκε σε λίγες μελέτες, κυμαίνεται από 35% έως 51%. Ο αρσενικός σακχαρώδης διαβήτης φαίνεται να έχει αρνητική επίδραση στη γονιμότητα των ζευγαριών, ενώ το να είναι άτεκνοι ή υπογόνιμοι άνδρες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη. Οι διαθέσιμες συγχρονικές μελέτες που διερευνούν τις παραμέτρους του σπέρματος και τις ανδρικές ορμόνες σε άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη είναι ετερογενείς, δείχνουν συχνά ασυμβίβαστα αποτελέσματα και τις περισσότερες φορές δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα για την εξαγωγή βάσιμων συμπερασμάτων. Δύο μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν μια αρνητική επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στη φυσιολογική μορφολογία του σπέρματος και καμία επίδραση στον συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων, με αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με άλλες παραμέτρους του σπέρματος (Francesco Lotti, 2022).

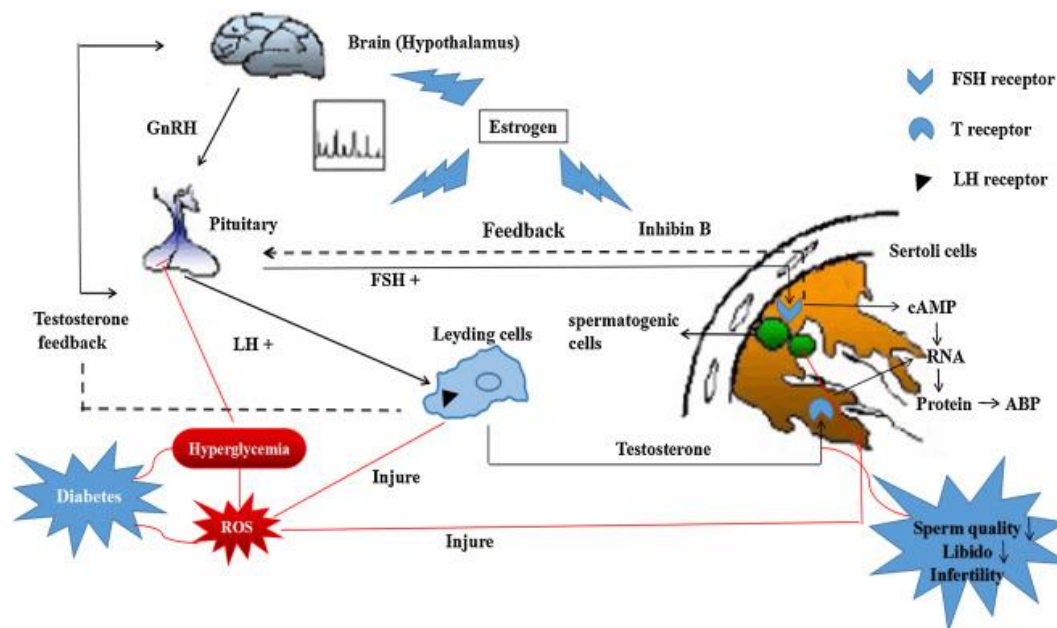
Μέσω της αρνητικής ανάδρασης ρύθμισης του άξονα HPG, η έκθεση στην υπεργλυκαιμία μειώνει την ευαισθησία της υπόφυσης στη διέγερση της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, με αποτέλεσμα την ανώμαλη έκκριση LH και FSH, η οποία επηρεάζει τη φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα. Σε μια από τις μελέτες διαπιστώθηκε ότι η ικανότητα γονιμότητας των ειδικών για τον εγκέφαλο υποδοχέων ινσουλίνης ποντικών με νοκ-άουτ μειώθηκε σημαντικά, η σπερματογένεση υπέστη βλάβη και τα διάμεσα κύτταρα ατροφήθηκαν. Αυτό υποδηλώνει μια σύνδεση μεταξύ της σηματοδότησης ινσουλίνης στον εγκέφαλο και της γονιμότητας. Περαιτέρω δείχνει ότι η ανεπαρκής σηματοδότηση ινσουλίνης στον εγκέφαλο των διαβητικών ασθενών μπορεί να μειώσει την παραγωγή ορμονών όπως η GnRH, η οποία είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των πληθυσμών κυττάρων Leydig για την επιτυχή διέγερση της σπερματογένεσης (Runchun Huang, 2024).

Στους διαβητικούς ασθενείς, η κατανάλωση GLUT αυξάνεται και η έκφραση μειώνεται. Η μεταφορά της γλυκόζης και άλλων μεταβολικών ενδιάμεσων εντός των κυττάρων των όρχεων ελέγχεται σε μεγάλο βαθμό από τον αιματογενή φραγμό που διαμεσολαβείται από την GLUT, επομένως είναι επιρρεπής σε επιρροή σε διαβητικές καταστάσεις. Στην περίπτωση του διαβήτη, ο μεταβολισμός της γλυκόζης του σπέρματος είναι μειωμένος, με αποτέλεσμα τη χαμηλή γονιμότητα και ακόμη και τη στειρότητα (Runchun Huang, 2024).

Πρόσφατα εντοπίστηκαν νέοι νευροπεπτιδικό ρυθμιστές της έκκρισης GnRH, με την κισπεπτίνη να είναι κρίσιμη για τη φυσιολογική παλμικότητα της GnRH. Μελέτη έδειξε ότι η κισπεπτίνη-10 προκάλεσε ταχεία και ισχυρή αύξηση στη συχνότητα των παλμών LH και στην έκκριση LH σε υποτεστοστεροναιμικούς άνδρες με διαβήτη τύπου 2, με σχετιζόμενες αυξήσεις

στην τεστοστερόνη ορού. Μελέτες ανέφεραν ότι τα επίπεδα ορμονών LH, τεστοστερόνης (T), FSH θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Η αποτυχία της υπόφυσης να διατηρήσει ανάλογα επίπεδα αυτών των ενδογενών ορμονών μπορεί να διαταράξει τη σπερματογενετική διαδικασία και τη σεξουαλική λειτουργία και τελικά να οδηγήσει σε στειρότητα (Guang-Jiang Shi, 2017).

Η παραγωγή σπερματοζωαρίων πραγματοποιείται εντός των σπερματοζωαρίων. Ένα χαμηλό επίπεδο τεστοστερόνης ορού με αυξημένα επίπεδα FSH/LH στους άνδρες έχει συσχετιστεί με βλάβη στα σπερματοζωάρια και μειωμένη λίμπιντο. Η δυσλειτουργία των γονάδων της υποθαλαμικής υπόφυσης θεωρείται μέρος της παθοφυσιολογίας. Η συστηματική μεταβολική ανισορροπία σε μακροχρόνια σοβαρή υπεργλυκαιμία επηρεάζει τη λειτουργία του άξονα HPG, διαταράσσει τη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος και επηρεάζει τη στεροειδογόνο ικανότητα των κυττάρων Leydig. Έτσι, τόσο οι κλινικές όσο και οι εργαστηριακές μελέτες δείχνουν ότι ο διαβήτης προκαλεί μείωση των επιπέδων της LH και της FSH στον ορό. Αυτή η αλλαγή είναι υπεύθυνη για τις επιπτώσεις που σχετίζονται με τον διαβήτη στη λίμπιντο και τη σπερματογένεση (Guang-Jiang Shi, 2017).



