



« Ενδοκρινική δράση : Η επίδραση των λοιπών ορμονικών συστημάτων στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα (θυρεοειδικές ορμόνες, επινεφριδιακός άξονας, ορμόνες γαστρεντερικού) »

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανδρολογίας
10 -11 Μαΐου 2019

ΜΑΡΙΑ ΡΗΓΑΝΑ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΜ. Β' Ε.Σ.Υ.

Γ.Ν.Α. ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ Ε.Ε.Σ.



ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΑ

Πριν τη δεκαετία του '90 : testis, a thyroid hormone metabolically unresponsive organ (Barker & Klitgaard, 1952 Oppenheimer et al,1974)

► Thyroid Hormone and Male Gonadal Function

Jannini et al,(Endocrine Reviews 1995) : «Η κλασσική υπόθεση ότι ο ενήλικος όρχις δεν απαντά στις θυρεοειδικές ορμόνες, δεν υποστηρίζεται πια. Το σπερματικό επιθήλιο του προεφηβικού όρχι μπορεί να θεωρηθεί ένας καινούριος στόχος των TH».

Αυτό επιβεβαιώνεται από

- Παρουσία πυρηνικών υποδοχέων των TH (αρχικά) στα κύτταρα Sertoli (ζωϊκά μοντέλα)
- In vitro και in vivo δράσεις τις T3 σε πολλά επίπεδα της λειτουργίας του όρχι

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΧΙ (ζωϊκά μοντέλα)

- ▶ ΤΗ : βιολογική δράση μέσω σύνδεσης με τον ειδικό πυρηνικό υποδοχέα TR (ligand-dependent transcription factors)
5 ισομορφές TRα1, TRα2, TRα3 και TRβ1, TRβ2 (ΓΕΝΟΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ)
- ▶ Εμβρυϊκά και ενήλικα κύτταρα Sertoli :
μέγιστη έκφραση TRα1 τελικά στάδια εμβρυϊκής ζωής και νεογνική περίοδο : αυτά είναι τα κύρια κύτταρα στόχος της T3 στον όρχι (Jannini et al 2000)
- ▶ Ενεργές TR ισομορφές (TRα1, TRβ1) : στα κύτταρα Leydig, στα περισώληναριακά κύτταρα και στα γεννητικά κύτταρα τόσο στον νεογνικό όσο και στον ενήλικο όρχι (Rao et al, 2003) → ικανότητα σύνδεσης/δράσης T3 στον ενήλικο όρχι (Canale et al, 2001)
- ▶ Επιθηλιακά κύτταρα από την επιδυιδιμίδα ποντικίου εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς TRα1 και TRβ1
- ▶ Στην κυτταρική σειρά PZ HPV-10 που προέρχεται από προστατικό ιστό εκφράζεται TRβ1

ΜΗ ΓΕΝΟΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΧΙ (ζωϊκά μοντέλα)

- ▶ Σύνδεση με πλασματική μεμβράνη, κυτόπλασμα, κυτταροσκελετό, οργανίδια (μιτοχόνδρια)
- ▶ Γρήγορη δράση, χωρίς διαμεσολάβηση μεταγραφικών/ανασταλτικών παραγόντων
- ▶ Σπερματοζωάρια : αύξηση σύνθεσης cAMP, απελευθέρωσης Ca^{++} → επηρεάζει κινητικότητα
- ▶ T3 και T4 : υπερπόλωση κυτταρικής μεμβράνης κυττάρων Sertoli μέσω διαύλων K^+
 - αύξηση πρόσληψης αμινοξέων (Menegaz et al,2006)
 - In vitro προσθήκη T3 σε όρχι ποντικίου προκάλεσε φωσφορυλίωση βιμεντίνης (κυτταροσκελετική πρωτεΐνη-μορφολογία) (Zamoner et al,2005)
 - αύξηση GLUT1 mRNA (καλλιέργειες άωρων κυττάρων Sertoli) → προσφορά lactate στα γεννητικά κύτταρα (επιβίωση)

ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΧΙ

- ▶ Διαδεδομένη άποψη ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη με παθητική διάχυση (λιπόφιλες)
- ▶ Αναγνωρίστηκαν **οικογένειες διαμεμβρανικών μεταφορέων** : monocarboxylate transporter (MCT)8 και 10, organic anion-transporting polypeptides (OATPs) με υψηλή συγγένεια για θυρεοειδικές ορμόνες (Visser et al,2008)
- ▶ Ορχικά κύτταρα ανθρώπου και ποντικίου : gonadal-specific transporters (GST-1 και GST- 2) μέλη της οικογένειας OATPs (Suzuki et al,2003)
- **Εκφράζονται στα κύτταρα Leydig, κύτταρα Sertoli και γεννητικά κύτταρα**
- ▶ Επιπλέον
 - Κύτταρα Sertoli και γεννητικά κύτταρα (και εγκεφαλικά κύτταρα): OATP3A1-V1 OATP3A1-V2 (Huber et al,2007)
 - Κύτταρα Leydig : OATP-F (μεταφέρει T4 και reverse T3) (Pizzagalli et al,2002)

ΕΚΦΡΑΣΗ ΑΠΟΪΩΔΙΝΑΣΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΧΙ (ζωϊκά μοντέλα)

- ▶ Η δράση των αποϊωδινασών στα όργανα στόχους είναι κρίσιμη γιατί καθορίζει τη διαθεσιμότητα (τοπικά) της ενεργού ορμόνης
- ▶ Στον όρχι εκφράζονται και οι τρεις αποϊωδινάσες : D1 D2 και D3 από τη νηπιακή ηλικία μέχρι και την ενήλικη ζωή
- ▶ Αναπτυξιακή περίοδος : προεξάρχει D3
- ▶ Προεφηβική περίοδος (κρίσιμη για την ανάπτυξη του όρχι) : προεξάρχει D2
 - συμπίπτει με την υψηλή έκφραση των TR (Jannini et al,2000)
- ▶ Ενήλικος όρχις ποντικού : υψηλή έκφραση D2 στις επιμήκεις σπερματίδες (Wagner et al,2007), αλλά όχι τα υπόλοιπα σπερματικά κύτταρα ή τα κύτταρα Sertoli (δράση T3 ειδικά στην σπερμιογονική φάση?)

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

- ▶ Οι θυρεοειδικές ορμόνες σχετίζονται με την επαγωγή οξειδωτικού stress σε ιστούς όπως εγκέφαλος, καρδιά, αίμα, μυϊκός ιστός, ήπαρ και όρχεις
- ▶ ROS : Reactive Oxygen Species
- ▶ Οξειδωτικό stress : όταν η παραγωγή ROS υπερβαίνει την αντιοξειδωτική ικανότητα των κυττάρων
- ▶ Ο όρχις **υπερθυρεοειδικού** ποντικίου εκφράζει αυξημένους (ενζυμικούς και μη) αντιοξειδωτικούς παράγοντες : glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), glutathione-S-transferase (GST) and catalase (CAT) → **υποδεικνύει αυξημένη παραγωγή ROS**
- ▶ Υποθυρεοειδισμός : μειώνει επίπεδα αντιοξειδωτικών παραγόντων

ΔΡΑΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ SERTOLI (1) (ζωϊκά μοντέλα)

- ▶ Τα κύτταρα Sertoli παρέχουν υποστήριξη στα γεννητικά κύτταρα (Sertoli/germ cells:1/11)
- ▶ Ο τελικός αριθμός των κυττάρων Sertoli είναι κρίσιμος για το μέγεθος του όρχι, την ημερήσια παραγωγή σπέρματος και τη (μελλοντική) γονιμότητα
- ▶ 2 φάσεις ανάπτυξης κυττάρων Sertoli
- I. **Φάση πολλαπλασιασμού** (παύει στην εφηβεία) :
 - Εκφράζονται οι δείκτες AMH, αρωματάση, neutral cell adhesion molecule (NCAM~ αλληλεπίδραση με γεννητικά κύτταρα στις σπερματικές χορδές)
 - **T3 καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Sertoli** (εν μέρει αναστέλλοντας τον κυτταρικό κύκλο) → καταστέλλει την έκφραση των δεικτών

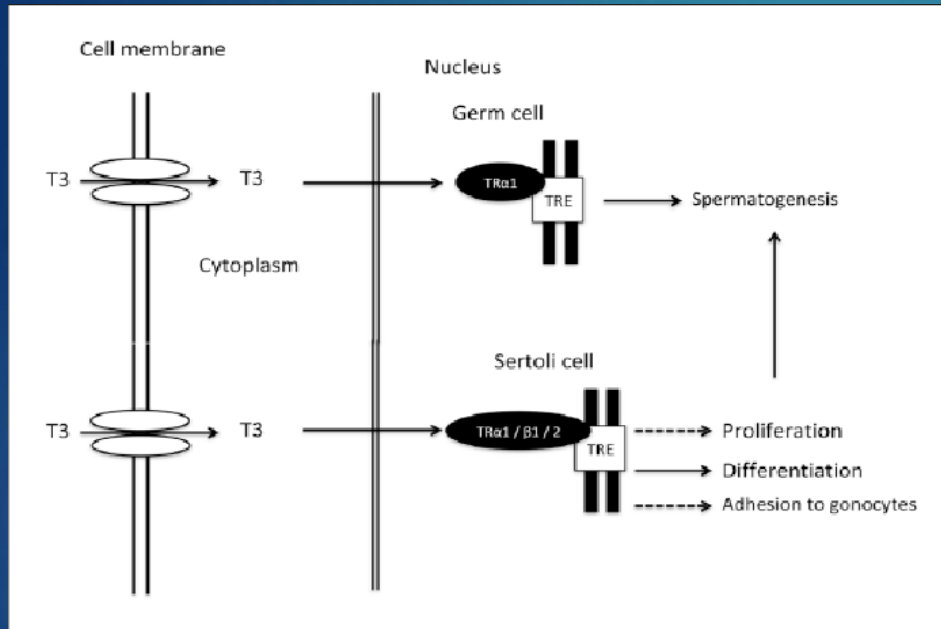
ΔΡΑΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ SERTOLI (2) (ζωϊκά μοντέλα)

ii. Φάση ωρίμανσης :

Χαρακτηρίζεται από μορφολογικές αλλαγές στον πυρήνα, απώλεια ικανότητας πολλαπλασιασμού, σχηματισμό διακυτταρικών συνάψεων

- Εκφράζονται p27-Kip1 και p21-Cip1 (αναστολείς κυτταρικού κύκλου), Connexin 43 (η πιο διαδεδομένη πρωτεΐνη των συνάψεων), AR
- ▶ **T3 προάγει ωρίμανση των κυττάρων Sertoli** —→ αυξάνει τους δείκτες ωρίμανσης σε κυτταροκαλλιέργειες
- ▶ **T3 οδηγεί σε remodeling της βασικής μεμβράνης των σπερματικών σωληναρίων** (αύξηση έκφρασης laminin/entactin, μείωση έκφρασης type IV collagen) σε κυτταροκαλλιέργειες

ΔΡΑΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ



Summary of the effects of T₃ on spermatogenesis

La Vignera et al, 2017

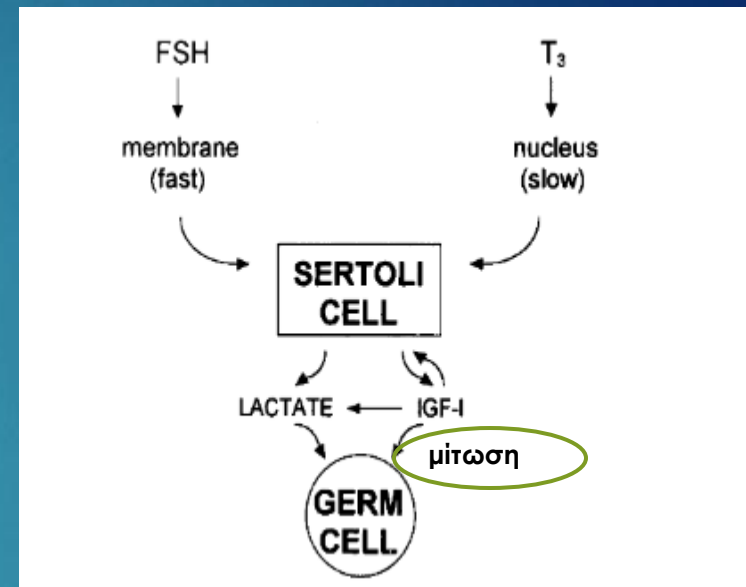


FIG. 5. Sertoli-germ cell interactions. The Sertoli cell is stimulated by FSH and T₃ to take up glucose and to produce lactate through a fast-membrane and a slow-nuclear signaling, respectively. The first does not require *de novo* protein and mRNA synthesis, while the second does. The lactate produced is essential for germ cell survival. Both hormones stimulate IGF-I synthesis by Sertoli cell, which can act as an autocrine factor to increase lactate production, and in a paracrine way to stimulate the replication of mitotic germ cells. Data were compiled from Refs. 130–134, 141, 159, and 160.

