

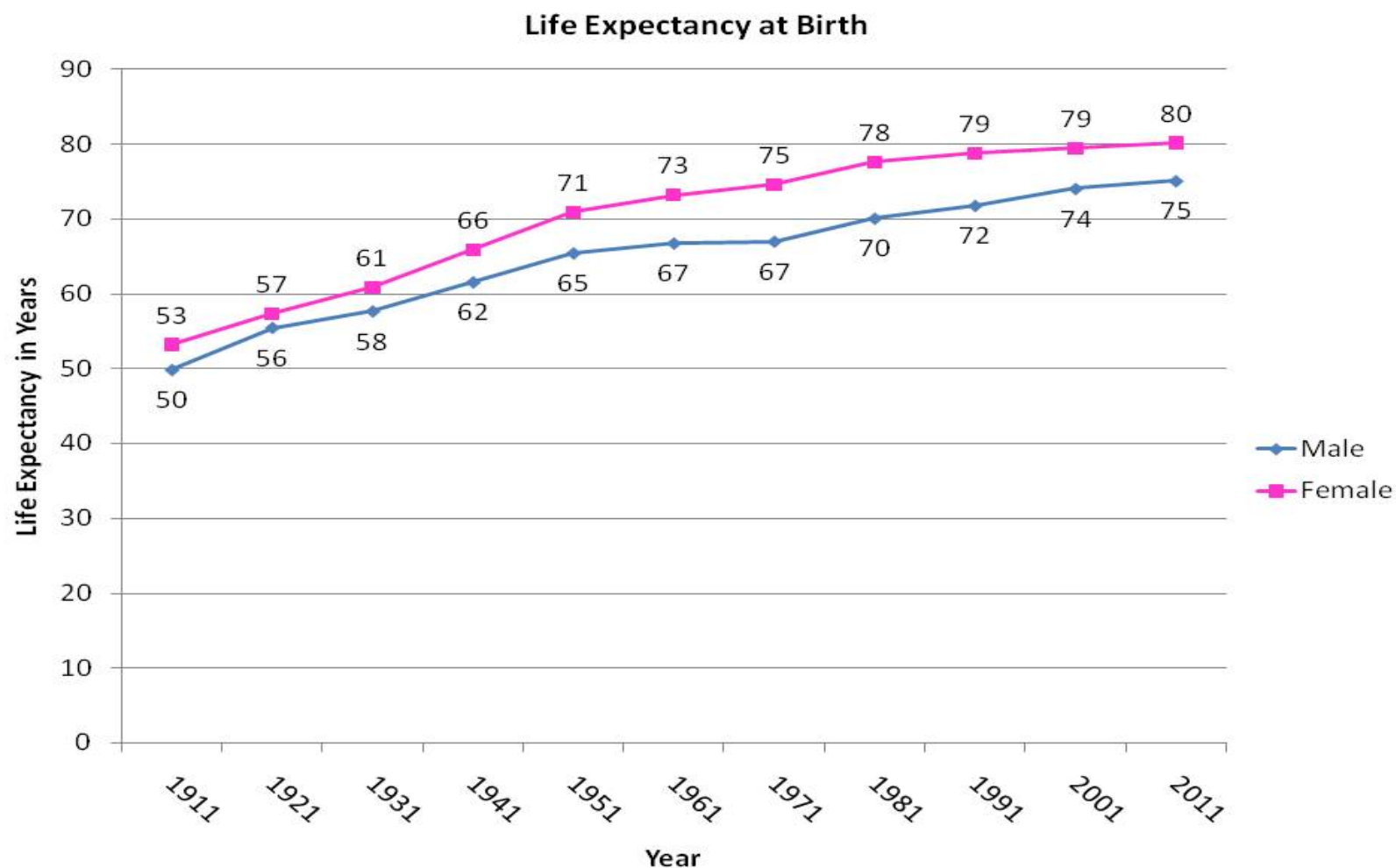
Δήλωση συμφερόντων

Τα πρόσφατα 2 έτη έχω λάβει εκπαιδευτικές χορηγίες
από τις εταιρείες Sanofi, Novo Nordisk, Uni Pharma,
Intermed και Πετσιάβας