Εικόνα 9. Σχηματικό διάγραμμα ρύθμισης άξονα υποθαλαμικής υπόφυσης όρχεως σε αναπαραγωγική βλάβη στον σακχαρώδη διαβήτη (Guang-Jiang Shi, 2017).

Υπερπρολακτιναιμία

Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της υπερπρολακτιναιμίας στην ανδρική αναπαραγωγή και σεξουαλική λειτουργία. Παρά τη γνωστή επιζήμια επίδραση της υπερπρολακτιναιμίας στον άξονα HPG, υπάρχουν λίγες μελέτες που διερευνούν την επίδραση

της υπερπρολακτιναιμίας στην ποιότητα του σπέρματος και αυτές που αναφέρονται είναι αντιφατικές (Zeinab Dabbous, 2017).

Τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στον ορό έχουν επιζήμια επίδραση στην ανδρική αναπαραγωγή καθώς αναστέλλουν την παλμική έκκριση GnRH και κατά συνέπεια αναστέλλουν την παλμική απελευθέρωση της FSH, της LH και της τεστοστερόνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αξιοσημείωτες επιδράσεις στη σπερματογένεση που κυμαίνονται από την αλλαγή στην ποιότητα του σπέρματος έως την πλήρη σπερματογενετική διακοπή. Μπορεί να οδηγήσει επίσης σε μειωμένη κινητικότητα και ποιότητα σπέρματος και έχει ως αποτέλεσμα μορφολογικές αλλοιώσεις των όρχεων παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στους προεφηβικούς όρχεις. Οι άνδρες με υπερπρολακτιναιμία παρουσιάζουν πιο συχνά μακροαδένωμα παρά μικροαδένωμα. Ως αποτέλεσμα, ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει δευτεροπαθή υπογοναδισμό ή ανδρική υπογονιμότητα (Michele De Rosa, 2003).

Επιπλέον, η προλακτίνη μπορεί επίσης να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα μέσω μιας άμεσης επίδρασης στη σπερματογένεση. Η υπερπρολακτιναιμία έχει αρνητική επίδραση στην παραγωγή σπέρματος και η ανίχνευση και η αντιμετώπισή της στους άνδρες που αναζητούν γονιμότητα είναι υποχρεωτική. Μελέτες έχουν εντοπίσει υποδοχείς προλακτίνης στα κύτταρα Leydig, στα κύτταρα Sertoli και στα επιθηλιακά κύτταρα των απαγωγών, υποδηλώνοντας έναν πιθανό ρόλο για την προλακτίνη στην προώθηση της στεροειδογένεσης, της σπερματογένεσης και των εκκριτικών λειτουργιών των ανδρικών αναπαραγωγικών οργάνων (Zeinab Dabbous, 2017).

Σε αρκετές έρευνες που διεξήχθησαν μεταξύ γόνιμων και υπογόνιμων ανδρών με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης ορού και υπογόνιμων ανδρών με υπερπρολακτιναιμία διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα της FSH στον ορό των υπερπρολακτιναιμικών ανδρών ήταν σημαντικά υψηλότερα από ό,τι στις άλλες ομάδες, υποδεικνύοντας διαταραχή της σπερματογενετικής διαδικασίας μεταξύ αυτών των ανδρών. Σημαντικά αυξημένα επίπεδα LH ορού ήταν σε υπογόνιμους άνδρες με προλακτίνη ορού πάνω από 1000 U/λίτρο ενώ τα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ των ομάδων που ερευνήθηκαν (S Micić, 2019). Οι αζωοσπερμικοί άνδρες με αυξημένη προλακτίνη ορού είχαν υψηλότερα επίπεδα FSH και LH ορού από ότι οι ολιγοσπερμικοί άνδρες με υπερπρολακτιναιμία (S Segal, 1976).

Επίσης αποτελέσματα μελετών υποδηλώνουν ότι η υπερπρολακτιναιμία, η οποία δεν προκαλεί συμπτώματα, έχει μικρή επίδραση στην εξασθένηση των λειτουργιών του σπέρματος. Ωστόσο, η μέτρηση της προλακτίνης ορού σε υπογόνιμους άνδρες θα μπορούσε να δικαιολογηθεί για την έγκαιρη ανίχνευση αδενωμάτων της υπόφυσης (H Okada, 1996).

Η θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη ή καβεργολίνη (CAB) είναι αποτελεσματική σε άνδρες με προλακτινώματα. Οι ανωμαλίες του σπερματικού υγρού βελτιώνονται με τη θεραπεία CAB και

μπορεί η θεραπεία αυτή να καταστείλει την υπερπρολακτιναιμία (Hasan & Wijesinghe, 2016). Νέα ελπιδοφόρα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με μικρο- ή μακροπρολακτίνωμα δεν παρουσιάζουν υπερπρολακτιναιμία μετά από μακροχρόνια απόσυρση από το CAB. Το εάν αυτό αντιστοιχεί σε οριστική θεραπεία είναι ακόμα άγνωστο, αλλά η απόσυρση της θεραπείας θα πρέπει να επιχειρηθεί σε ασθενείς που επιτυγχάνουν ομαλοποίηση των επιπέδων προλακτίνης και εξαφάνιση της μάζας του όγκου για τη διερεύνηση αυτού του ζητήματος (Michele De Rosa, 2003).

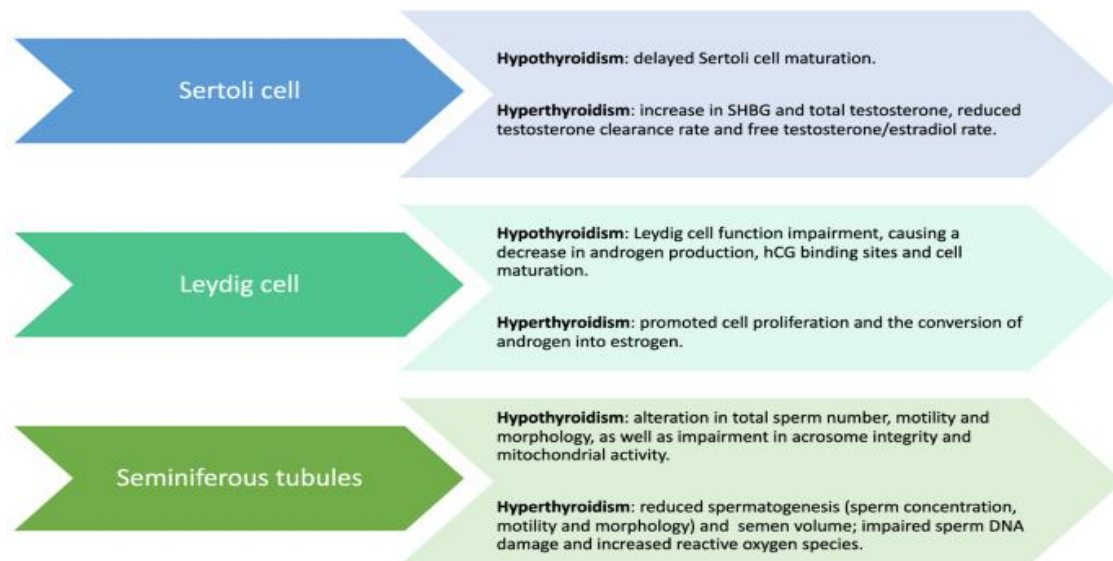
Διαταραχές θυρεοειδή αδένου

Οι όρχεις θεωρούνταν ότι δεν ανταποκρίνονται στη θυρεοειδική ορμόνη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, όπως και στα ζώα, η παρουσία υποδοχέων θυρεοειδικών ορμονών σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων των όρχεων καταδείχθηκε και στους ανθρώπους. Η θυρεοειδική ορμόνη ρυθμίζει μια σειρά από λειτουργίες στον όρχι, όπως ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των μη γεννητικών κυττάρων, η στεροειδογένεση και η κινητικότητα του σπέρματος. Επιπλέον, η θυρεοειδική ορμόνη ρυθμίζει την οξειδοαναγωγική κατάσταση των όρχεων. Κατά συνέπεια, η υπερβολική ή η ανεπάρκεια θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των όρχεων σε διαφορετικά επίπεδα (Sandro La Vignera, 2017).