Jannini et al, 1995

ΔΡΑΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ LEYDIG(1) (ζωϊκά μοντέλα)

- ▶ 2 διακριτοί πληθυσμοί κυττάρων Leydig
 - Εμβρυϊκά κύτταρα Leydig
 - Ενήλικα κύτταρα Leydig (διαφοροποιούνται μετά τη γέννηση από μεσεγχυματικά περισωληναριακά πρόδρομα κύτταρα)
- ▶ T3 διεγείρει την έναρξη της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων προς στεροΐδοπαραγωγό κύτταρο Leydig, στον προεφηβικό και στον ενήλικο όρχι ποντικίου (δράση ανεξάρτητη από την LH)

ΔΡΑΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ LEYDIG(2) (ζωϊκά μοντέλα)

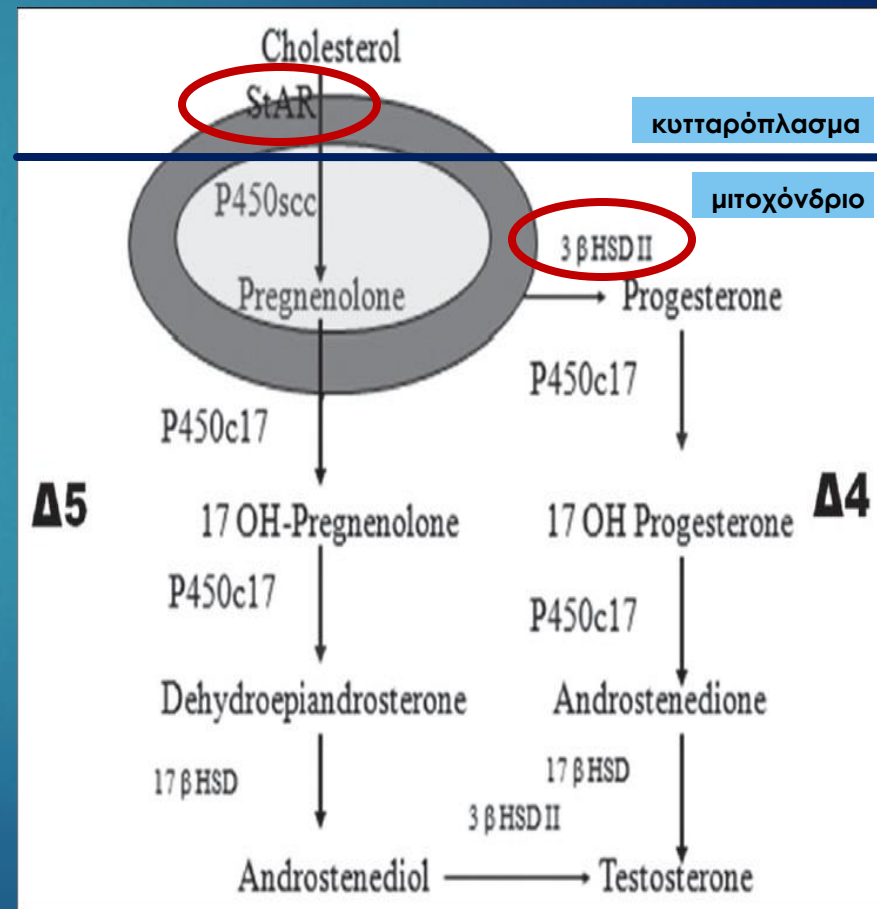
Η θυρεοειδική ορμόνη επηρεάζει τη στεροϊδογένεση

► Χορήγηση οξέως T3 (8h) σε καλλιέργειες κυττάρων Leydig ποντικίου, οδήγησε σε αύξηση του ενζύμου **StAR**

►  Παρατεταμένη χορήγηση (30h) :

I. Προκάλεσε μείωση στην έκφραση του **StAR** αλλά και του **3β HSD**

II. Μείωσε την πρόσδεση της **hCG** μέσω δράσης στην περιοχή LH-R gene promoter



ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΣΤΟΝ ΩΡΙΜΟ ΟΡΧΙ (ζωϊκά μοντέλα)

- ▶ Ο χρόνιος υποθυρεοειδισμός από τη γέννηση μέχρι την ενηλικίωση σχετίζεται με καθυστερημένη ωρίμανση, διαταραχή σπερματογένεσης, απόπτωση γεννητικών κυττάρων, εκφύλιση σπερματικού επιθηλίου, μείωση διαμέτρου σπερματικών σωληναρίων (μερικώς αντιστρεπτά με θεραπεία με T4)
- ▶ Οι θυρεοειδικές ορμόνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην ανάπτυξη του όρχι αλλά και στη διατήρηση φυσιολογικής ορχικής λειτουργίας

Κάποιες από τις αλλαγές στον όρχι μπορεί να σχετίζονται με τις συνυπάρχουσες ορμονικές διαταραχές : μείωση στην έκκριση GnRH, LH, FSH, GH και Testo

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ –ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΟΔΟΣ- ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

- ▶ **Επιδιδυμίδα** : υποθυρεοειδισμός στα ποντίκια οδηγεί σε μειωμένο βάρος , μείωση πρόσθιας προωθητικής κίνησης στα σπερματοζωάρια στην ουρά, μείωση εκκρίσεων (σιαλικό οξύ, γλυκεροφωσφωτυλοχολίνη, καρνιτίνη)
- ▶ **Σπερματικός πόρος** : η θυρεοειδική ορμόνη στα ποντίκια επάγει τη συσταλτικότητα ως απάντηση στην προσταγλανδίνη E2
- ▶ **Σπερματοδόχοι κύστες και προστάτης αδένas** : υποθυρεοειδισμός στα ποντίκια οδηγεί σε μειωμένο βάρος και διαφοροποιεί τον μεταβολισμό των γλυκοπρωτεϊνών, με διαφορετικό τρόπο, στους λοβούς του προστάτη

Υποθυρεοειδικοί άνδρες : μειωμένος κίνδυνος Ca προστάτη vs ευθυρεοειδικοί

Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση υπερθυρεοειδισμού/ Ca προστάτη

ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ- ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

- ▶ Αύξηση SHBG που οδηγεί σε αυξημένες τιμές T-Τεστο
- ▶ f-Testo παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα αλλά η βιοδιαθέσιμη T είναι μειωμένη
- ▶ Η οιστραδιόλη βρίσκεται αυξημένη
 - αυξημένη αρωματοποίηση testo σε οιστραδιόλη στην περιφέρεια (υπερδυναμική κατάσταση, αύξηση προσφοράς)
 - Testo/E2:μειωμένος
 - γυναικομαστία (συχνό εύρημα)
- ▶ Αύξηση στη σύνθεση prog και στη μετατροπή Prog to testo
- ▶ Μειωμένες τιμές T-Chol και LDL-C
- ▶ Υπερβολική απάντηση της LH και FSH στη χορήγηση GnRH
- ▶ Αμβλυμένη απάντηση στη χορήγηση h-Chorionic Gonadotropin

ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ- ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

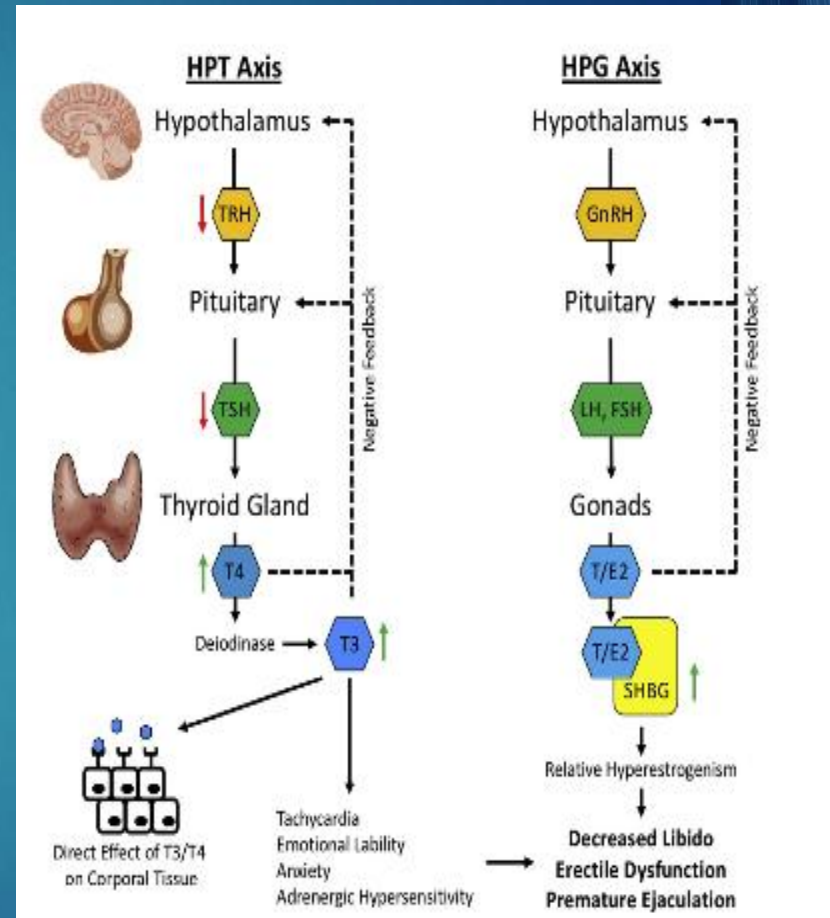
- ▶ Περιορισμένος αριθμός μελετών
- ▶ Κύριο εύρημα οι διαταραχές στην κινητικότητα
- ▶ Ολιγοσπερμία και διαταραχές μορφολογίας σε κάποιες από αυτές

TABLE 2. Characteristics on quality of semen

First author (Ref.)	No. of patients investigated	Results
In thyrotoxic men		
Clyde (45)	3	Two had severe and one had borderline oligospermia; all had decreased sperm motility.
Kidd (46)	5	All had sperm counts less than 40×10^6 per ml.
Hudson (47)	16	Sperm densities were low, but not different from controls. Motility was significantly lower in hyperthyroid patients.
Abalovich (6)	21	Nine patients had decreased sperm counts; 18 patients had decreased sperm motility.
Krassas (43)	23	Mean sperm densities were low but did not differ from controls. Sperm motility was significantly lower in hyperthyroid patients.
In hypothyroid men		
Griboff (92)	5	Normal sperm count. Semen exposure to room air produced loss of sperm motility in two patients.
De la Balze (93)	6	Histological abnormalities found in all in testicular biopsies.
Wortsman (94)	8	Seven of eight patients showed varying degrees of testicular atrophy.
Corrales Hernandez (95)	10	No abnormalities found.
Jaya Kumar (96)	8	Five of eight patients had sperm analysis done. No original data.
Krassas (97)	25	Morphology was the only sperm parameter significantly affected. Motility was also affected, but differences were not statistically significant.

ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ- ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

- ▶ Ο υπερθυρεοειδισμός επιφέρει διαταραχές στη σεξουαλική λειτουργία (παρά τα φυσιολογικά επίπεδα f-Testo) :
- Στυτική δυσλειτουργία (έως 70% των πασχόντων)
- Μειωμένη libido
- Πρώιμη εκσπερμάτιση
- Καθυστερημένη εκσπερμάτιση
- ▶ Αντιστρεπτές με την επίτευξη ευθυρεοειδισμού (μεγαλύτερη ανταπόκριση στην πρώιμη εκσπερμάτιση : από 50% σε 15% ~ ποσοστό αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού)



The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women.
Gabrielson, A et al. Sex Med Rev, 2019

ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ - ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

- ▶ Ο υποθυρεοειδισμός είναι λιγότερο συχνός στους άνδρες (συγκριτικά με τις γυναίκες) και η επίδρασή του στην αναπαραγωγική λειτουργία είναι λιγότερο ορατή
- ▶ Μείωση στην SHBG, T-Τεστο, f-Τεστο στο 60% των πασχόντων
- ▶ Ήπια αυξημένη prolactin, εκτός εάν ο υποθυρεοειδισμός είναι σοβαρός και παρατεταμένος
- ▶ Φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροφινών, αλλά μειωμένη απάντηση στη χορήγηση GnRH
- ▶ Υπερβολική απάντηση του κυττάρου Leydig στη χορήγηση h-Chorionic Gonadotropin

Συμπερασματικά, το αίτιο του υπογοναδισμού που σχετίζεται με τον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, φαίνεται να εδράζεται σε υποθαλαμικό ή /και υποφυσιακό επίπεδο

- ▶ Πρωτοπαθής (παρατεταμένος) υποθυρεοειδισμός στην παιδική (προεφηβική) ηλικία :
 - Επιβράδυνση ανάπτυξης, μεταβολές στην έκκριση GH, υποέκκριση ACTH (αν και κορτιζόλη παραμένει φυσιολογική)
 - οδηγεί σε πρόωμη ή καθυστερημένη ήβη

ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ - ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

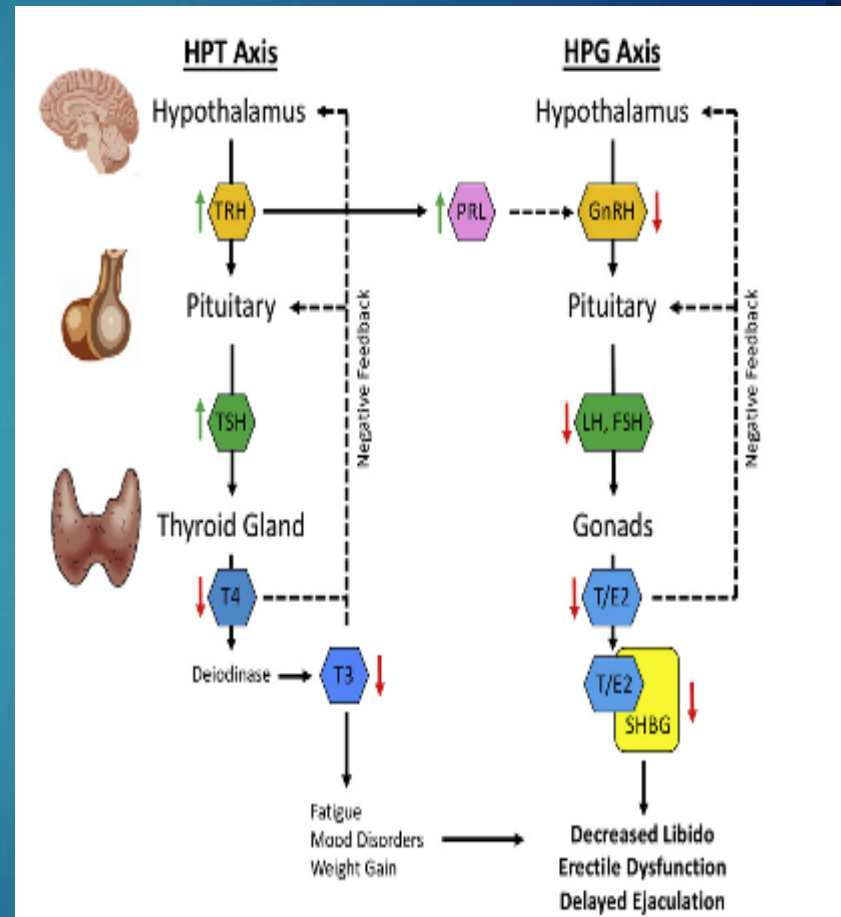
- ▶ Υποθυρεοειδισμός : δυσμενή επίπτωση στη σπερματογένεση με κύρια παράμετρο την **μορφολογία** των σπερματοζωαρίων
- ▶ Εάν εγκατασταθεί νωρίς στη ζωή, και είναι σοβαρός και παρατεταμένος, οδηγεί σε ιστοπαθολογικές διαταραχές (όπως φάνηκε από βιοψίες όρχεως)
- ▶ Υποθυρεοειδισμός μικρής διάρκειας, μετά την εφηβεία, δεν προκαλεί διαταραχές στο σπέρμα (ικανές να προκαλέσουν υπογονιμότητα)
- ▶ Κάποιες μελέτες συσχετίζουν την παρουσία θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων (TPO-ab) με ασθενοζωοσπερμία (συνύπαρξη σπερματικών αυτοαντισωμάτων?)

TABLE 2. Characteristics on quality of semen

First author (Ref.)	No. of patients investigated	Results
In hypothyroid men		
Griboff (92)	5	Normal sperm count. Semen exposure to room air produced loss of sperm motility in two patients.
De la Balze (93)	6	Histological abnormalities found in all in testicular biopsies.
Wortsman (94)	8	Seven of eight patients showed varying degrees of testicular atrophy.
Corrales Hernandez (95)	10	No abnormalities found.
Jaya Kumar (96)	8	Five of eight patients had sperm analysis done. No original data.
Krassas (97)	25	Morphology was the only sperm parameter significantly affected. Motility was also affected, but differences were not statistically significant.

ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ- ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

- ▶ Υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με
 - Διαταραχές libido, στυτική δυσλειτουργία, καθυστερημένη εκσπερμάτιση (έως 64% των πασχόντων)
 - Πρώιμη εκσπερμάτιση (χαμηλά ποσοστά 7%)
- ▶ Βαρύτερη διαταραχή : η στυτική δυσλειτουργία, αναστρέψιμη με την αγωγή υποκατάστασης
- ▶ Θα μπορούσε να αποδοθεί
 - Στη μειωμένη f-Testo?
 - Στην ήπια υπερπρολακτιναιμία?
 - στην αύξηση E2/Testo?
 - Σε άλλες δράσεις στο Κ.Ν.Σ.?

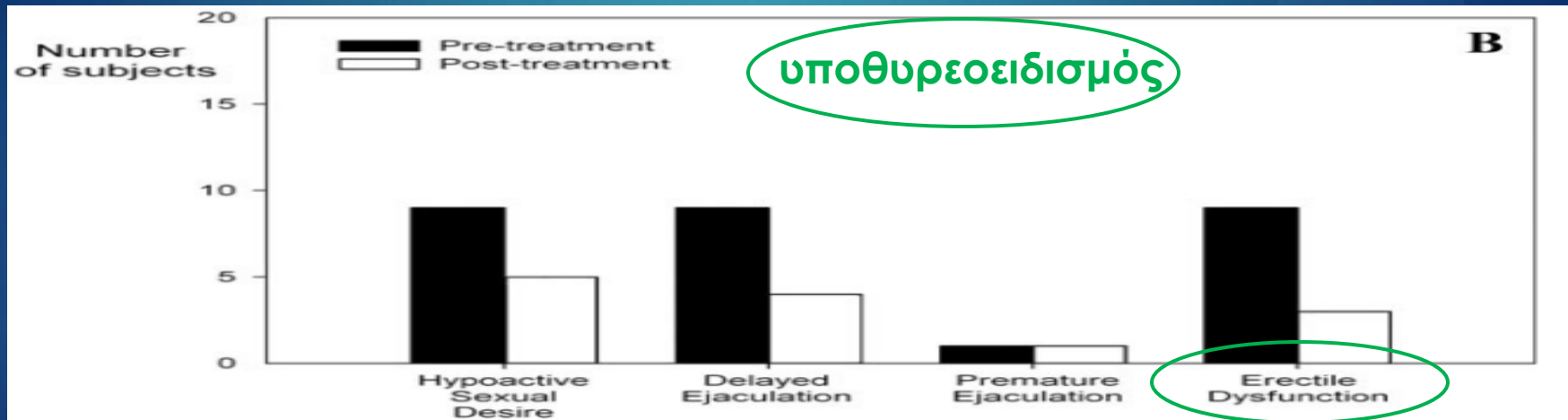
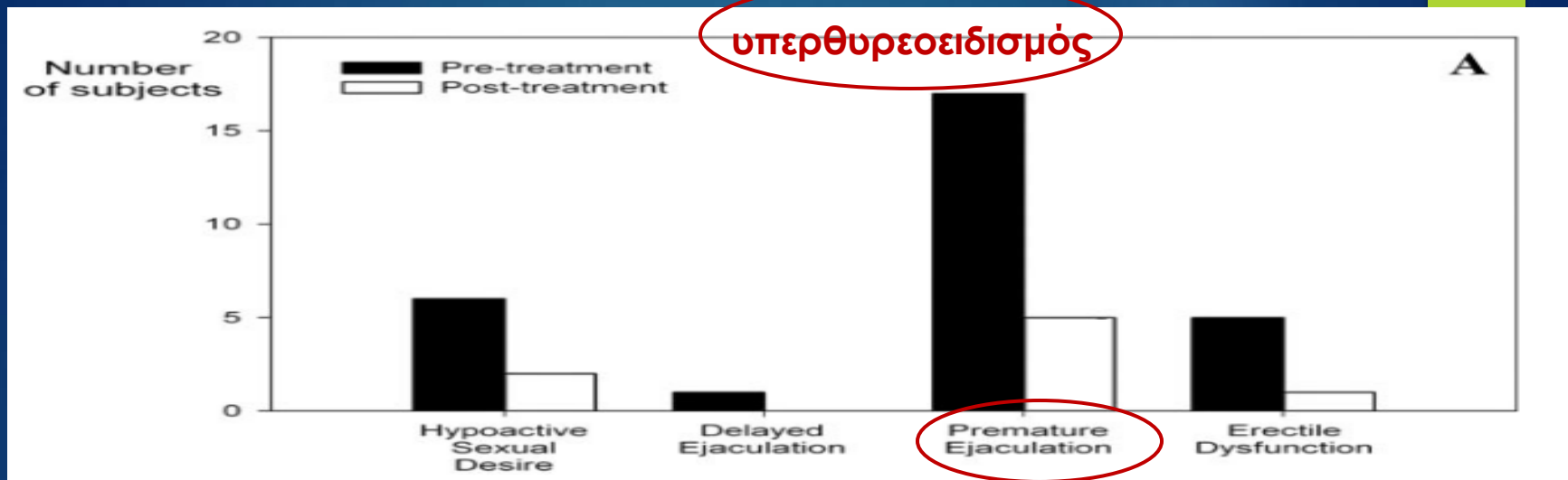


The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women.
Gabrielson, A et al. Sex Med Rev, 2019

Synopsis of hormonal changes in male and female thyrotoxicosis and hypothyroidism

	Thyrotoxicosis		Hypothyroidism	
	Males	Females	Males	Females
SHBG	↑	↑	↓ or N	↓
E ₂	N or ↑	↑	N	↓
Estrone		↑		↓
Production rate of estrogens		→		→ or ↓
Metabolic clearance rate of estrogens or androgens	↓	↓	↓	↓
Free E ₂	↑	→		N
Testosterone	↑	↑	↓	↓
Δ4-Androstenedione		↑	↓	↓
DHEA	↑	↑	↓	
Free testosterone	→		↓	N
Bioavailable testosterone	↑			
Conversion of testosterone to Δ4-androstenedione	↑	→ or ↑	↓	↑
Androgen conversion to estrone	↑	↑		
Progesterone	↑	↓ or →		↓ or →
LH	↑ or →	↑ or →	N	N
FSH	↑ or →	↑ or →	N	N
After GnRH				
LH	↑	↑	↓	↓
FSH	↑	↑	↓	↓

↑, Increase; ↓, decrease; →, no change; N, normal; —, not available.