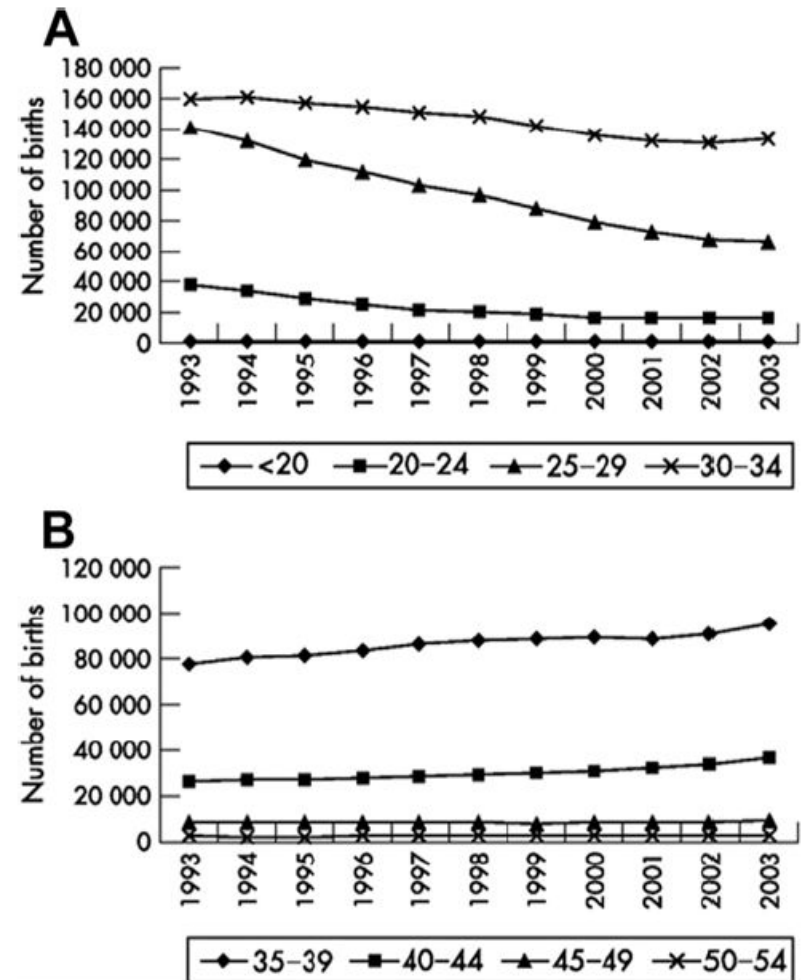
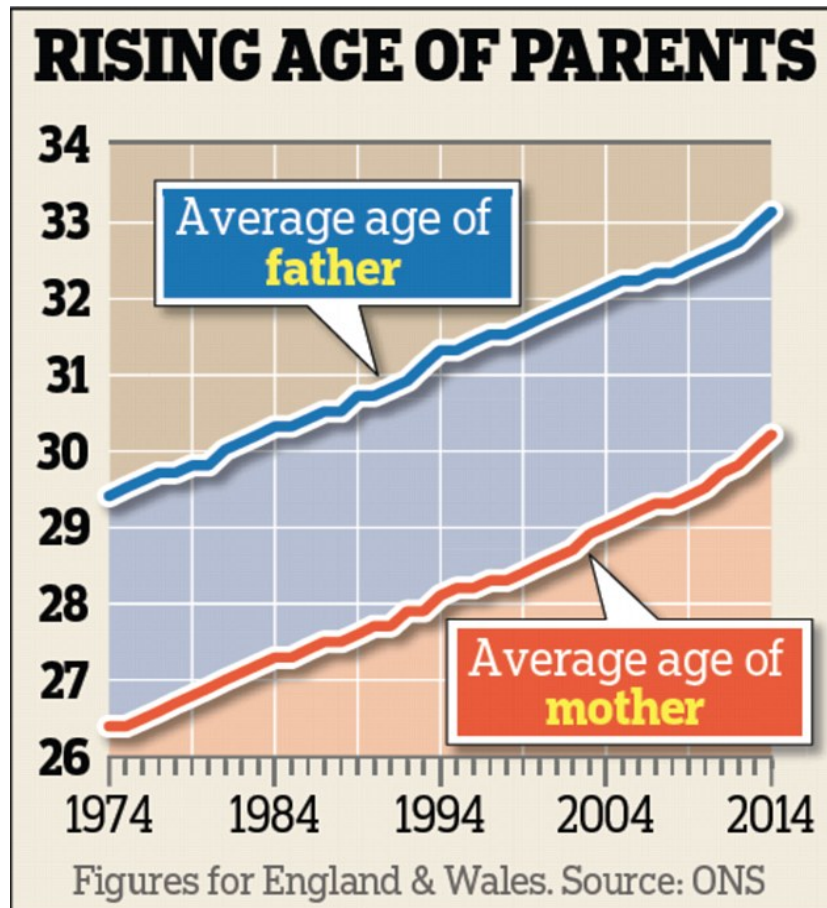
Δομή παρουσίασης

- Εισαγωγή, δημογραφικά στοιχεία
- Επίδραση της ηλικίας στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα
- Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με προχωρημένη πατρική ηλικία
- Διαχείριση/συστάσεις
- Συμπεράσματα

Αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης



Ηλικία πατρότητας



Αίτια καθυστέρησης τεκνοποίησης

- Κοινωνικά/δημογραφικά αίτια
 - αύξηση ποσοστού πανεπιστημιακής φοίτησης
 - αύξηση ποσοστού εργαζόμενων γυναικών
 - δυσμενής οικονομική κατάσταση
- Ιατρικά
 - υπογονιμότητα του ζεύγους
 - ανάπτυξη και εφαρμογή αντισυλληπτικών μεθόδων
 - εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Προχωρημένη πατρική ηλικία: ποιό είναι το όριο;