Η θυρεοτοξίκωση και ο υποθυρεοειδισμός έχουν αξιολογούμενες επιδράσεις στη λειτουργία των όρχεων και πιο εκτενώς στη γονιμότητα. Σχετίζονται με αλλαγές που επηρεάζουν τις ενδοκρινικές, σεξουαλικές ή αναπαραγωγικές λειτουργίες (Sandro La Vignera, 2017).

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν καθυστερημένη ωρίμανση των κυττάρων Sertoli, με ομαλοποίηση όταν αποκαθίσταται ο ευθυρεοειδισμός, μαζί με διαταραχή της λειτουργίας των κυττάρων Leydig, προκαλώντας μείωση στην παραγωγή ανδρογόνων. Κατά συνέπεια, οι συγκεντρώσεις SHBG (R Mazzilli, 2023), ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης και της πρόδρομης προγεστερόνης της μειώνονται. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η τεστοστερόνη του ορού μειώνεται λόγω της μη διαθεσιμότητας της πρόδρομης προγεστερόνης της. Τα επίπεδα προλακτίνης είναι ελαφρώς αλλά σημαντικά αυξημένα (Anand Kumar, 2007). Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να προκαλέσει αλλοίωση στη μορφολογία του σπέρματος. Έχει διαπιστωθεί από μελέτες ότι οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν συχνότερα άτυπο ποσοστό σπέρματος από τους ευθυρεοειδείς ασθενείς. Επιπλέον, έχει βρεθεί μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων τερατοζωοσπερμίας και fT4, με βελτίωση στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων μετά από θεραπεία αντικατάστασης. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να μειώσει τον συνολικό αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, καθώς και να οδηγήσει σε βλάβη στην ακεραιότητα του ακροσωμάτων και

στη μιτοχονδριακή δραστηριότητα , με βελτιωμένη κινητικότητα κατά την ορμονική αντικατάσταση (R Mazzilli, 2023).



Εικόνα 10 Ο ρόλος της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς στα κύτταρα Sertoli, τα κύτταρα Leydig και τα σπερματοζώαρια (R Mazzilli, 2023).

Από την άλλη πλευρά, οι άνδρες με θυρεοτοξίκωση παρουσιάζουν αύξηση της SHBG και της ολικής τεστοστερόνης, με φυσιολογική ελεύθερη τεστοστερόνη, μειωμένο ρυθμό κάθαρσης τεστοστερόνης και ρυθμό ελεύθερης τεστοστερόνης/οιστραδιόλης, λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης ολικής και ελεύθερης οιστραδιόλης. Επιπλέον, ο υπερθυρεοειδισμός προάγει τη μετατροπή του ανδρογόνου σε οιστρογόνο (Krinos M Trokoudes, 2006).

Σύμφωνα με μελέτες σε ζώα, η θυρεοτοξίκωση μπορεί να επηρεάσει τα κύτταρα Leydig, με καθυστερημένη ωρίμανση των κυττάρων και σπερματογενετικές αλλοιώσεις, αλλά προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επιπλέον, η οξεία αύξηση της T3 αυξάνει τους υποδοχείς LH στα κύτταρα Leydig και κατά συνέπεια τη στεροειδογένεση, αν και τα χρόνια υψηλά επίπεδα T3 έχουν αντίθετο αποτέλεσμα. Αντίθετα, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων Sertoli αναστέλλεται στον υπερθυρεοειδισμό, με αρνητικές επιπτώσεις στη σπερματογένεση και τη μείωση του όγκου των όρχεων. Ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται επίσης με τη μείωση της συγκέντρωσης του σπέρματος, την κινητικότητα και την εξασθένηση της μορφολογίας του σπέρματος, καθώς και με τη μείωση του όγκου του σπέρματος. Αυτό που είναι καλά τεκμηριωμένο επί του παρόντος είναι ότι η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού, η αποκατάσταση του φυσιολογικού ή υψηλού φυσιολογικού επιπέδου της T4, βελτιώνει τις παραμέτρους του σπέρματος (R Mazzilli, 2023).

Τα στοιχεία σχετικά με την ανδρική υπογονιμότητα και τις παθήσεις του θυρεοειδούς είναι περιορισμένα. Ωστόσο, υπάρχει μια γνωστή, στενή συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με

ραδιενεργό ιώδιο για την κακοήθεια του θυρεοειδούς και την ποιότητα και τη γονιμότητα του σπέρματος. Για το λόγο αυτό, οι πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν ότι η τράπεζα σπέρματος θα πρέπει να προσφέρεται σε περιπτώσεις που περιλαμβάνουν πολλαπλές δόσεις ραδιενεργού ιωδίου. Είναι επίσης κατανοητό ότι οι ορμόνες του θυρεοειδούς μπορεί να επηρεάσουν την ανδρική γονιμότητα τόσο προγεννητικά όσο και μεταγεννητικά (Valentina Anelli, 2024).

Λόγω του υψηλού επιπολασμού της θυρεοτοξίκωσης και του υποθυρεοειδισμού, ένα σημαντικό μέρος των υπογόνιμων ασθενών μπορεί να φιλοξενεί εμφανή ή υποκλινική νόσο του θυρεοειδούς. Ο εντοπισμός και η διαχείριση της υπογονιμότητας που σχετίζεται με θυρεοτοξίκωση/υποθυρεοειδισμό απαιτεί τη συνεργασία ανδρολόγων, ενδοκρινολόγων, γυναικολόγων και γενικών ιατρών (Sandro La Vignera, 2017).

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία σχετίζεται με σημαντική διαταραχή στο ορμονικό περιβάλλον που μπορεί να επηρεάσει το αναπαραγωγικό σύστημα. Η παχυσαρκία στους άνδρες σχετίζεται με τη στειρότητα σε πολυάριθμες μελέτες (L Hadjkacem Loukil, 2015).

Η τρέχουσα τάση για μείωση των παραμέτρων του σπέρματος είναι παράλληλη με τον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας παγκοσμίως. Η παχυσαρκία συνδέεται με δυσλειτουργία γονιμότητας και στα δύο φύλα. Η παχυσαρκία στους άνδρες μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητά τους λόγω της μειωμένης σπερματογένεσης, των μειωμένων επιπέδων τεστοστερόνης, της στυτικής δυσλειτουργίας και της κακής λίμπιντο, στοχεύοντας πιθανώς τους άξονες HPG και υποθάλαμο-υπόφυση-επινεφρίδια (Katib, 2015).

Η ανδρική παχυσαρκία υποψιάζεται ότι προκαλεί αλλαγές στις παραμέτρους του σπέρματος, ιδιαίτερα στη συγκέντρωση σπέρματος, τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, τον συνολικό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων, τον συνολικό αριθμό προοδευτικά κινητικών σπερματοζωαρίων, τη μορφολογία του σπέρματος και τον κατακερματισμό του DNA. Είναι πιθανό σε κάθε υπέρβαρο άτομο να εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε μία ή περισσότερες από τις αλλαγές στις παραμέτρους του σπέρματος και όχι σε άλλες (Katib, 2015).