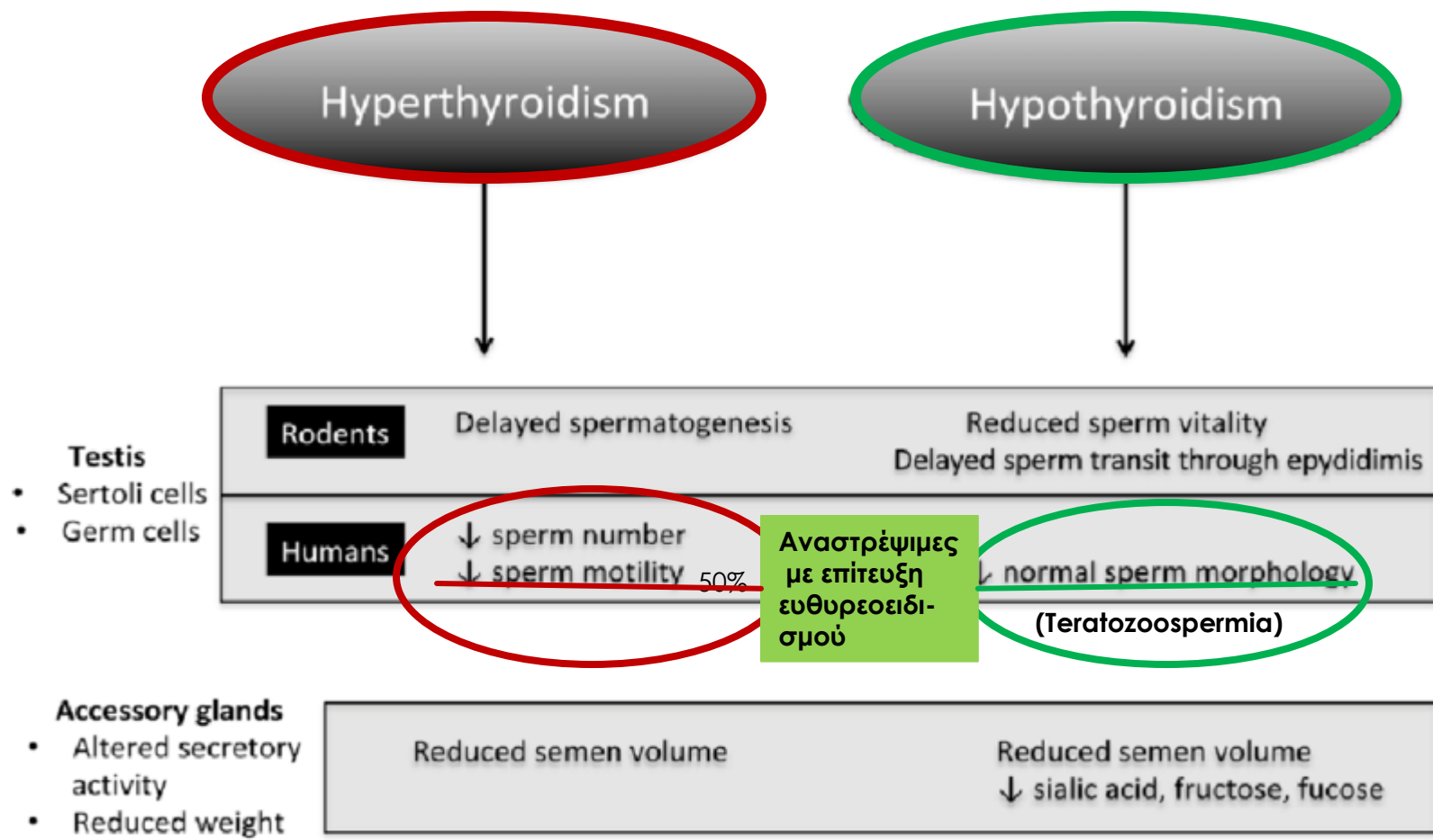
A, Hyperthyroidism before and after treatment. B, Hypothyroidism before and after treatment. The graphs show the prevalence of four features related to sexual dysfunction during hyperthyroidism and hypothyroidism (black columns, before treatment) and after restoration of euthyroidism (white columns, after treatment).

[Reproduced from C. Carani et

al., Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients.

J Clin Endocrinol Metab 90:6472–6479, 2005 (49), with permission. © 2005, The Endocrine Society.]

Effects of thyroid dysfunction on seminal characteristics in rodents and in humans



**ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-
ΥΠΟΦΥΣΗ-
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ
ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΗ
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ**

ΓΕΝΙΚΑ

- Stress ενεργοποιεί « fight or flight » απάντηση →
προτεραιότητα στην επιβίωση εναντι μη (άμεσα) αναγκαίων
μεταβολικών διεργασιών (αναπαραγωγή)

**Αυτό που άμεσα είναι ωφέλιμο (διαχείριση ενέργειας) ...
μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει σε αναπαραγωγική δυσλειτουργία**

- Τα γλυκοκορτικοειδή (GCs), σε συνδιασμό με παράγοντες από το συμπαθητικό ΝΣ επιδρούν στον hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) άξονα, σε όλα τα επίπεδα
 - **Υποθάλαμος** : αναστέλουν την απελευθέρωση GnRH
 - **Υπόφυση** : αναστέλουν τη σύνθεση γοναδοτροπινών
 - **Γonάδες** : αναστέλουν τη σύνθεση τεστοστερόνης
 - Επηρεάζουν σπερματογένεση και σεξουαλική συμπεριφορά

Ισχύει και το αντίστροφο

- Αλλαγές στα γοναδικά στεροειδή διαμορφώνουν την απάντηση στο stress (με διαφορετικό τρόπο στα δυο φύλα)
- Τα ανδρογόνα έχουν ανασταλτική δράση στον HPA άξονα

Handa et al,2013

ΓΕΝΙΚΑ (2)

- ▶ Πρώτα στοιχεία για παρεμβολή γλυκοκορτικοειδών στη σεξουαλική ωρίμανση και γονιμότητα, προέκυψαν από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με Addison's disease και Cushing's syndrome
- Ανεπάρκεια GCs και υπερκορτιζολαιμία : επηρεάζεται η έλευση της εφηβείας
- ▶ (Ζωικά μοντέλα) ενδομήτρια και προεφηβική έκθεση σε GCs : επηρεάζουν καθοριστικά τη (μελλοντική) αναπαραγωγική λειτουργία
- Έγκυα ποντίκια εκτέθηκαν σε stress, συνθετική ACTH, συνθετικά GCs → απόγονοι : καθυστερημένη έναρξη εφηβείας
- Περιγεννητική έκθεση σε ποντίκια → καθυστέρηση ήβης στα θήλεα και διαταραχές στη γονιμότητα σε θήλεα και αρρένα
- ▶ Η καθυστέρηση ενήβωσης συμβαίνει ανεξάρτητα από GnRH and LH → GCs : δρουν σε στόχους εκτός υποθάλαμο/υπόφυση

ΔΡΑΣΗ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ

- Stress προκαλεί ενεργοποίηση HPA άξονα → καταρράκτης ορμονικών σημάτων CRH-ACTH-CORT (κορτικοστερόνη-τρωκτικά)

Ρύθμιση GnRH από κορτικοστεροειδή

Άμεση

- GnRH νευρώνες εκφράζουν CRH υποδοχείς (CRH-R1, R2) και υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών (GRs)
- CRH και CORT αναστέλλουν παραγωγή GnRH → επιδρά στην αιχμή της LH
- συνέπειες για την αναπαραγωγή?(μικρής διάρκειας stress vs παρατεταμένο stress)

Έμμεση (upstream)

Kisspeptin (KISS1) ενεργοποιητής GnRH :

Καταστέλλεται από

- CRH και CORT
- Ενδοτοξίνες, υπογλυκαιμία stress κινητοποίησης, κοινωνική απομόνωση

GnIH (Gn-inhibitory hormone) :

Διεγείρεται από CORT



Αναστέλλονται οι GnRH παλμοί

ΔΡΑΣΗ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ (1)

- ▶ Τα γοναδοτρόπα κύτταρα του ποντικίου εκφράζουν GRs
- ▶ Καταστέλλουν σύνθεση και έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση... **αλλά**...μεγάλη μεταβλητότητα στις επιδράσεις (εξαρτάται από είδος και διάρκεια στρεσογόνου παράγοντα)
- ▶ Επηρεάζουν την ευαισθησία της υπόφυσης στην παλλίνδρομη ρύθμιση από τα οιστρογόνα → μειωμένη απαντητικότητα στο GnRH (Baldwin, 1979). **Παρεμβαίνουν στη μεταγραφή των GnRH-R**
- ▶ LH και FSH ετεροδιμερείς γλυκοπρωτείνες κοινή alpha-subunit (αGSU) και ειδική β-subunit (LHβ και FSHβ)
 - Breen et.al. Χρόνιο Stress κινητοποίησης και CORT **μειώνουν τα επίπεδα LH-β mRNA και μειώνουν την έκκριση LH από την υπόφυση in vivo**
- ▶ Η απάντηση της FSH στο stress ποικίλλει.
 - Κάποιες μελέτες δείχνουν μείωση στα επίπεδα του FSH mRNA ως απάντηση στην CORT
 - Οι περισσότερες **δεν δείχνουν συσχέτιση ειδικά στο οξύ stress**

ΔΡΑΣΗ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ(2)

- ▶ Δεν έχουμε ξεκάθαρες απαντήσεις
- ▶ Έχουν περιγραφεί ανασταλτικές και διεγερτικές δράσεις

Το οξύ stress ρυθμίζει τον HPG άξονα αυξάνοντας LH, prolactin και FSH στο πλάσμα

Η χορήγηση οξέως GCs μειώνει την αιχμή της LH στα θήλεα

Χρόνιο stress κινητοποίησης μειώνει επίπεδα LH σε άρρενα και θήλεα

Χρόνιο stress κινητοποίησης μειώνει επίπεδα LH και prolactin χωρίς μεταβολή στην FSH. Όμως τα επίπεδα LH και FSH στην υπόφυση αυξήθηκαν
Σύνθεση ~~=~~ Έκκριση

- ▶ Σχεδιασμός μελετών με μεγάλη ετερογένεια (διαφορετικά είδη, φύλα, στρεσογόνα ερεθίσματα, χρονική διάρκεια stress)

ΔΡΑΣΗ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΧΙ

- ▶ Υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών (GR- πυρηνικός) : **κύτταρα Leydig**, κύτταρα Sertoli, πρωτογενή σπερματοκύτταρα, επιδυμίδα
- ▶ Οξύ και χρόνιο stress : αυξημένα GCs **αναστέλλουν παραγωγή Testo, σπερματογένεση και libido** (ανεξάρτητες από υποθάλαμο/υπόφυση)