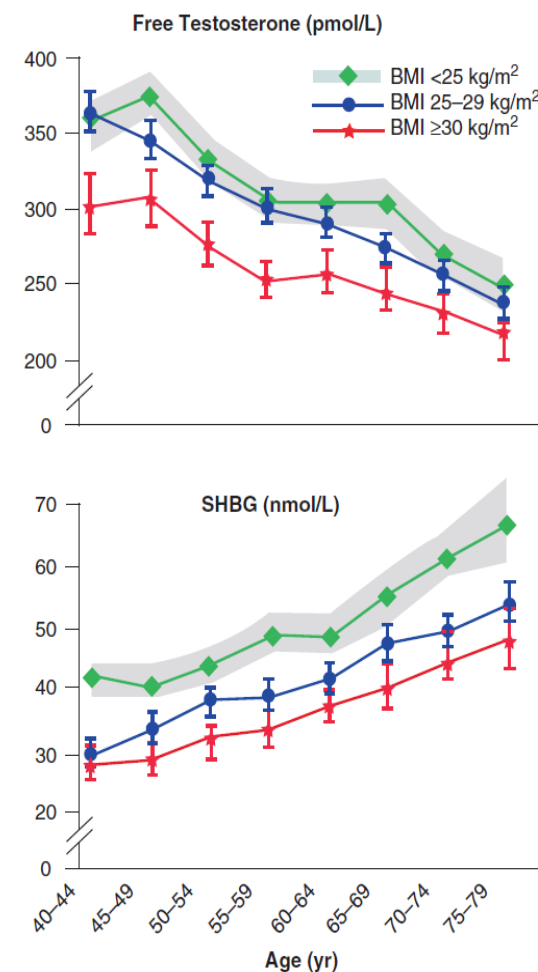
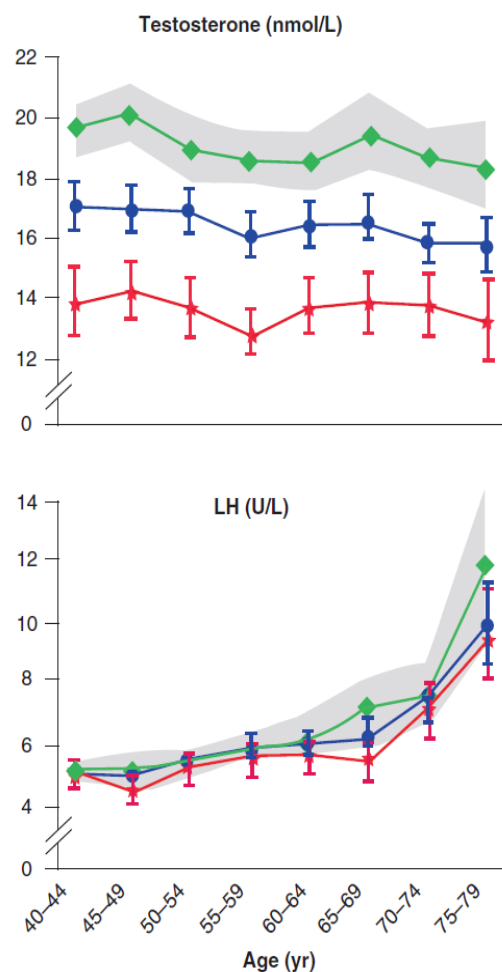
- Δεν υπάρχει συμφωνία
- Μέση ηλικία τεκνοποίησης: 27 ετών
- > 40 ετών: το συχνότερο στις μελέτες
- > 35 ετών: αύξηση της επίπτωσης γενετικών μεταλλάξεων

Δομή παρουσίασης

- Εισαγωγή, δημογραφικά στοιχεία
- Επίδραση της ηλικίας στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα
- Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με προχωρημένη πατρική ηλικία
- Διαχείριση/συστάσεις
- Συμπεράσματα

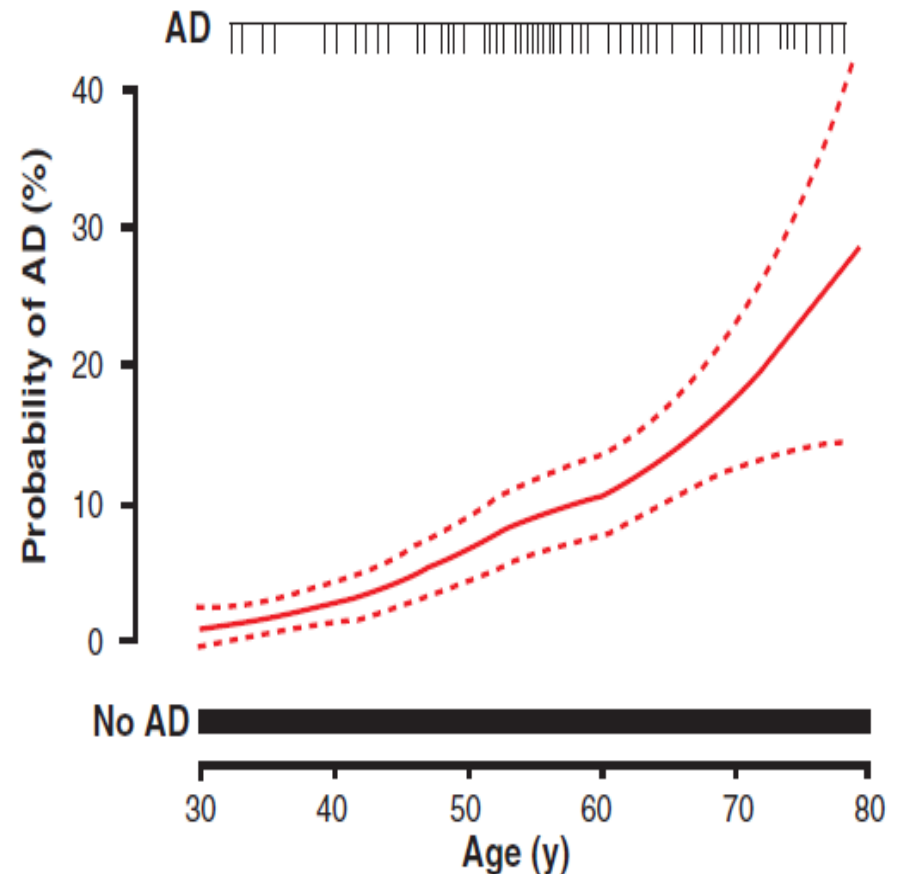
Επίδραση της ηλικίας στις ορμόνες

Testosterone (total)	Decrease
Free testosterone	Decrease
LH	Increase
FSH	Increase
SHBG	Increase
Prolactin	Decrease
Estradiol (E2)	Constant
Estrone (E1)	Constant
Dihydrotestosterone (DHT)	Constant
Cortisol	Constant
Growth hormone (GH)	Decrease
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	Decrease
Melatonin	Decrease



Υπογοναδισμός όψιμης έναρξης

- Κλινική εικόνα
 - μειωμένη libido
 - στυτική δυσλειτουργία
 - μείωση αυτόματων στύσεων
 - μείωση οστικής και μυϊκής μάζας
 - αύξηση λίπους
 - ελαττωμένη διάθεση/κατάθλιψη
 - μειωμένη ικανότητα κόπωσης
- Μειωμένη συγκέντρωση T
 - < 317 ng/dl (μέτριος)
 - < 230 ng/dl (σημαντικός)