Αρκετές μελέτες τεκμηριώνουν ότι ο αυξημένος ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) των ανδρών σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη (SHBG) και της τεστοστερόνης με ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων στο πλάσμα. Η μειωμένη τεστοστερόνη και τα αυξημένα οιστρογόνα έχουν από καιρό συσχετιστεί με υπογονιμότητα και μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων διαταράσσοντας τον βρόχο αρνητικής ανάδρασης του άξονα HPG. Άλλες ορμόνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της λειτουργίας και της σπερματογένεσης των κυττάρων Sertoli, όπως οι αναλογίες FSH/LH, τα

επίπεδα αναστολίνης Β και SHBG έχουν όλες παρατηρηθεί ότι είναι μειωμένες σε άνδρες με αυξημένο ΔΜΣ (Ahmad O. Hammoud M.D., 2008).

Η ανδρική παχυσαρκία σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης. Αυτή η μείωση των επιπέδων ανδρογόνων είναι ανάλογη του βαθμού παχυσαρκίας. Διάφοροι μηχανισμοί ευθύνονται για μειωμένα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και ορίζονται σε μια αναστρέψιμη οδό υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού. Η μειωμένη λειτουργία της υπόφυσης ή ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός σε παχύσαρκους άνδρες είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική. Είναι γνωστό ότι στους παχύσαρκους άνδρες τόσο η οιστρονία όσο και η οιστραδιόλη είναι αυξημένες λόγω της αυξημένης περιφερικής αρωματοποίησης των ανδρογόνων. Τα οιστρογόνα έχουν αρνητική επίδραση στον υποθάλαμο μεταβάλλοντας τους παλμούς της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, με αποτέλεσμα την καταστολή των εκκρίσεων της γοναδοτροπίνης FSH και LH (Tina Kold Jensen M.D., 2004).

Τα αυξημένα οιστρογόνα στους παχύσαρκους άνδρες μπορεί, εν μέρει, να οφείλονται στην αυξημένη μάζα του λευκού λιπώδους ιστού. Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για τη δραστηριότητα της αρωματάσης και τις ορμόνες που προέρχονται από το λίπος και τις αδιποκίνες, οι οποίες είναι αυξημένες στους παχύσαρκους άνδρες. Προτείνεται ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων σε παχύσαρκους άνδρες μπορεί να προκύψουν από αυξημένη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα από τον λευκό λιπώδη ιστό. Αυτό συμβάλλει στα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων στο πλάσμα. Μαζί με την αρωματοποίηση, η έκφραση των γονιδίων των υποδοχέων οιστρογόνων έχει εικαστεί ότι παίζει ρόλο σε παχύσαρκα άτομα. Μια άλλη βασική ορμόνη που παράγεται από τον λευκό λιπώδη ιστό είναι η λεπτίνη, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης και της δαπάνης ενέργειας (Katib, 2015).

Αρκετές μελέτες υποδηλώνουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης, της παχυσαρκίας και της στειρότητας σε σχέση με τον άξονα HPG, τη ρύθμιση των ανδρογόνων και την παραγωγή σπέρματος, αλλά η άμεση μηχανιστική συσχέτιση μεταξύ αυτών είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητη. Η λεπτίνη παίζει βασικό ρόλο σε πολλές μεταβολικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της αναπαραγωγής. Υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης έχουν βρεθεί σε υπογόνιμους άνδρες με διαταραχές που επηρεάζουν το παρέγχυμα των όρχεων, συμπεριλαμβανομένης της μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας, της ολιγοζωοσπερμίας και της ολιγο-ασθενο-τερατοζωοσπερμίας. Επιπλέον, τα επίπεδα λεπτίνης ορού έχουν αρνητικές συσχετίσεις με τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού και τις παραμέτρους του σπέρματος και θετικές συσχετίσεις με την ορμόνη διέγερσης του ωοθυλακίου και τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης και τη μη φυσιολογική μορφολογία του σπέρματος. Η υπερβολική παραγωγή λεπτίνης μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη ανεπάρκειας ανδρογόνων και μειωμένης αναπαραγωγικής λειτουργίας σε παχύσαρκους άνδρες (Kajal Khodamoradi, 2020).

Οι αυξημένες φλεγμονώδεις κυτοκίνες που προκαλούνται από την παχυσαρκία και το οξειδωτικό στρες μπορεί να επηρεάσουν τις αναπαραγωγικές λειτουργίες των ανδρών, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών της σπερματογένεσης, της μειωμένης ισχύος ανδρικής γονιμότητας και των ορμονών που εμπλέκονται στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γοναδική οδός (Hamed Heydari, 2021).

Ήπια γοναδική δυσγένεση (Σύνδρομο Klinefelter, Τρισωμία 21)

Το σύνδρομο Klinefelter(KS) είναι η πιο συχνή γενετική διαταραχή στην οποία υπάρχει τουλάχιστον ένα επιπλέον χρωμόσωμα X. Τα αρσενικά έχουν κανονικά ένα χρωμόσωμα X και ένα χρωμόσωμα Y (XY). Αλλά τα αρσενικά που έχουν σύνδρομο Klinefelter έχουν ένα επιπλέον χρωμόσωμα X (XXY), δίνοντάς τους συνολικά 47 αντί για τα κανονικά 46 χρωμοσώματα. Οι ανωμαλίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων συνδέονται συχνότερα με την ανδρική υπογονιμότητα. Ο επιπολασμός των XXY έχει αυξηθεί από 1,09 σε 1,72 ανά 1.000 γεννήσεις ανδρών (V Ramakrishnan, 2014). Το κλασικό σύνδρομο Klinefelter χαρακτηρίζεται από γυναικομαστία, μικρούς, συμπαγείς όρχεις με υαλίωση των σπερματοφόρων σωληναρίων, υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό και αζωοσπερμία, αν και αυτά τα χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι είναι μεταβλητά. Ακόμα μπορεί σε ένα ποσοστό των ασθενών ο προστάτης να είναι ατροφικός με χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και αυξημένες γοναδοτροπίνες (Hiroshi Okada, 1999).

Στον όρχι, παρατηρείται μαζική μείωση του αριθμού των βλαστικών κυττάρων και αυτό μπορεί να ξεκινήσει νωρίς στην παιδική ηλικία. Είναι δυνατή η συλλογή σπερματοζωαρίων χάρη στην εξαγωγή σπερματοζωαρίων (TESE), αλλά οι πιθανότητες εύρεσης σπερματοζωαρίων μειώνονται με την ηλικία. Η συλλογή σπέρματος ή TESE θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Η ελάχιστη ηλικία για την πρόταση διατήρησης της γονιμότητας παραμένει αμφιλεγόμενη και δεν υπάρχει τρέχουσα σύσταση για τη διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρούς άνδρες με KS (Anna Ly, 2021).

Το σύνδρομο 47, XXY είναι σχετικά ασυνήθιστο και μπορεί να παραληφθεί κλινικά λόγω των ποικίλων κλινικών του παρουσιάσεων. Η ακριβής διάγνωση αυτού του καρυότυπου παρέχει πολύτιμη βοήθεια στη συμβουλευτική και έγκαιρη αντιμετώπιση των ασθενών που αναλαμβάνουν την αξιολόγηση της γονιμότητας (V Ramakrishnan, 2014).