Δράση στη στεροϊδογένεση

- Μείωση στην έκκριση Testo
- Down regulation στον LH υποδοχέα (μείωση απαντητικότητας γονάδας)
- Αναστολή ενζύμων στεροϊδογένεσης
- Επάγουν απόπτωση των κυττάρων Leydig

Δράση στη σπερματογένεση

- GCs επάγουν απόπτωση των γεννητικών κυττάρων
- Χρόνιο stress μειώνει των αριθμό των σπερματίδων/προκαλεί oligospermia
- Επίδραση στην ωρίμανση σπερματοκυττάρων στην επιδυμίδα

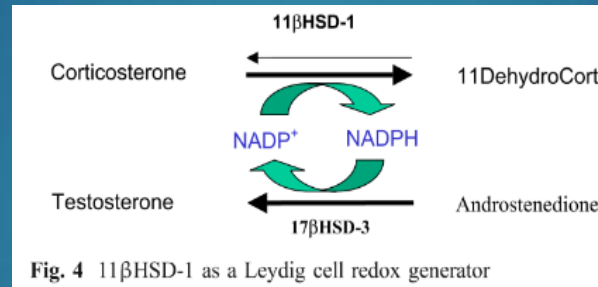
Έκθεση αρρενος σε ενδομήτριο ή περιγεννητικό stress ή στην έναρξη της εφηβείας

Ελατώνει ρυθμό πολλαπλασιασμού κυττάρων Leydig

Ρυθμίζει την απαντητικότητα του (ενήλικου) HHA άξονα σε χαμηλότερης έντασης ερέθισμα

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΡΗΓΟΡΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΟΤΡΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ Leydig

Αδρανοποίηση
CORT
στο κύτταρο Leydig

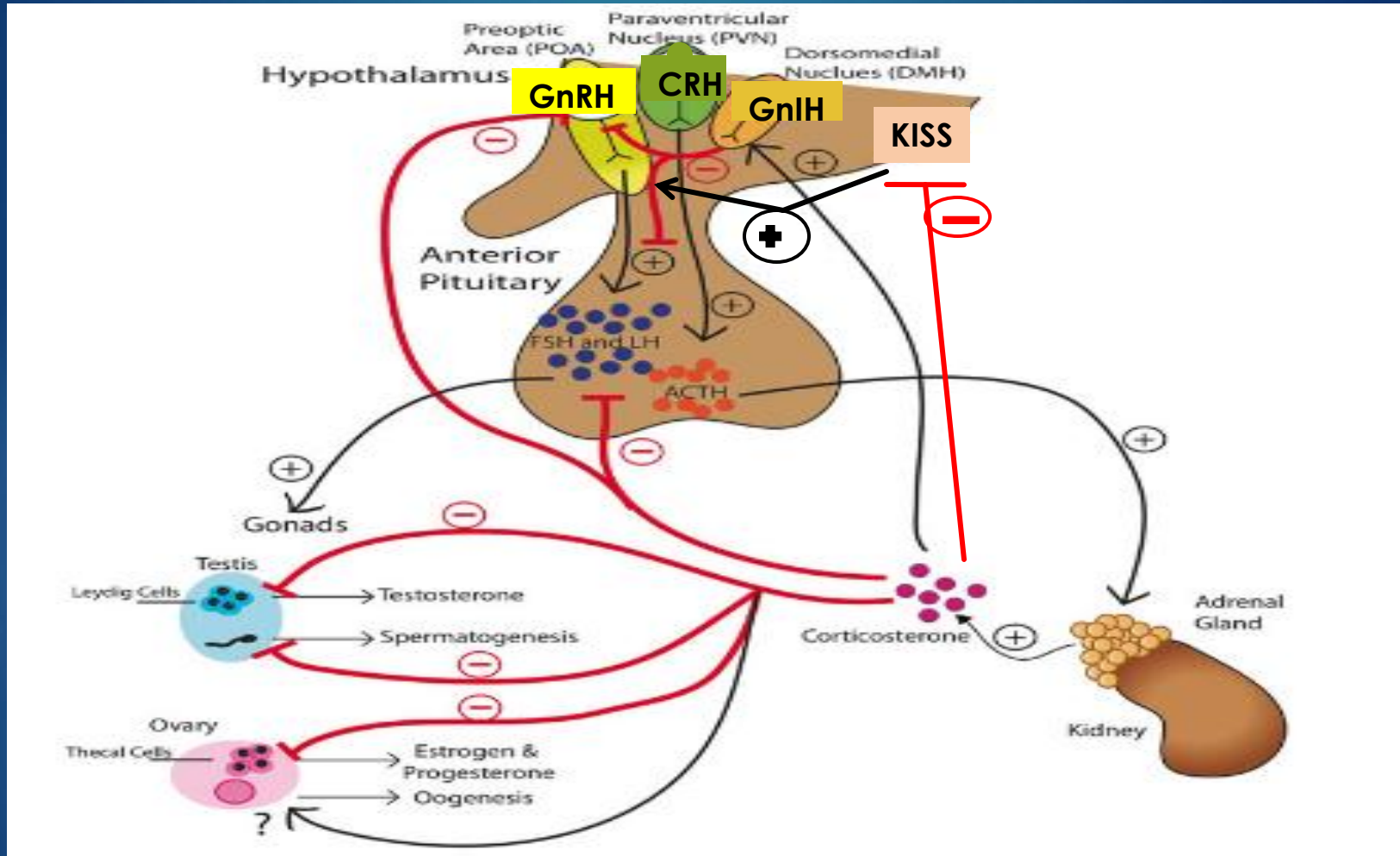


Ανασταλτική δράση : όταν
[COTR] > δραστικότητα
οξειδοαναγωγικών
συστημάτων

- ▶ Μη γενομικές δράσεις (πιθανά μέσω μεμβρανικού υποδοχέα? Μπορεί να εμπλέκεται και ο GR με εναλλακτικό μηχανισμό?)
- ▶ Άμεσες (30' από την χορήγηση CORT)

(Hu et al,2008)

Summary schematic of glucocorticoid and HPA axis interaction with the HPG axis and reproductive function



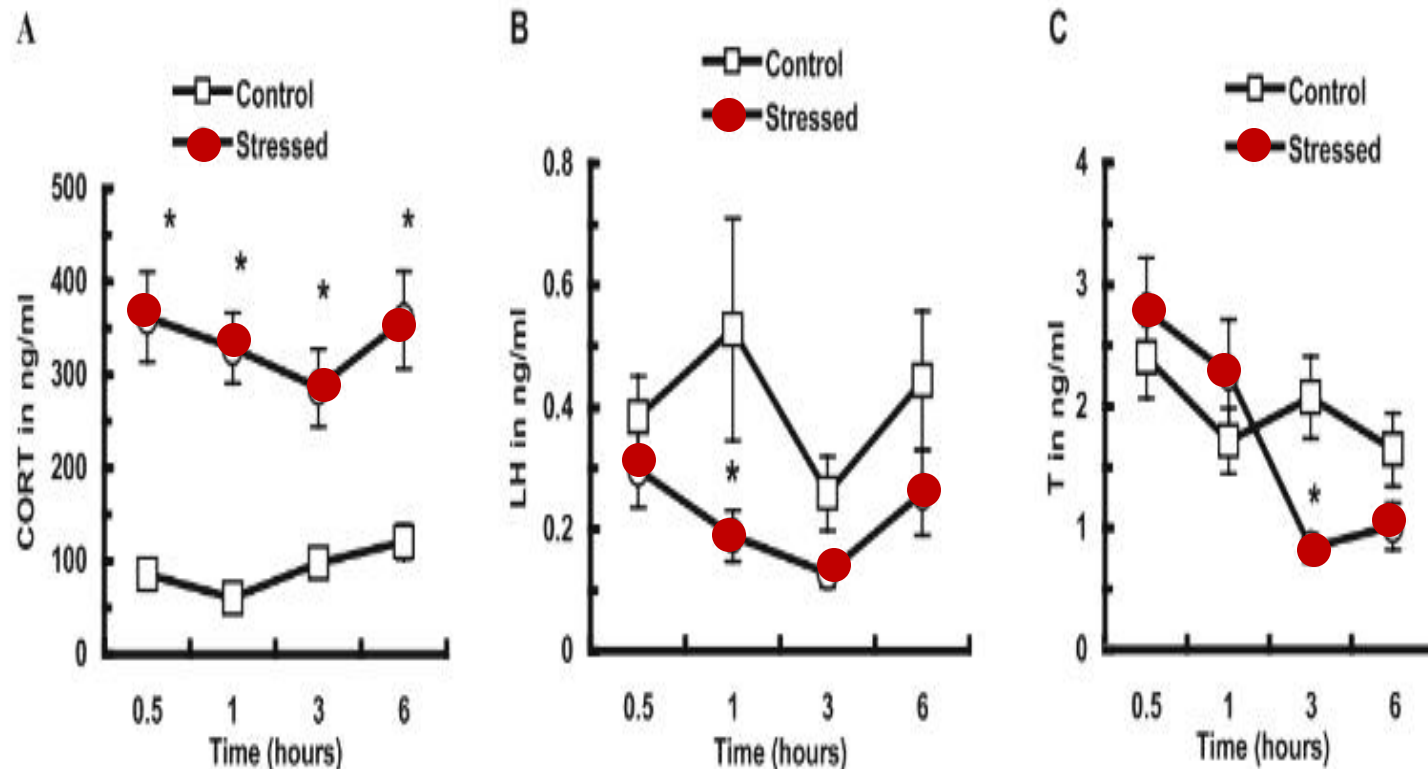


Fig. 2 Serum corticosterone, LH and testosterone concentrations during immobilization stress. Stressed rats were immobilized for periods of 0.5–6 h. Tail tip bleeds were performed on both control and stressed rats. Control rats did not undergo immobilization for longer than 5 min, and were bled at the same time points as the

stressed rats. Sample sizes for 0.5, 1, 3 and 6-h were, respectively: 13, 13, 15, and 15 in the control group; and 14, 11, 15, and 14 in the stressed group. **a** Corticosterone; **b** LH; **c** testosterone. The asterisks denote a significant difference from control at $P < 0.05$

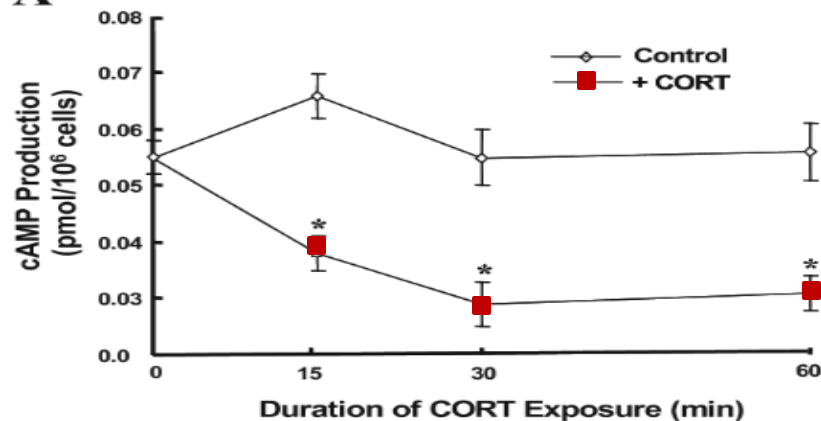
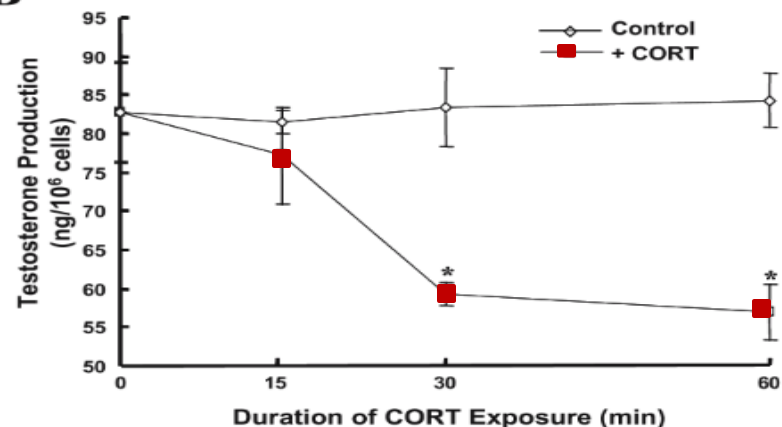
A**B**