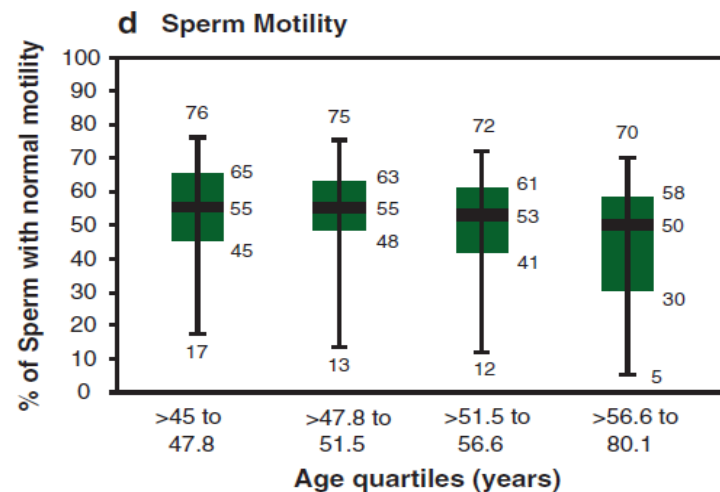
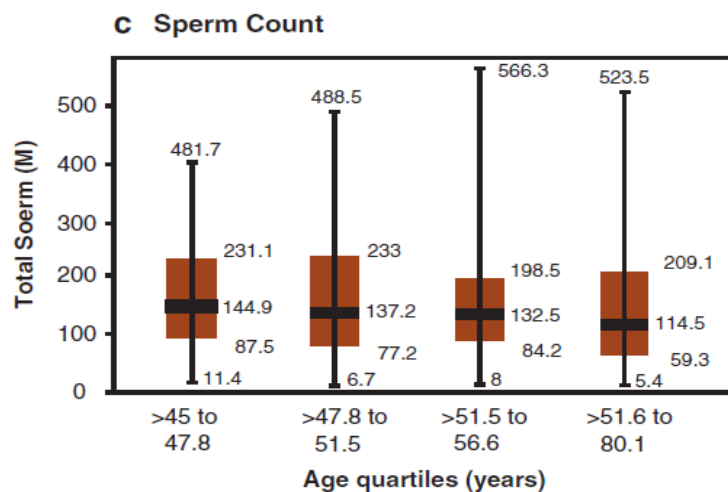
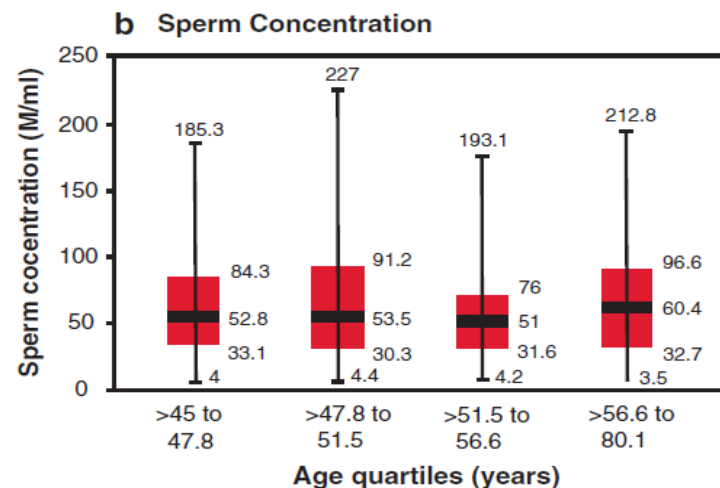
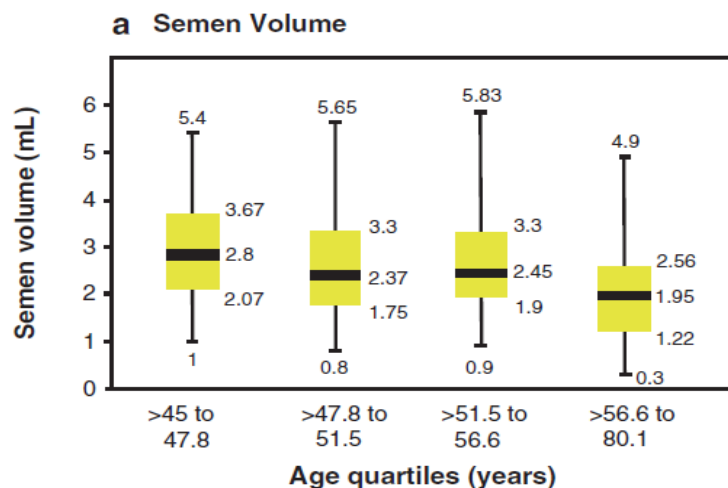


Araujo AB et al., J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4241–4247
Wu FJ et al., N Engl J Med 2010;363:123
Tajar A et al., J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1508-16

Ιστομορφολογικές αλλαγές των όρχεων με την ηλικία

- Αμετάβλητο μέγεθος
- Φυσιολογικά και ατροφικά σωληνάρια σε γειννίαση
- Αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις
- Πάχυνση βασικής μεμβράνης
- Ανώμαλη μορφολογία Αρ σπερματογονίων και στιβαδωτή διάταξη
- Μείωση του αριθμού
 - σπερματογονίων και σπερματοκυττάρων
 - κυττάρων Sertoli και Leydig

Παράμετροι του σπέρματος και ηλικία



Παράμετροι του σπέρματος και ηλικία

- Μείωση του ποσοστού μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων (0,2-0,9% / έτος)
- Μείωση της συγκέντρωσης φρουκτόζης και α-γλυκοσιδάσης
- Αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και αυτοανοσίας
- Αύξηση δεικτών απόπτωσης
- Αύξηση βαθμού κατάτμησης DNA
- Αύξηση του ποσοστού ανευπλοειδιών (3,6,7,8,10,11,12,13,14,17)
- Αύξηση του μήκους των τελομερών