Το σύνδρομο Down, το πιο κοινό γενετικό ελάττωμα που προκαλεί είναι η νοητική υστέρηση, που χαρακτηρίζεται από έναν συγκεκριμένο φαινότυπο που περιλαμβάνει υπογονιμότητα ή στειρότητα και υπογοναδισμό στους άνδρες (C Zühlke, 1994).

Σε άνδρες ασθενείς με σύνδρομο Down παρατηρείται μειωμένη σπερματογένεση και ανικανότητα για αναπαραγωγή που μπορεί να σχετίζεται με την αδυναμία τους να παράγουν

επαρκείς γαμέτες. Σε ορισμένους ασθενείς υπάρχουν ιστοπαθολογικές ενδείξεις μειωμένης σπερματογένεσης με ολιγοσπερμία και μειωμένο μέγεθος των όρχεων, ενώ σε άλλους παρατηρείται σεξουαλική ανικανότητα (Mandakini Pradhan D.M., 2006). Τα επίπεδα FSH και LH είναι αυξημένα στις περισσότερες αναφορές. Υπάρχουν επίσης αναφορές φυσιολογικής εφηβικής ανάπτυξης με φυσιολογικό μήκος πέους, όγκο όρχεων, επίπεδα T, LH ορού και FSH ορού σε πολλούς ασθενείς (W A Campbell, 1982).

Συμπεράσματα

Η ανδρική υπογονιμότητα πλησιάζει σε ανησυχητικό επιπολασμό παγκοσμίως με το 40 - 50% της υπογονιμότητας των ζευγαριών να οφείλεται στους υπογόνιμους άνδρες, των οποίων το ποσοστό να κυμαίνεται από 2,5 - 12% ανάλογα με το πληθυσμό που μελετήθηκε (Pallav Sengupta, 2021). Είναι μια συχνά παρατηρούμενη ιατρική κατάσταση που σχετίζεται με τη λειτουργία εξαιρετικά πολύπλοκων οργάνων όπως η υπόφυση και οι γονάδες. Οι ενδοκρινικές ρυθμίσεις των ανδρικών αναπαραγωγικών λειτουργιών ακολουθούν περίπλοκους μηχανισμούς. Η ορμονική αξιολόγηση είναι ένα ζωτικό συστατικό της αξιολόγησης της ανδρικής γονιμότητας καθώς οι ενδοκρινικές διαταραχές είναι αξιοσημείωτα αναστρέψιμες αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας. Οι ακριβείς ορμονικοί κανονισμοί αποτελούν προϋποθέσεις για τη διατήρηση των φυσιολογικών παραμέτρων ανδρικής γονιμότητας. Το βασικό αναπαραγωγικό συμβάν του αρσενικού, η σπερματογένεση, συνεπάγεται επαρκή συγκέντρωση τεστοστερόνης, η οποία παράγεται μέσω της στεροειδογένεσης στα κύτταρα Leydig. Τα φυσιολογικά επίπεδα και των δύο γοναδοτροπινών απαιτούνται για την επίτευξη φυσιολογικών λειτουργιών των όρχεων. Η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης που προέρχεται από τον υποθάλαμο θεωρείται ο υπέρτατος επαγωγέας των γοναδοτροπινών και ως εκ τούτου των επακόλουθων ενδοκρινικών αναπαραγωγικών συμβάντων (Pallav Sengupta, 2021).

Ο κύριος ενδοκρινικός άξονας στη ρύθμιση της ανδρικής αναπαραγωγής, ο άξονας HPG, υπόκειται σε θετικές και αρνητικές ρυθμίσεις ανατροφοδότησης από ορμόνες των όρχεων καθώς και σε ρύθμιση μέσω διαφόρων άλλων ενδοκρινικών αξόνων και πολλών άλλων αναπαραγωγικών και μη αναπαραγωγικών ορμονών. Ποσοτικά ή ποιοτικά ελαττώματα οποιασδήποτε από αυτές τις ορμονικές διαφωνίες ή τους υποδοχείς τους θα οδηγούσαν σε ένα φάσμα ενδοκρινοπαθειών, όπως υπεργοναδοτροπικούς και υπογοναδοτροπικούς υπογοναδισμούς, περίσσεια ανδρογόνων/οιστρογόνων και υπερπρολακτιναιμία, προκαλώντας ανδρική υπογονιμότητα ή στειρότητα. Η ακριβής κατανόηση της ανδρικής υπογονιμότητας που προκαλείται από ενδοκρινικές διαταραχές μπορεί να ανοίξει δρόμους για έρευνα απελευθερώνοντας τα πιθανά διαγνωστικά εργαλεία, προσφέροντας αποτελεσματικό

πρωτόκολλο διαχείρισης και θεραπείας για την αντιμετώπιση αυτής της πολύμορφης και ευαίσθητης παθολογικής κατάστασης (Pallav Sengurta, 2021).

Η διάγνωση και η σωστή διαχείριση των υπογόνιμων ανδρών αποτελεί πρόκληση για τη σύγχρονη ιατρική, δεδομένων των υψηλών προσδοκιών και απαιτήσεων των σημερινών ασθενών, κυρίως λόγω των οικονομικών και συναισθηματικών εξόδων που προκαλεί αυτό το «θέμα σχέσεων». Σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπείες που στοχεύουν στη βελτίωση της λειτουργίας αυτού του περίπλοκου ορμονικού άξονα, αντί να θεραπεύουν το υποκείμενο πρόβλημά τους. Επιδιώκοντας έτσι τη βελτιστοποίηση της παραγωγής γαμετών με καλύτερες συνθήκες και τη βελτίωση των ποσοστών γονιμοποίησης χωρίς να απαιτούνται υποβοηθούμενες διαδικασίες (C A Zambrano Serrano, 2019).

Η βασική και κλινική έρευνα που επιδιώκει να διευκρινίσει τα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας θα πρέπει να εντατικοποιηθεί για να αυξηθούν οι δυνατότητες βελτίωσης της ποιότητας του σπέρματος και συνεπώς του δυναμικού γονιμότητας των ανδρών. Η επίλυση των πολλών προκλήσεων στην ανδρική υπογονιμότητα και η συμβολή σε μια ευημερούσα ανάπτυξη μπορεί να επιτευχθεί καλύτερα μέσω διεπιστημονικής συνεργασίας, καθώς η ανδρολογία εξαπλώνεται σε πολλούς τομείς εξειδίκευσης. Η εστίαση θα πρέπει να είναι τόσο στην πρόληψη της υπογονιμότητας όσο και στη βελτίωση της βοήθειας των υπογόνιμων ανδρών (Jens Fedder, 2021).