Fig. 3 Leydig cells were incubated with or without CORT (1.44 μ M) for 0, 15, 30 and 60 min firstly and cells were then stimulated with LH (100 ng/ml) for 20 min. **a** Total cAMP content of Leydig cells from CORT-treated and non-CORT-treated groups. **b** Testosterone production by Leydig cells after treatment with CORT in vitro. Data are expressed as means $\pm$ SEMs of three experiments. *Significant difference between the two groups ($P<0.05$). Reprinted from Dong et al. (2004), with the permission of the publisher

Table 1 Serum hormone values and apoptotic frequency in Leydig cells (annexin-v labeling) during immobilization stress. Values are means $\pm$ SEM ($n=6$). The asterisks designate a significant difference compared to controls at $P<0.05$

	Control (1 day)	Acute stress (3 h, 1 day)	Control (7 days)	Chronic stress (3 h, 7 days)
LH (ng/ml)	0.37 $\pm$ 0.04	0.43 $\pm$ 0.05	0.51 $\pm$ 0.06	0.45 $\pm$ 0.03
CORT (ng/ml)	127.8 $\pm$ 13.6	305.9 $\pm$ 24.0*	139.0 $\pm$ 14.1	329.5 $\pm$ 30.7*
Testosterone (ng/ml)	3.32 $\pm$ 0.40	1.27 $\pm$ 0.13*	3.51 $\pm$ 0.28	1.08 $\pm$ 0.15*
Annexin-v labeling (%)	1.14 $\pm$ 0.15	24.08 $\pm$ 2.74*	1.92 $\pm$ 0.31	30.51 $\pm$ 3.41*

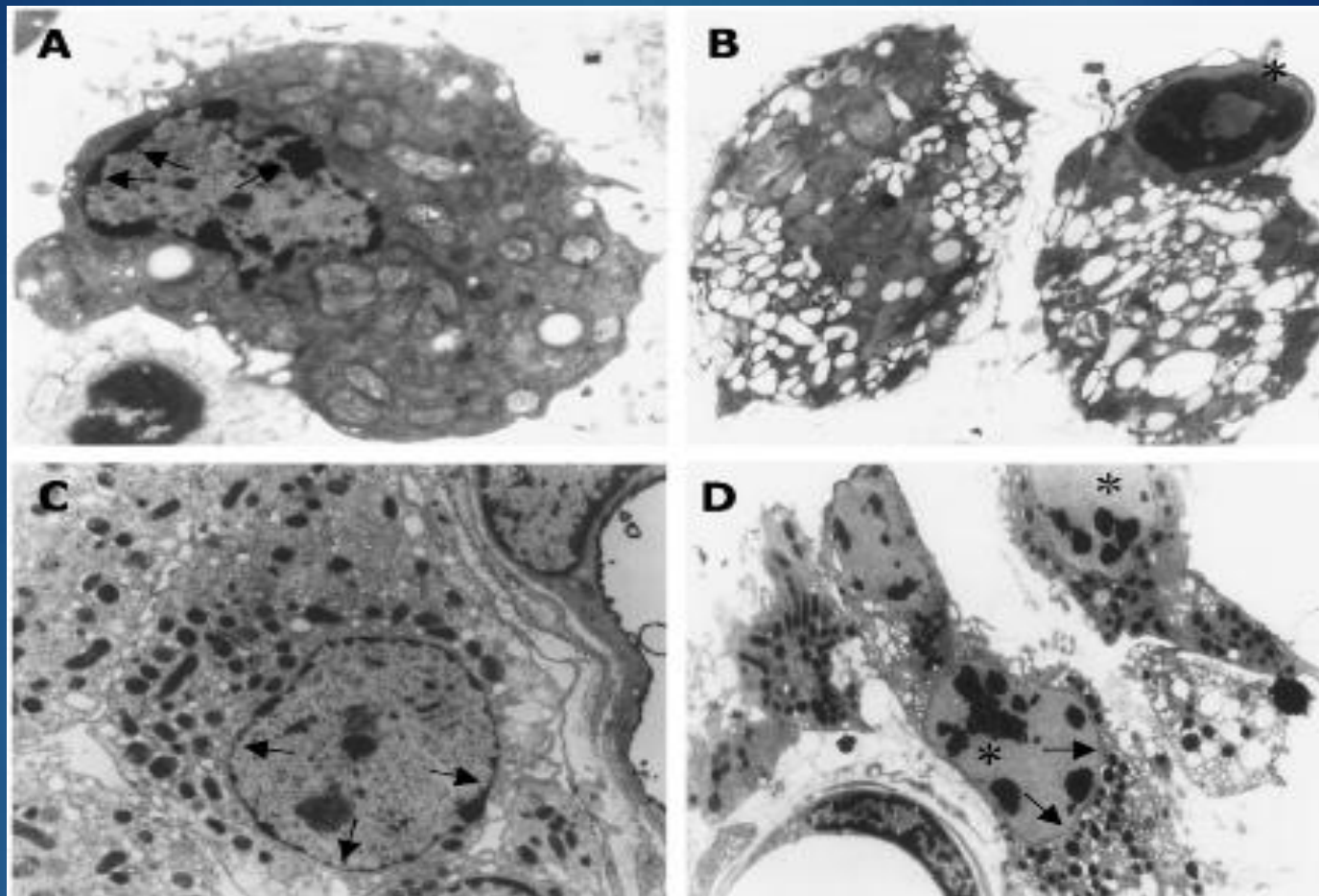


FIG. 1. Electron micrograph of apoptotic ALC treated with CORT (100 nm) *in vitro* for 24 h (B) or 2.5 mg/100 g BW *in vivo* (D). Aggregation of nuclear chromatin within apoptotic Leydig cells was apparent (asterisks). Purified control Leydig cells (A) and Leydig cells *in situ* in control animals (C) had typical ultrastructural characteristics associated with this cell type, including abundant smooth endoplasmic reticulum and prominent rim of heterochromatin beneath the nuclear membrane (arrows). A monocyte is adjacent to the Leydig cell in the lower left side of A. Magnification: A and B, $\times 6000$; C and D, $\times 3000$.

Glucocorticoid Induces Apoptosis in Rat Leydig Cells

Reduction of Serum Testosterone Levels During Chronic Glucocorticoid Therapy

MICHAEL R. MacADAMS, M.D.; RICHARD H. WHITE, M.D.; and BRADLEY E. CHIPPS, M.D.;
Sacramento, California
Annals of Internal Medicine. 1986;104:648-651.

Μελετήθηκε η επίδραση της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, στον ΥΥΓ άξονα, σε άνδρες με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο

Ομάδα
μελέτης

- 16 άνδρες
- Ηλικία 67 ± 4 ΣΒ 81 ± 11 kg
- Πρεδνιζολόνη ή μεθυλ-πρεδνιζολόνη >1 μήνα ,
- Σταθερή δοσολογία >1 εβδομάδα

Ομάδα
ελέγχου

- 11 άνδρες
matched ως προς:
- ηλικία 64 ± 5 ΣΒ 73 ± 13 kg
- βαρύτητα της νόσου
(Forced Expiratory Volume στο 1'
- λοιπή Φ.Α.

Συμπεράσματα

- Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή συχνά προκαλεί μεγάλη μείωση στα επίπεδα testo (>50%)
 - ❖ Η δράση αυτή εκδηλώνεται και σε σχετικά χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης ή μεθυλ-πρεδνιζολόνης ~15 mg/d
- Οι φυσιολογικές τιμές FSH and LH υποδεικνύουν καταστολή της έκκρισής τους από την υπόφυση, χωρίς να αποκλείεται καταστολή της στεροϊδογένεσης στον όρχι
 - ❖ Αυτή η δράση φαίνεται να σχετίζεται με καταστολή του GnRH στον υποθάλαμο
 - ❖ Η φυσιολογική απάντηση στη χορήγηση συνθετικού GnRH υποδεικνύει ακέραια υπόφυση

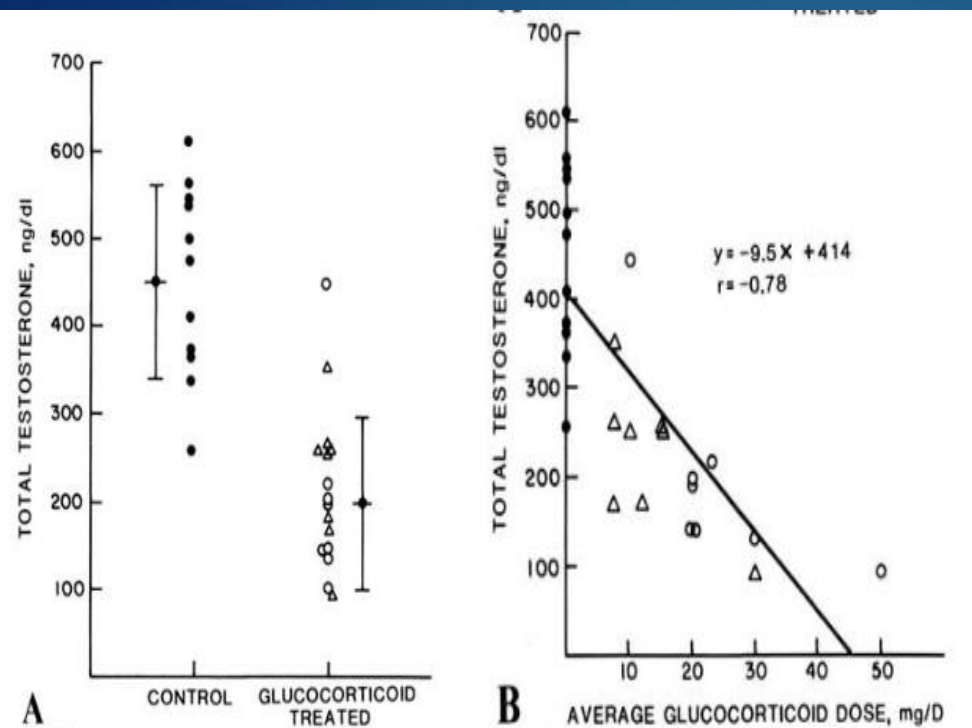


Figure 1. Total testosterone levels in control patients (*closed circles*) and patients receiving glucocorticoid therapy daily (*open circles*) or on alternating days (*triangles*). In **Figure 1A**, the horizontal lines indicate mean $\pm$ SD. **Figure 1B** shows the correlation between the testosterone level and average glucocorticoid dose.