Σεξουαλική λειτουργία και ηλικία

- Παράταση του χρόνου όλων των φάσεων του κύκλου σεξουαλικής απόκρισης εκτός της φάσης του οργασμού
- Μείωση της διάρκειας και συχνότητας νυκτερινών στύσεων
- Αύξημένη επίπτωση στυτικής δυσλειτουργίας
- Μείωση της συχνότητας σεξουαλικών επαφών

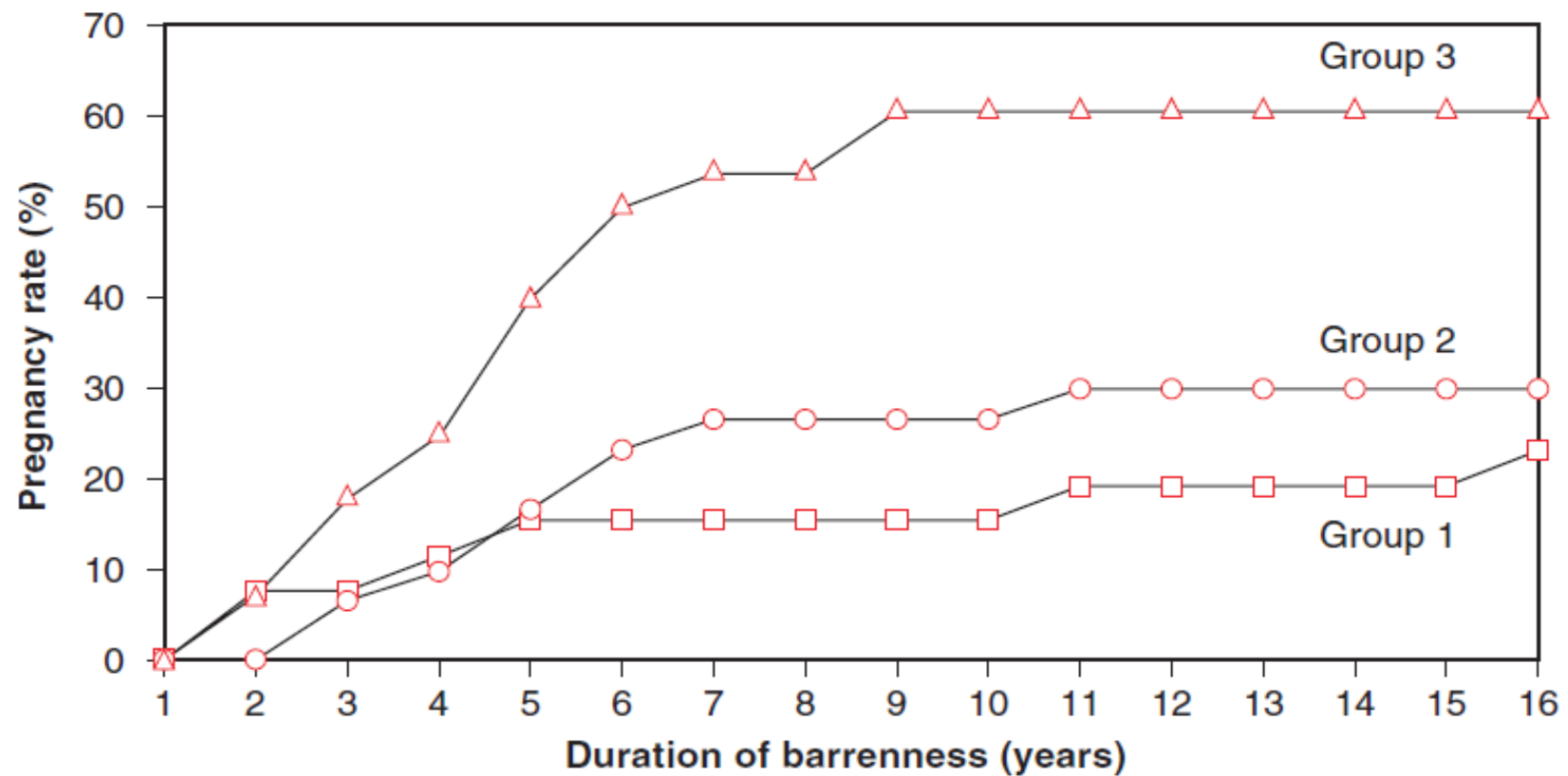
Ανδρική γονιμότητα και ηλικία



Ανδρική γονιμότητα και ηλικία

- Μείωση του ποσοστού επίτευξης κύησης
- Παράταση του χρόνου για την επίτευξη κύησης
- Αύξηση κινδύνου υπογονιμότητας
 - > 39 ετών: σχετικός κίνδυνος: 2,3 (1,67-3,17)
- Μικρή ή καμμία επίδραση στο αποτέλεσμα μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Επίδραση της ηλικίας στη πιθανότητα κύησης