Αναφορές

- A G Smals, P. W. K. T. J. B., 1997. Plasma testosterone profiles in Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.
- Aditi Sharma, S. M. W. S. D. C. N. J., 2021. Male infertility due to testicular disorders. *JCEM*, February, pp. 442-459.
- Aditi Sharma, S. M. W. S. D. C. N. J., 2021. Male infertility due to testicular disorders. *JCEM*, February, pp. 442-459.
- Ahmad O Hammoud, A. W. M. L. O. R. M. G. C. M. P. D. T. C., 2012. Obesity and male infertility: a practical approach. *Seminars in reproductive medicine*, pp. 486-495.
- Ahmad O Hammoud M.D., M. G. M. , C. M. P. M. , A. W. M. M. D. T. C. P., 2008. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and Sterility*, pp. 897-904.
- Alessandra Ferramosca, V. Z., 2022. Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. *International journal of molecular sciences*.
- Amjad Alwaal M.D., M. , N. B. M. M. , F. L. M., 2015. Normal male sexual function: emphasis on orgasm and ejaculation. *Fertility and Sterility*, pp. 1051-1060.
- Amr El Meliegy, A. M. , A. A. E. S., 2018. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. *Arab Journal of Urology*, pp. 140-147.
- Anand Kumar, P. K. C. B. P. M., 2007. Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men. *International journal of andrology*, pp. 14-20.
- Andrej Starc, 1. M. T. , D. P. J. , C. R. , T. J., 2019. INFERTILITY AND SEXUAL DYSFUNCTIONS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *Acta clinica Croatica*, pp. 508-515.
- Anna Capozzi, G. S. A. P. S. L., 2015. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, pp. 506-510.
- Anna Ly, N. S. , F. B. , I. B. , A. B. , R. H. H. , L. E. K. , M. P. , R. L. , C. D., 2021. Fertility preservation in young men with Klinefelter syndrome: A systematic review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*.
- B Zorn, J. A. V. V. M. K. H. M.-V., 2008. Psychological factors in male partners of infertile couples: relationship with semen quality and early miscarriage. *International journal of andrology*, pp. 557-564.
- Belker, A., 1981. The varicocele and male infertility. *The Urologic clinics of North America*, pp. 41-51.
- Bendarska-Czerwińska, , A. και συν., 2023. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update. *Frontiers in endocrinology*.
- Bheena Vyshali Karunyam, A. K. A. K. , I. N. M. , A. U. 3. W. M. Y. M. , A. M. F. , M. A. A. , J. K., 2023. Infertility and cortisol: a systematic review. *Frontiers in endocrinology*.
- C A Zambrano Serrano, A. C. O., 2019. Diagnosis and hormonal treatment of male infertility. *Actas urologicas espanolas*, pp. 321-327.
- C Dodé, J.-P. H., 2010. Clinical genetics of Kallmann syndrome. *Annales d'endocrinologie*, pp. 149-157.

- C Gnoth, E. G. P. F.-H. K. F. J. T. G. F., 2005. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human reproduction*, pp. 1144-1147.
- C Stan, M. P. M. B. A. C., 1990. Diagnostic and prognostic evaluations of sterility and the Sierre Hospital. 389 cases. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, pp. 1321-1327.
- C Zühlke, U. T. I. B. A. R. C. S., 1994. Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations. *Clinical genetics*, pp. 324-326.
- Calogero, A. E., Cannarella, R. & Agarwal, A., 2023. The Renaissance of Male Infertility Management in the Golden Age of Andrology. *World J Mens Health*, January, pp. 237-254.
- Cathy, O. N., 2017. *Weapons of Math Destruction: How Big Data Increases Inequality and Threatens Democracy*. Chicago: Crown Random House.
- Charlotte Rougier, S. H. , P. P.-F. , N. L. , F. P. , P. F., 2019. Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency in two infertile men without FSH β gene mutation: Case report and literature review. *Annales d'endocrinologie*, pp. 234-239.
- Christopher L R Barratt, L. B. , C. J. D. J. , D. J. L. , F. O. M. , R. M. , R. D. O. , S. v. d. P. , B. S. J. , M. S. , R. S. , H. T., 2017. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Human reproduction update*.
- Clara Helene Glazer, J. P. B. , M. L. E. , A. G. , K. K. H. , S. R. , D. V. , A. P. , L. S. , E. V. B., 2017. Male Infertility and Risk of Nonmalignant Chronic Diseases: A Systematic Review of the Epidemiological Evidence. *Seminars in reproductive medicine*, pp. 282-290.
- Coppola, A., 1997. Endocrine diseases and male infertility. *Minerva medica*, September, pp. 355-363.
- Dama Madhukar, S. R., 2009. Hormonal treatment of male infertility: promises and pitfalls. *Journal of andrology*, pp. 95-112.
- Daniel Foran, R. C. , C. N. J. , S. M. , T. T., 2023. The use of hormone stimulation in male infertility. *Current opinion in pharmacology*.
- Deepika C Parameswarappa, A. V. D. , P. S. T. , B. T. , P. K. M. , S. K. P. , M. B. D. , K. A. , S. J., 2022. Retinitis pigmentosa in Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome in India: Electronic medical records driven big data analytics: Report II. *Indian journal of ophthalmology*, pp. 2533-2538.
- Desjardins, C., 1978. Endocrine regulation of reproductive development and function in the male. *Journal of animal science*, pp. 56-79.
- Devini Ameratunga, A. G. , A. A., 2023. Obesity and male infertility. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*.
- E Carlsen, A. G. N. K. N. E. S., 1992. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*.
- Eliasson, R., 2010. Semen analysis with regard to sperm number, sperm morphology and functional aspects. *Asian journal of andrology*, pp. 26-32.
- Filipe Tenorio Lira Neto, P. V. B. , B. B. N. , P. S. L. , M. G., 2016. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in cell & developmental biology*, pp. 10-26.
- Fraietta, R., Zylberstejn, D. S. & Esteves, S. C., 2013. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, February, pp. 81-88.

- Francesco Lotti, M. M., 2023. Effects of diabetes mellitus on sperm quality and fertility outcomes: Clinical evidence. *Clinical evidence. Andrology*, pp. 399-416.
- G Forti, C. K., 1998. Evaluation and treatment of the infertile couple. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, pp. 4177-4188.
- G Mintziori, M. K. ,. L. D. ,. D. G. G., 2016. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *Journal of endocrinological investigation*, pp. 849-853.
- G R Dohle, M. S. R. F. A. W., 2003. Androgens and male fertility. *World journal of urology*, pp. 341-345.
- Gaetano Gulino, M. S. M. A. M. R. E. S. F. P. P. F. B., 2014. Male infertility: non-surgical therapy. *Urologia*, pp. 148-153.
- Georgios E Papadakis, B. d. K. ,. A. D. ,. S. S. ,. S. T. ,. O. V.-P. ,. C. R. ,. P. K. ,. P. C. ,. L. M. ,. N. P. ,. J. Y., 2023. Impact of Cushing's syndrome on the gonadotrope axis and testicular functions in men. *Human reproduction*, pp. 2350-2361.
- Gerasimos E Krassas, N. P., 2004. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Clinical endocrinology & metabolism*, pp. 183-195.
- Giovanna Mantovani, S. B. P. B.-P. R. R. G. B. L. P., 2003. Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency in a young man with normal virilization who did not have mutations in the FSHbeta gene. *Fertility and sterility*, pp. 434-436.
- Guang-Jiang Shi, Z.-M. L. ,. J. Z. ,. J. C. ,. X.-X. H. ,. J. W. ,. G.-Y. L. ,. Q. C. ,. Y.-X. L. ,. J.-Q. Y., 2017. Diabetes associated with male reproductive system damages: Onset of presentation, pathophysiological mechanisms and drug intervention. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, pp. 562-574.
- Guanglun, M. M., Yang, H. & Yan, W., 2017. Building resilience of students with disabilities in China: The role of inclusive education teachers. *Teacher and Teaching Education*, October, pp. 125-134.
- H Okada, T. I. H. F. T. S. N. T. M. K. K. M. K. O. M. F. S. A. S. K. J. I., 1996. Hyperprolactinaemia among infertile patients and its effect on sperm functions. *Andrologia*, pp. 197-202.
- Hamed Heydari, R. G. ,. S. G. ,. R. K., 2021. The Mechanisms Involved in Obesity-Induced Male Infertility. *Current diabetes reviews*, pp. 259-267.
- Hasan, R. & Wijesinghe, J., 2016. Implications of prolactin abnormalities on the male reproductive tract and male factor infertility. *Journal of Medical and Dental Science Research*, pp. 32-33.
- Hiroshi Okada, H. F. N. T. M. K. Y. O. M. F. M. H. O. M. K. G. S. A. S. K., 1999. Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic. *Human Reproduction*, pp. 946-952.
- IH Hirsch, L. L., 1987. Medical treatment of male infertility. *he Urologic clinics of North America*, pp. 307-322.
- Ilgin, S., 2020. The adverse effects of psychotropic drugs as an endocrine disrupting chemicals on the hypothalamic-pituitary regulation in male. *Life sciences*, p. 253.
- J C Achermann, J. L. J., 1999. Fertility and infertility: genetic contributions from the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Molecular endocrinology* , pp. 812-818.
- J Vague, J. S., 1982. Hypogonadism with spermatogenesis (fertile eunuch syndrome). *La semaine des hopitaux : organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*, pp. 767-774.