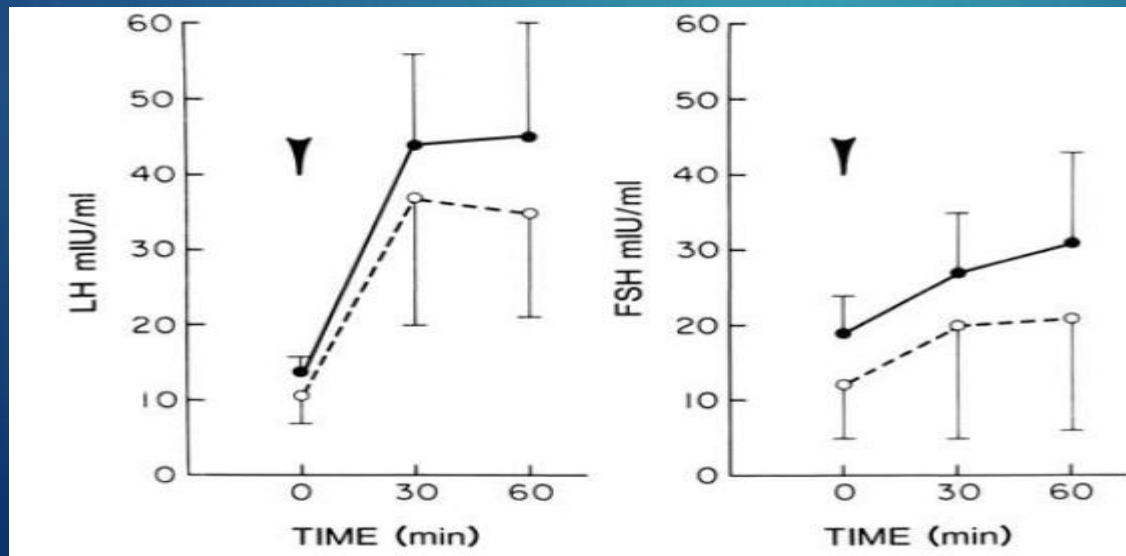


Figure 2. Serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) concentrations before and after administration of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) in six control patients (*solid circles*) and six glucocorticoid-treated patients (*open circles*). The arrows represent the intravenous injection of 100 μ g of GnRH. Data are means $\pm$ SD.

Production Rates of Testosterone in Patients With Cushing's Syndrome

H. Vierhapper, P. Nowotny, and W. Waldhäusl

Metabolism, Vol 49, No 2 (February), 2000: pp 229-231

Προσδιορίστηκε ο ρυθμός παραγωγής τεστοστερόνης σε 16 ασθενείς με Cushing's s. : 12 γυναίκες και 4 άνδρες

Ομάδα ελέγχου

12 υγιείς άνδρες 22-34 ετών
και 5 υγιείς γυναίκες 19-32 ετών

Σκέλος της μελέτης που αφορά τους άνδρες

Αποτελέσματα :

Μειωμένος ρυθμός παραγωγής τεστοστερόνης στην ομάδα μελέτης στα κατώτερα φυσιολογικά ή και κάτω από το φυσιολογικό όριο
(mean: 106 ± 70 $\mu\text{g/h}$ vs 210 ± 70 $\mu\text{g/h}$ (healthy men) (P < .05)

Συμπέρασμα

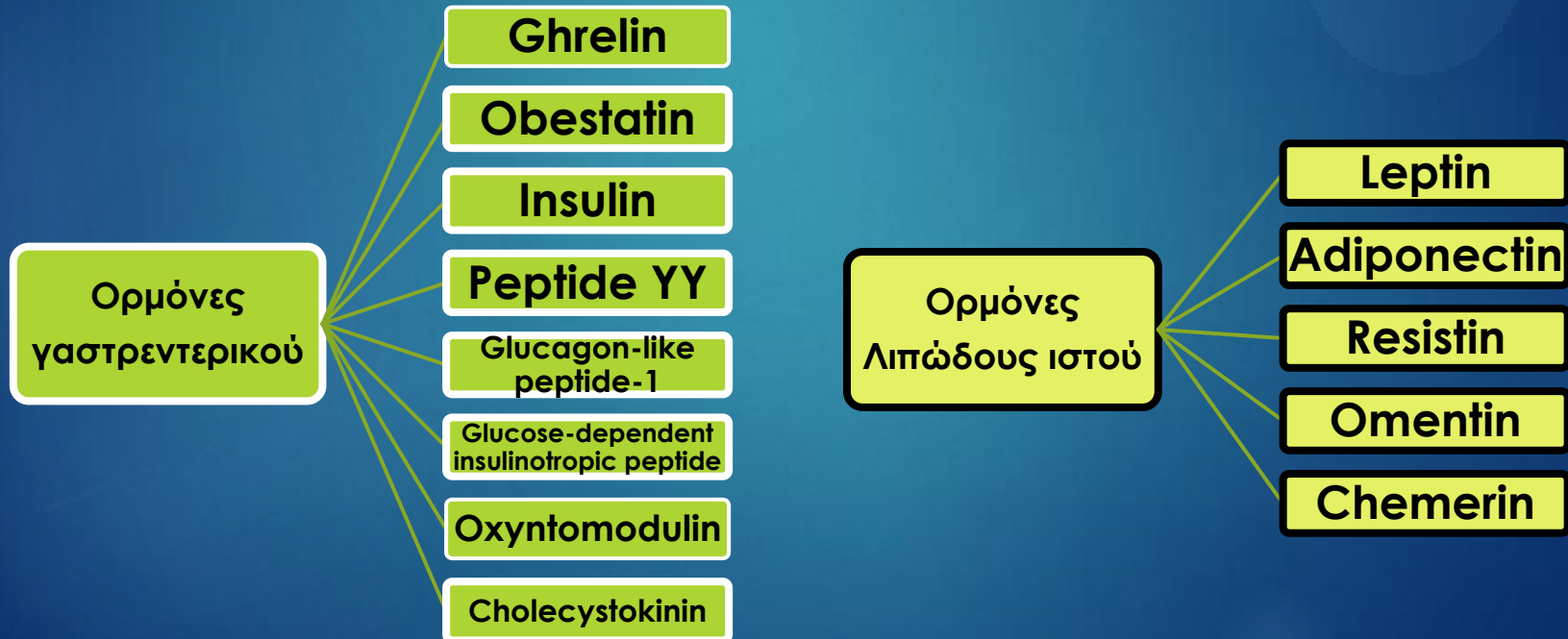
στους άνδρες με Cushing's s.
η αυξημένη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα
οδηγεί σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό
(ανεξάρτητα από χωροκατακτητικές βλάβες στην υπόφυση)



ορμόνες γαστρεντερικού και αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα

ΓΕΝΙΚΑ

- ▶ Αναπαραγωγική λειτουργία στενά συνδεδεμένη με την ενεργειακή ομοιόσταση.
- ▶ Ορμόνες γαστρεντερικού και ορμόνες λιπώδους ιστού αλληλεπιδρούν με τον αναπαραγωγικό άξονα και μεταξύ τους
- ▶ Leptin και Insulin : **διεγερτική δράση** στην έκκριση **GnRH**
- ▶ Ghrelin : **ανασταλτική δράση** στον υποθάλαμο
- ▶ Ερευνάται ο ρόλος τους και σε άλλες θέσεις του αναπαραγωγικού άξονα



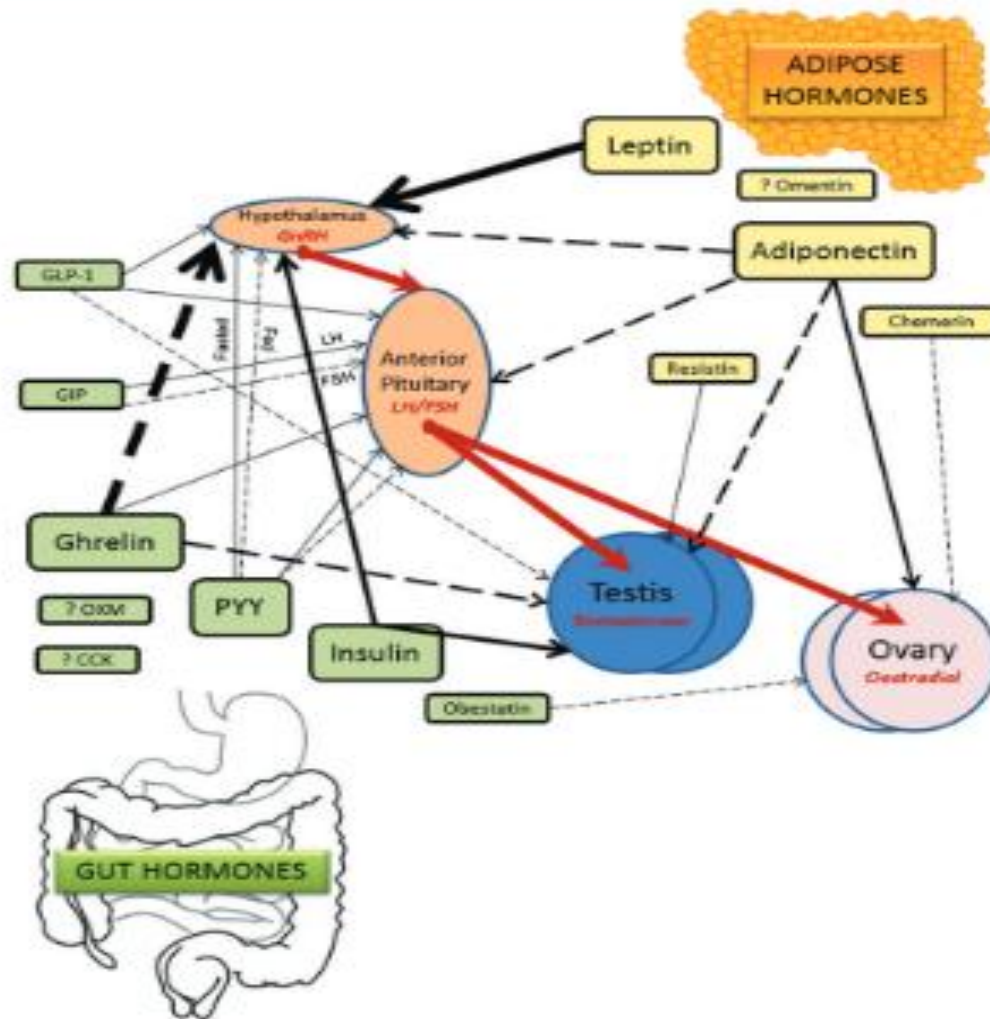


Figure 1

Schematic showing relationship between gut hormones (in green) and adipose hormones (in yellow) with the reproductive axis. Solid arrows represent positive effects and broken arrows represent negative effects. The thickness of arrow represents an estimate of potency of this effect from the reviewed literature. Effects (if any) of omentin, oxyntomodulin (OXM) and cholecystikinin (CCK) on the reproductive axis are unclear. (GIP, glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide-1; PYY, peptide YY3-36.)

Table 1 Gut hormones: metabolic and reproductive summary.

Gut hormone	Metabolism Predominant site of secretion	Stimulus for secretion	Metabolic effects	Reproduction Hypothalamic effects	Pituitary effects	Gonadal effects	Overall effect on reproductive axis
Ghrelin	Oxyntic cells of gastric mucosa	Fasting	↑ Feeding/ appetite (orexigenic) ↑ Growth hormone	↓ GnRH μέσω kisspeptin	↑ LH from animal explants ↑ Prolactin	↓ Leydig cell proliferation, testosterone secretion, luteal function and progesterone release	↓ Σύνδεσμος μεταβολισμού-αναπαραγωγής
Obestatin	Oxyntic cells of gastric mucosa	Fasting	May have similar effects to ghrelin	—	—	↓ Human luteal cell function	Unclear
Insulin	Pancreatic β-cells	Glucose intake	Multiple effects on glucose homeostasis	↑ LH in mice via GnRH ↑ LH pulse frequency in women Άνδρες : - δράση στην LH	—	↑ Spermatozoal DNA synthesis and differentiation in newt Exogenous insulin can regenerate testis and restore fertility in hypogonadal rats	Permissive/
PYY	Entero-endocrine L-cells of distal ileum and colon	Food intake	Glucose homeostasis, anorectic	↑ GnRH release in fasted but ↓ GnRH in fed adult rat	Controversial. ↓ ↑ Gonadotrophins in adult male rats ↓ Gonadotrophins in prepubertal male rats (no change in female)	—	↓
GLP-1	Ileum and colon L-κύτταρα	Carbohydrate and fat	Insulin release, delayed gastric emptying,	↑ GnRH	↑ LH in male rats in vivo ↔ LH in healthy	↓ LH-independent testosterone pulse frequency in healthy	Unclear

Table I Gut hormones: metabolic and reproductive summary.