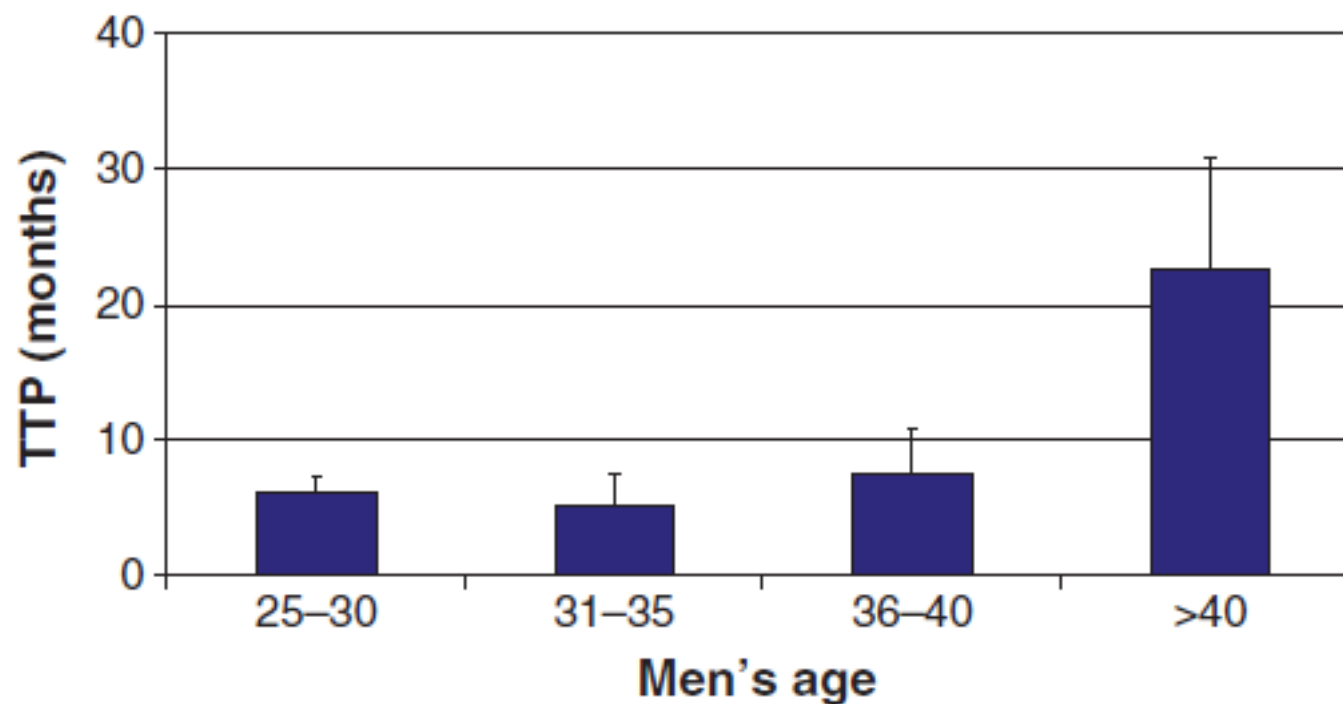


Group 1: άνδρας: 53 ± 3 ετών, γυναίκα: 36 ± 15 ετών

Group 2: άνδρας: 28 ± 2 ετών, γυναίκα: 34 ± 3 ετών

Group 3: άνδρας: 27 ± 2 ετών, γυναίκα: 27 ± 3 ετών

Πατρική ηλικία και χρόνος για την επίτευξη κύησης



Δομή παρουσίασης

- Εισαγωγή, δημογραφικά στοιχεία
- Επίδραση της ηλικίας στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα
- Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με προχωρημένη πατρική ηλικία
- Διαχείριση/συστάσεις
- Συμπεράσματα

Επιπτώσεις προχωρημένης πατρικής ηλικίας στη κύηση και τους απογόνους

- μαιευτικές επιπλοκές
- μονογονιδιακά νοσήματα (αυτοσωματικά επικρατούντα)
 - μεταλλάξεις *FGFR2*, *FGFR3*, *RET*
- φυλοσύνδετα νοσήματα
- χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- άλλες συγγενείς ανωμαλίες
- νευροψυχιατρικές διαταραχές
- νεοπλάσματα

Μαιευτικές επιπλοκές

- αποβολές
- πρωρότητα/ μειωμένο βάρος γέννησης
- προεκλαμψία

Other	Spontaneous miscarriages	>35 (<35)	1.26 (1.0–1.6)	1/7	1/5.3	Slama ⁴⁵
		>39 (25–29)	1.6 (1.2–2.0)		1/4	Kleinhaus ⁴⁶
	Relative infertility	>39 (<39)	2.3 (1.67–3.17)	1/14 couples	1/6.2	De la Rochebrochard ⁴⁷
	Low birth weight	>34 (20–34)	1.7 (1.3–2.2)	1/40	1/23	Reichman ⁴⁸
	Preeclampsia	35–44 (25–34)	1.24 (1.05–1.46)	1/62	1/50	Harlap ⁴⁹
		>44 (25–34)	1.8 (1.04–1.51)	1/62	1/34	
Total risk	For 86 examined congenital anomalies	>40 (<20)	1.2	1/50	1/42	Lian ¹¹
		>50 (<20)	1.3		1/38	

Αυτοσωματικά επικρατούντα νοσήματα

Type	Specific condition	Paternal age risks				References (first author's name only)
		Age (relative to reference age)	Relative risk (CI, if available)	Population risk (or reference risk)	Adjusted risk	
Autosomal dominant	Achondroplasia	>50 (25–29)	7.8	1/15,000	1/1923	Risch ¹
		30–34 (<20)	3.5		1/4285	Tiemann-Boege ²¹
		35–39 (<20)	4		1/3750	
		40–44 (<20)	8		1/1875	
		45–49 (<20)	9		1/1666	
		50–54 (<20)	12		1/1250	
	Apert	>50 (25–29)	9.5	1/50,000	1/5263	Risch ¹
	Pfeiffer	>50 (25–29)	6	1/100,000	1/16,666	Glaser ²²
	Crouzon	>50 (25–29)	8	1/50,000	1/6250	
	Progeria	Unknown	Effect seen	“Exceedingly rare”		
	MEN2A	Unknown	Effect seen	1/30,000		
	MEN2B	Unknown	Effect seen	1/30,000		
	Neurofibromatosis I	>50 (25–29)	3.7 ^a	1/3000–1/4000	1/810–1/1080	Risch ¹
		>40 (<30)	2.9		1/1034–1/1380	Bunin ²³
	Osteogenesis imperfecta	>35 (<25)	2.5	1/10,000	1/4000	Carothers ²⁴
		>35 (<35)	1.37 (0.73–6.89)		1/7300	Orioli ²⁵
	Thanatophoric dysplasia	>35 (<35)	3.18 (1.48–6.89)	1/20,000–1/50,000	1/6290–1/15,723	Orioli ²⁵
	Retinoblastoma	>45	3 ^a (0.21–41.7)	1/15,000–1/20,000	1/5000–1/6667	Dockerty, Yip ^{26,27}
		>35 (<35)	1.34 (1.04–1.74)		1/11,200–1/14,925	Moll ²⁸
		>50 (32.5)	5		1/3000–1/4000	DerKinderen ²⁹