- James R Craig, T. G. J. , D. T. C. , J. M. H., 2017. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility and sterility*, pp. 848-859.
- Jarow, J. P., 2003. Endocrine causes of male infertility. *The Urologic clinics of North America*, pp. 83-90.
- Jens Fedder, E. C. N. J. C. F. S. J., 2021. Treatment of male infertility. *Ugeskrift for laeger*, p. 182.
- Jillian Wong Millsop, M. M. H. M. J. E. J. E. M., 2013. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatologic therapy*, pp. 337-346.
- Jing Wang, C. L. , M. F. , G. T. , Q. Z. , X.-K. L. , H. Y., 2019. Stem Cells as a Resource for Treatment of Infertility-related Diseases. *Current molecular medicine*, pp. 539-546.
- Kajal Khodamoradi, M. P. , Z. K. , M. K. , M. M. , H. A., 2020. The role of leptin and obesity on male infertility. *Current opinion in urology*, pp. 334-339.
- Kanyada Koysombat, W. S. D. , A. A., 2023. Assessing hypothalamic pituitary gonadal function in reproductive disorders. *Clinical science*, pp. 863-879.
- Kathleen Hwang, R. C. W. , L. I. L., 2011. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility. *Nature reviews. Urology*, pp. 86-94.
- Kathrin Hannah Popp, A. P. A.-K. G. K. S., 2023. Pituitary insufficiency: basics in diagnosis and therapy. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, pp. 386-394.
- Katib, A., 2015. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Central European journal of urology*, pp. 79-85.
- Keith A Frey, K. S. P., 2004. Initial evaluation and management of infertility by the primary care physician. *Mayo Clinic proceedings*, pp. 1439-1443.
- Kelly S Payne, D. J. M. , J. M. H. , A. W. P., 2019. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *The Journal of urology*, pp. 674-681.
- Kevin Y Chu, P. P. , R. R., 2019. Consideration of gender differences in infertility evaluation. *Current opinion in urology*, pp. 267-271.
- Krausz, C., 2011. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, pp. 271-285.
- Kretser, D. d., 1979. Endocrinology of male infertility. *British medical bulletin*, pp. 187-192.
- Krinos M Trokoudes, N. S. M. K. P., 2006. Infertility and thyroid disorders. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, pp. 446-451.
- L Hadjkacem Loukil, H. H. A. B. H. A., 2015. Relation between male obesity and male infertility in a Tunisian population. *Andrologia*, pp. 282-285.
- Lamb, D. J., 2008. Would gene therapy for the treatment of male infertility be safe?. *Urology*, pp. 594-595.
- Leisegang, K., Sengupta, P., Agarwal, A. & Henkel, R., 2021. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*.
- Luciano, A. A., 1999. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *The Journal of reproductive medicine*, pp. 1085-1090.
- Mandakini Pradhan D.M., A. D. M. F. K. M. S. A. P., 2006. Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertility and Sterility*.

- Marcia C Inhorn, P. P., 2015. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*, pp. 411-426.
- Marcio Concepción-Zavaleta, J. L. P. I. , A. R.-Y. , J. C.-A. , L. C.-U. , P. J. R. , C. A. W., 2022. Assessment of hormonal status in male infertility. An update. *Diabetes & metabolic syndrome*.
- Marian Szamatowicz, J. S., 2020. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in medical sciences*, pp. 93-96.
- McClure, R. D., 1987. Endocrine investigation and therapy. *The Urologic clinics of North America*, pp. 471-488.
- McLachlan, R. I., 2000. The endocrine control of spermatogenesis. *Bailliere's best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, September, pp. 345-362.
- Mélie Vander Borgh, C. W., 2018. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, pp. 2-10.
- Mélie Vander Borgh, C. W., 2018. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, pp. 2-10.
- Michele De Rosa, S. Z. A. D. S. N. M. M. G. B. B. G. L. A. C., 2003. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*, pp. 75-82.
- Mikkel Fode, S. K.-J. N. L. B. D. A. O. C. M. L. J. S., 2012. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian journal of andrology*, pp. 61-68.
- Morrissey, J., 2018. *The New York Times*. [Ηλεκτρονικό] Available at: <https://www.nytimes.com/2018/08/02/education/learning/writing-college-application-essay.html?rref=collection%2Fsectioncollection%2Feducation&action=click&contentCollection=education®ion=rank&module=package&version=highlights&contentPlace ment=2&pgtype=s>
- Neal Patel, J. A. K., 2016. Thyroid Dysfunction and Male Reproductive Physiology. *Physiology. Seminars in reproductive medicine*, pp. 356-360.
- Neto, F. T. L. και συν., 2019. Gods associated with male fertility and virility. *Andrology*, pp. 267-272.
- Nida Andlib, M. S. , R. K. , S. C. T., 2023. Abnormalities in sex hormones and sexual dysfunction in males with diabetes mellitus: A mechanistic insight. *Acta histochemica*, p. 125.
- O Levalle, L. B. N. P. G. A. L. F. A. C. A. G., 1984. Restoration and maintenance of spermatogenesis by HCG therapy in patients with hypothalamo-hypophyseal damage. *Andrologia*, pp. 208-209.
- Owuraku A. Titi-Lartey, Y. S. K., 2023. Embryology, Testicle. *In StatPearls*.
- P Beck-Peccoz, R. R. L. P., 2000. Mutations of LH and FSH receptors. *Journal of endocrinological investigation*, pp. 566-572.
- P J Turek, R. H. W. J. H. G. 3. L. I. L., 1995. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *The Journal of urology*, pp. 1628-1630.
- Pallav Sengupta, S. D. , I. R. K. , S. V. C., 2021. Endocrinopathies and Male Infertility. *Life (Basel, Switzerland)*.

- Pedro Ación, M. A., 2020. Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. *Journal of clinical medicine*.
- PG Crosignani, B. R., 2000. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *The ESHRE Capri Workshop Group. Human reproduction*, pp. 723-732.
- Pierre Clement, F. G., 2015. Chapter 3 - Anatomy and physiology of genital organs – men. *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 19-37.
- Purnima Gurung, E. Y. , I. J., 2023. Physiology, Male Reproductive System. *StatPearls* .
- Qing Sang, P. F. R. , L. W., 2023. Understanding the genetics of human infertility. *Science (New York, N.Y.)*, pp. 158-163.
- R A Rey, R. P. G. S. G. T. P. P. K. S. A. N. P. J. S. U. I. B. S. M. C., 2013. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology*, pp. 3-16.
- R Mazzilli, S. M. , A. M. D. T. , G. F. , V. Z. , D. C. 4. L. R. , F. M. U. , M. W. , A. F. , S. L. V. , G. D., 2023. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *Journal of endocrinological investigation*, pp. 15-26.
- Rabijewski, M., 2016. The treatment of hypogonadism and maintenance of fertility in men. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, pp. 198-201.
- Ram Niwas Jangir, G. C. J., 2014. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Current diabetes reviews*, pp. 147-157.
- Robert M Coward, S. R. J. R. K. R. P. S. A. W. P. L. I. L., 2013. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *The Journal of urology*, pp. 2200-2205.
- Runchun Huang, J. C. , B. G. , C. J. , W. S., 2024. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Molecular medicine* .
- S Mičić, R. D. V. I. O. G., 2019. Hormone Profile in Hyperprolactinemic Infertile Men. *Archives of andrology*, pp. 123-128.
- S Segal, W. Z. P. M. B.-D., 1976. Hyperprolactinemic male infertility. *Fertility and sterility*, pp. 1425-1427.
- Samuel J Ohlander, M. C. L. , L. I. L., 2016. Testosterone and Male Infertility. *The Urologic clinics of North America*, pp. 192-202.
- Sana Sultan, A. G. P. , S. E.-H. , B. W. , B. M. L. , R. P. V. , C. W. I. R. , F. R. , S. J. B. A. , G. K. D., 2020. Male Obesity Associated Gonadal Dysfunction and the Role of Bariatric Surgery. *Frontiers in endocrinology*, p. 11.
- Sandro La Vignera, R. C. E. V. R. D. A. E. C., 2011. Diabetes mellitus and sperm parameters. *Diabetes mellitus and sperm parameters. Journal of andrology*, pp. 145-153.
- Sandro La Vignera, R. V., 2018. Thyroid dysfunction and semen quality. *International journal of immunopathology and pharmacology*.
- Sandro La Vignera, R. V. , R. A. C. , L. M. M. , S. P. , S. B. , A. E. C., 2017. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine*, pp. 397-407.
- Selvihan Beysel, M. Ç. , M. K. , S. K. , M. Ö. , E. Ç., 2020. Clinical evaluation of pituitary insufficiency in adult population. *Turkish journal of medical sciences*, pp. 917-921.
- Shannon Whirledge, J. A. C., 2010. Glucocorticoids, Stress, and Fertility. *Minerva Endocrinol.*
- Shannon Whirledge, J. A. C., 2017. Glucocorticoids and Reproduction: Traffic Control on the Road to Reproduction. *rends in endocrinology and metabolism: TEM*.

- Sharma, A., Minhas, S., Dhillo, W. S. & Jayasena, C. N., 2020. Male infertility due to testicular disorders. *JCEM*, 9 December, pp. 442-459.
- Sharma, A., Minhas, S., Dhillo, W. S. & Jayasena, C. N., 2021. Male infertility due to testicular disorders. *JCEM*, February, pp. 442-459.
- Sharma, R. S., Saxena, R. & Singh, R., 2018. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res*, December, pp. 10-14.
- Shlomo Melmed, F. F. C. A. R. H. D. L. K. V. M. M. J. A. S. J. A. H. W. & Society, E., 2011. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, pp. 273-288.
- Singh Rajender, M. G. M. L. W. A. A., 2011. Thyroid, spermatogenesis, and male infertility. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, pp. 843-855.
- Sokol, R. Z., 2009. Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Seminars in reproductive medicine*, March, pp. 149-158.
- Suzanne B Cassidy, S. S. ., T. A. M. ., D. J. D., 2012. Prader-Willi syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, pp. 10-26.
- Tammy J Lindsay, K. R. V., 2015. Evaluation and treatment of infertility. *American family physician*, pp. 308-314.
- Thomas JG Chambers, R. A. R., 2015. The impact of obesity on male fertility. *Hormones*, pp. 563-568.
- Tina Kold Jensen M.D., P. ., A.-M. A. P. ., N. J. M. P. ., A.-G. A. M. P. ., E. C. M. ., J. H. P. P. ., N. E. S. M., 2004. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertility and Sterility*.
- V Ramakrishnan, S. G. K. ., R. P., 2014. Klinefelter syndrome and its association with male infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, pp. 77-79.
- Valentina Anelli, E. G. ., I. P. ., A. D. ., M. R. ., C. C., 2024. Thyroid impairment and male fertility: a narrative review of literature. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*.
- W A Campbell, J. L. I. M. W. H. P., 1982. Serum gonadotrophins in Down's syndrome. *Journal of medical genetics*, pp. 98-99.
- Y Sugino, T. U. K. O. K. N. T. T. H. O. H. H. O. O. A. S. H. N., 2006. Genotyping of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency presenting as male infertility: case report and literature review. *Journal of assisted reproduction and genetics*, pp. 377-380.
- Yue Liu, Z. D., 2017. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction* , pp. 123-131.
- Zeinab Dabbous, S. L. A., 2017. Hyperprolactinaemia in male infertility: Clinical case scenarios. *Arab journal of urology*, pp. 44-52.
- Zubin He, G. Y. ., Q. Q. L. ., Q. Z. ., J. D., 2021. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In vivo* , pp. 2503-2511.

Πηγές εικόνων

Εικόνα 1. <https://www.endocrine.gr/o-αναπαραγωγικος-αξονας/>

Εικόνα 2. [Hormonal regulation of spermatogenesis \(invitra.com\)](https://www.invitra.com)

Εικόνα 3. E Carlsen, A. G. N. K. N. E. S., 1992. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609>.

Εικόνα 4. Christopher L R Barratt, L. B., C. J. D. J., D. J. L., F. O. M., R. M., R. D. O., S. v. d. P., B. S. J., M. S., R. S., H. T., 2017. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance - challenges and future research opportunities. *Human reproduction update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx021>.

Εικόνα 5. <https://www.endocrine.gr/orxeis/>

Εικόνα 6. Singh Rajender, M. G. M. L. W. A. A., 2011. Thyroid, spermatogenesis, and male infertility. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, pp. 843 - 855. <https://doi.org/10.2741/e292>.

Εικόνα 7. Nida Andlib, M. S., R. K., S. C. T., 2023. Abnormalities in sex hormones and sexual dysfunction in males with diabetes mellitus: A mechanistic insight. *Acta histochemica*, p. 125. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2022.151974>.

Εικόνα 8. Thomas JG Chambers, R. A. R., 2015. The impact of obesity on male fertility. *Hormones*, pp. 563 - 568. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1621>.

Εικόνα 9. Guang-Jiang Shi, Z.-M. L., J. Z., J. C., X.-X. H., J. W., G.-Y. L., Q. C., Y.-X. L., J.-Q. Y., 2017. Diabetes associated with male reproductive system damages: Onset of presentation, pathophysiological mechanisms and drug intervention. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, pp. 562-574. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.074>.

Εικόνα 10. R Mazzilli, S. M., A. M. D. T., G. F., V. Z., D. C. 4. L. R., F. M. U., M. W., A. F., S. L. V., G. D., 2023. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *Journal of endocrinological investigation*, pp. 15-26. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01883-7>.