Συνολικός κίνδυνος στους απογόνους: $\leq 0,5\%$

Φυλοσύνδετα νοσήματα

- Μετάδοση από τη κόρη-φορέα στον εγγονό
 - “grandfather effect”
- Αιμορροφιλία Α, μυϊκή δυστροφία Duchenne

American College of Obstetricians and Gynecologists. Advanced paternal age.
ACOG Committee Opinion #189, Washington, DC 1997

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Specific condition	Age (relative to reference age)	Relative risk (CI, if available)	Population risk (or reference risk)	Adjusted risk	References (first author's name only)
Chromosomal	Down syndrome	40–44 (20–29)	1/1200 (mat. age 20–29)	1/876	Zhu ³⁰
		45–49 (20–29)		1/448	
		>49 (20–29)		1/267	
		40–44 (25–29)	Use maternal age as baseline for counseling purposes ^b		Yang ³¹
		45–49 (25–29)			
		>49 (25–29)			
		None given			
		None given			Kuhnert ¹⁶
Klinefelter syndrome			1/500 men	1/312 men	Fisch ¹⁴
	Klinefelter syndrome	>50 (20's)			Lowe ³²

Συγγενείς ανωμαλίες

- λυκόστομα
- συνδακτυλία, συγγενής ραιβοϊπποποδία
- ανοικτός αρτηριακός πόρος

Specific condition	Age (relative to reference age)	Relative risk (CI, if available)	Population risk (or reference risk)	Adjusted risk	References (first author's name only)
VSD	>40 (<40)	1.69 ^a	1/200	1/118	Olshan ³³
ASD	>35	1.95 ^a	1/400	1/205	Lian ¹¹
Tracheoesophageal fistula	>50 (25–29)	2.55 (1.28–4.6)	1/3600	1/1412	Yang ³¹

Nybo Andersen AM, Urhoj SK. Fertil Steril 2017;107(2): 312
Toriello HV et al. Genetics Med 2008;10:457

Νευροψυχιατρικές διαταραχές

- σχιζοφρένεια
- αυτισμός και συναφείς διαταραχές
- διπολική διαταραχή
- σύνδρομο διάσπασης προσοχής/υπερκινητικότητας
- επιληψία
- σκλήρυνση κατά πλάκας

Nybo Andersen AM, Urhoj SK. Fertil Steril 2017;107(2): 312
Toriello HV et al. Genetics Med 2008;10:457

Νεοπλάσματα

- οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία
- Ρετινοβλάστωμα/ όγκοι ΚΝΣ
- Ca μαστού
- Ca προστάτη

Specific condition	Age (relative to reference age)	Relative risk (CI, if available)	Population risk (or reference risk)	Adjusted risk	References (first author's name only)
Childhood leukemia	>35	1.5	1/25,000	1/16,667	Murray ³⁴
	>40 (<25)	1.14 (0.85–1.53)		1/21930	Yip ²⁷
Childhood CNS tumor	30–34 (<25)	1.34 (1.04–1.72)	1/36,000	1/26,866	Yip ²⁷
	35–39 (<25)	1.4 (1.04–1.86)		1/25,714	
	>40 (<25)	1.69 (1.21–2.35)		1/21,302	
Breast cancer	>40 (<30)	1.6 (1.04–2.32)	1/8.5	1/5.3	Choi ⁴²
Prostate cancer	>38 (<27)	1.7 (1.0–2.8)	1/5.9	1/3.5	Zhang ⁴³

Nybo Andersen AM, Urhoj SK. Fertil Steril 2017;107(2): 312
 Toriello HV et al. Genetics Med 2008;10:457

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Specific condition	Age (relative to reference age)	Relative risk (CI, if available)	Population risk (or reference risk)	Adjusted risk	References (first author's name only)
Childhood type 1 diabetes	>34 (<25)	1.52 (1.1–2.09)	1/415	1/273	Cardwell ³⁵

Πιθανοί μηχανισμοί

- Αυξημένος αριθμός μιτωτικών διαιρέσεων
- Θεωρία “selfish spermatogonial selection”
- Αυξημένη επίπτωση επιγενετικών αλλαγών
- Αυξημένο μήκος τελομερών
- Κοινωνικοί/συμπεριφορικοί παράγοντες

Ramasamy R et al. Fertil Steril 2015;103:1402–6
Goriely A, Wilkie AO. Am J Psychiatry 2013;170: 599–608
Perrin MC, Brown AS, Malaspina D. Schizophr Bull 2007; **33** (6):1270–3
Sharma R et al. Reprod Biol Endocrinol 2015; 13 (1): 35
Petersen L et al. Am J Psychiatry 2011;168:82-8

Δομή παρουσίασης

- Εισαγωγή, δημογραφικά στοιχεία
- Επίδραση της ηλικίας στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα
- Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με προχωρημένη πατρική ηλικία
- Διαχείριση/συστάσεις
- Συμπεράσματα

American College of Medical Genetics

June 2008 • Vol. 10 • No. 6

ACMG Practice Guidelines

Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age

Helga V. Toriello, PhD¹, and Jeanne M. Meck, PhD², for the Professional Practice and Guidelines Committee

Key Words: *paternal age, genetic counseling, mutation, chromosome anomalies*

- Δεν υπάρχει σαφής ορισμός της προχωρημένης πατρικής ηλικίας
- Συνολικά μικρός κίνδυνος
- Ενημέρωση των μελλοντικών γονέων για τους κινδύνους που σχετίζονται με τη πατρική ηλικία
- Διενέργεια υπερηχογραφήματος ανάπτυξης κατά τη 18η-20η εβδομάδα κύησης

EMAS



Contents lists available at ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas



EMAS position statement: Late parenthood

Gesthimani Mintziori^a, Irene Lambrinoudaki^b, Efstratios M. Kolibianakis^c,
Iuliana Ceausu^{d,e}, Herman Depypere^f, C. Tamer Erel^g, Faustino R. Pérez-López^h,
Karin Schenck-Gustafssonⁱ, Yvonne van der Schouw^j, Tommaso Simoncini^k,
Florence Tremollieres^l, Basil C. Tarlatzis^c, Margaret Rees^m, Dimitrios G. Goulis^{a,*}

- Αιτιολογική διερεύνηση της υπογονιμότητας και στο γηράσκοντα άνδρα
- Θεραπεία των ανδρών με υπογοναδισμό όψιμης έναρξης
- Οι μέθοδοι αντιμετώπισης της ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνουν τις IUI, IVF, ICSI, TESE και AID
- Ενημέρωση των μελλοντικών γονέων για τους κινδύνους που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία αναπαραγωγής

Συμβουλευτική

Management and counseling of the male with advanced paternal age

Michael O. Jennings, M.D.,^a Ryan C. Owen, M.D.,^a David Keefe, M.D.,^b and Edward D. Kim, M.D.^a

^a Division of Urology, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tennessee, Knoxville, Tennessee; and ^b Department of Obstetrics and Gynecology, New York University Langone Medical Center, New York, New York

Increasing percentages of children are being born to older fathers. This has resulted in concerns about the potential adverse effects of advanced paternal age. To help clinicians counsel couples, a systemic review was performed to attempt to address questions that these couples may ask: Should routine sperm testing be performed in older males? Should preimplantation genetic diagnosis (PGD) be performed? How do providers counsel patients about risk? Should young males freeze sperm if they plan to delay paternity? Using the terms “advanced paternal age”, “semen testing”, “preimplantation genetic diagnosis/screening”, and “cryopreservation”, a comprehensive search was performed in PubMed and the Cochrane Library, and numerous international societal guidelines were reviewed. In total, 42 articles or guidelines were reviewed. There were no limits placed on the timing of the articles. Thirty articles were found to be relevant and beneficial to answering the above questions. Each question was answered separately by the supporting literature. While primary research exists to support the role of semen testing, PGD/preimplantation genetic screening, and sperm banking in males who may be affected by advancing age, comprehensive studies on the possible clinical benefit of these interventions have yet to be performed. As a result, societal guidelines have yet to incorporate distinct best-practice guidelines on advanced paternal age. (Fertil Steril® 2017;107:324–8. ©2016 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Advanced, paternal, age, fertility, semen

Συμβουλευτική

- Πιθανώς να υπάρχει όφελος από τη διενέργεια σπερμοδιαγράμματος σε άνδρα > 35-40 ετών πριν τη συμπλήρωση 12 μηνών
- Διενέργεια προεμφυτευτικής διάγνωσης/ανίχνευσης εάν συνυπάρχει:
 - οικογενειακό ιστορικό γενετικής νόσου
 - ιστορικό αυτόματων αποβολών
 - προχωρημένη ηλικία της συζύγου
- Δεν συστήνεται συστηματικά η κρυοσυντήρηση σπέρματος ως μέθοδος αντιμετώπισης των πιθανών κινδύνων στη γονιμότητα και την υγεία των απογόνων που συνεπάγεται η ηλικία

Patient counseling summary.

General counseling area

Decreased fertility risk

Advise about the slight increased absolute risk of certain diseases such as

General screening guidelines for men

Financial costs

Specific counseling area

Up to 20% increase in failing to conceive after 1 y in men over 40

Down syndrome

Autism spectrum disorders

Schizophrenia

Aneuploidy

Abdominal ultrasound in smokers over 65

Colonoscopy in men over 50

PSA testing beginning at age 50

Alcohol abuse screening

Blood pressure and cholesterol screening

Depression

Lung cancer screening in prior smokers beginning at age 55

Average IVF/ICSI costs in patient's area

PGD/PGS

Cryopreservation

Physician office visits

Note: ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IVF = in vitro fertilization; PGD = preimplantation genetic diagnosis; PGS = preimplantation genetic screening; PSA = prostate-specific antigen.

Jennings. Managing and counseling advanced paternal age. Fertil Steril 2016.

Δομή παρουσίασης

- Εισαγωγή, δημογραφικά στοιχεία
- Επίδραση της ηλικίας στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα
- Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με προχωρημένη πατρική ηλικία
- Διαχείριση/συστάσεις
- Συμπεράσματα

Συμπεράσματα

- Προοδευτική αύξηση της ηλικίας τεκνοποίησης στα ζευγάρια
- Δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με το πότε θεωρείται η πατρική ηλικία προχωρημένη
- Η πρόοδος της ηλικίας στον άνδρα σχετίζεται με ορμονικές μεταβολές και μείωση του δυναμικού γονιμότητας
- Η προχωρημένη πατρική ηλικία σχετίζεται με μικρό αλλά όχι μηδενικό κίνδυνο εμφάνισης μαιευτικών επιπλοκών και επιπτώσεων στην υγεία των απογόνων, όπως μονογονιδιακών αυτοσωματικών και φυλοσύνδετων νοσημάτων, χρωμοσωμικών και συγγενών ανωμαλιών, νεοπλασμάτων και νευροψυχιατρικών διαταραχών
- Τα ζευγάρια πρέπει να ενημερώνονται για το μικρό αλλά υπαρκτό κίνδυνο που σχετίζεται με τη προχωρημένη πατρική ηλικία