Gut hormone	Metabolism			Reproduction			Overall effect on reproductive axis
	Predominant site of secretion	Stimulus for secretion	Metabolic effects	Hypothalamic effects	Pituitary effects	Gonadal effects	
GIP	K-cells of small intestine	Carbohydrate and fat	Insulin release	—	↑ LH and FSH secretion <i>in vitro</i> ↓ FSH (but not LH) <i>in vivo</i> (rat)	—	Unclear
OXM	Entero-endocrine L-cells of distal ileum and colon	Carbohydrate and fat	Decrease gastric acid secretion and ghrelin, anorectic	May act through modulation of other gut and adipose hormones			Unclear
CCK	Entero-endocrine L-cells of upper small intestine	Fat/protein	pancreatic enzyme, bile and insulin release, anorectic				Unclear

Hypothalamic effects include studies where proven GnRH-dependent gonadotrophin changes were observed (otherwise listed as pituitary effect). The overall effect on the reproductive axis determined by review of currently available data. The '—' symbol signifies no data available. (CCK, cholecystokinin; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide-1; OXM, oxyntomodulin; PYY, peptide YY3-36.

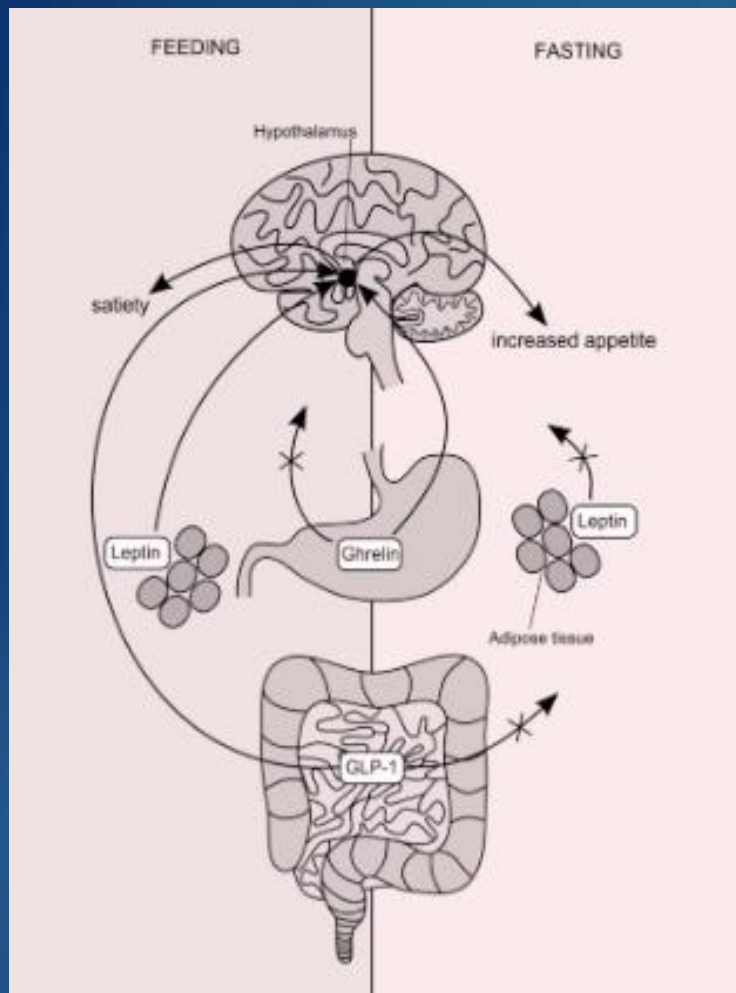


Fig. (1). Effect of feeding and fasting on ghrelin, leptin and GLP-1. During and after feeding, there is a decrease in ghrelin production by stomach. Contrastingly, GLP-1 production from the gut is increased and the serum levels of leptin rise. These changes are detected by the brain and result in decreased appetite and a feeling of satiety. During fasting, decreased food intake suppresses the release of GLP-1 from the gut while stimulating the secretion of ghrelin by the stomach. Serum levels of leptin also decrease during fasting. These changes are detected by the brain leading to the increase of appetite.

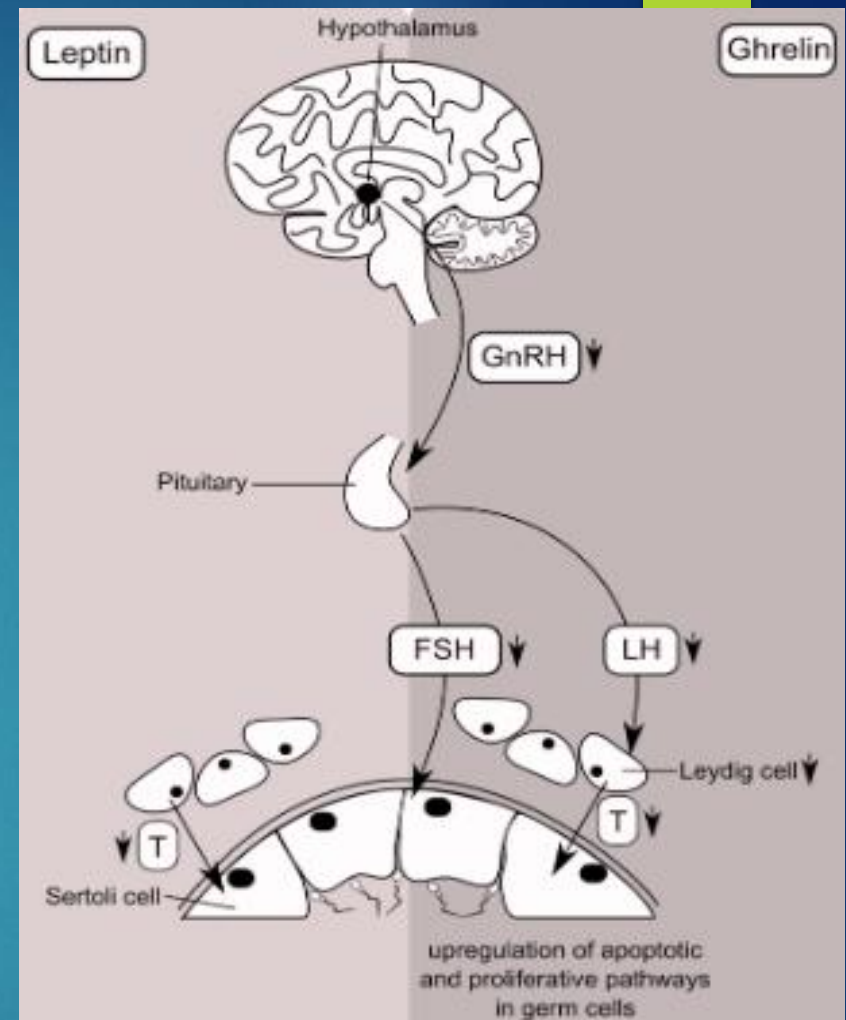


Fig. (2). Reported effects of leptin and ghrelin in male reproductive axis. High levels of leptin exert an inhibitory effect in the secretion of testosterone by Leydig cells. In male rats, administration of ghrelin reduces GnRH pulse frequency. Longer duration and pulsatile studies have shown that these hormones also affect LH and FSH signaling in men. Notably, secretion of testosterone is dose-dependently inhibited by ghrelin. Ghrelin is able to inhibit Leydig cell proliferation. Recently was also suggested that ghrelin may regulate spermatogenesis by an upregulation of apoptotic and proliferative pathways in germ cells.

Increased insulin resistance in men with unexplained infertility

Ragaa Mansour ^{a,*}, Yahia El-Faissal ^{a,b}, Ahmed Kamel ^{a,b}, Omnia Kamal ^a,
Gamal Aboulserour ^a, Mohamed Aboulghar ^{a,b}, Ibrahim Fahmy ^{a,c}

REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE 35 (2017) 571–575

Case-control προοπτική μελέτη

Σκοπός : να διερευνηθεί η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη σε άνδρες με ανεξήγητη (ιδιοπαθή) υπογονιμότητα

Ομάδα μελέτης

160 άνδρες με ανεξήγητη олиγοσπερμία
(sperm count $<10 \times 10^6/\text{ml}$)
φυσιολογικό ορμονικό προφίλ

Ομάδα ελέγχου

79 άνδρες
Αποδεδειγμένη γονιμότητα
το προηγούμενο έτος

Προσδιορίστηκαν :



Table 1 – Participants' characteristics and study results.

	Study group (n = 160)	Control group (n = 79)	Reference ranges	P-value
Age (years)	35.12 ± 6.15	34.51 ± 5.61	–	NS
BMI	29.79 ± 3.21	29.12 ± 3.75	–	NS
Fasting serum insulin (mIU/ml)	13.67 ± 10.44	5.46 ± 3.15	0–25	<0.0001
Fasting blood glucose (mg/dl)	95.86 ± 25.22	94.41 ± 30.40	65–105	NS
Insulin resistance (inverse QUICKI)	2.99 ± 0.33	2.61 ± 0.33	–	<0.0001
Insulin resistance (HOMA)	3.07 ± 2.81	1.25 ± 0.75	–	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)	198.29 ± 37.52	182.45 ± 35.92	116–212	<0.05
Triglycerides (mg/dl)	142.82 ± 105.31	114.59 ± 61.42	50–150	NS
High-density lipoproteins (mg/dl)	43.15 ± 10.62	43.65 ± 15.02	40–80	NS
Low-density lipoproteins (mg/dl)	139.52 ± 106.54	140.74 ± 138.43	85–125	NS
FSH (mIU/ml)	4.71 ± 2.57	3.15 ± 1.92	1–10	<0.0001
LH (mIU/ml)	4.98 ± 2.41	3.15 ± 1.12	1.8–12	<0.0001
Prolactin (ng/ml)	12.82 ± 6.95	12.01 ± 7.96	3–15	NS
Total testosterone (ng/ml)	5.35 ± 3.02	6.62 ± 3.51	2.49–8.36	<0.001

Values presented as mean ± SD.

BMI = body mass index; NS = not statistically significant.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν άνδρες με ιδιοπαθή υπογονιμότητα, IR και μεταβολικά χαρακτηριστικά αντίστοιχα με του PCOs

Μελέτες έδειξαν ότι πατέρες, αδελφοί και γιοί γυναικών με PCOs εμφανίζουν :

- IR
- Αυξημένες βασικές τιμές FSH, LH (δεν συσχετίζονται με χαμηλή τιμή Testo)
νευρο-ενδοκρινική διαταραχή στην έκκριση γοναδοτροπινών?
- Αυξημένη απάντηση στη χορήγηση αναλόγου GnRH
- Επηρασμένο λιπιδαιμικό προφίλ (οι αδελφοί)

I. Θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί αν οι άνδρες της ομάδας μελέτης έχουν 1^ο βαθμού συγγενή με PCOs

II. Στην παρούσα μελέτη η υπογονιμότητα δεν μπορεί να συσχετιστεί με BMI (ίδιο στις δύο ομάδες) ή με γοναδοτροπίνες (ε.φ.ο. και στις δύο ομάδες), παρά μόνο με την IR
• με ποιο μηχανισμό η IR μπορεί να επηρεάσει τη σπερματογένεση?

III. Στην παρούσα μελέτη η τιμή της Testo βρέθηκε χαμηλότερη στην ομάδα μελέτης

- Calderón et al, 2016 : εξέτασαν τη σχέση υπογοναδισμού με την παχυσαρκία και την IR (**αρνητική συσχέτιση μεταξύ f-Testo, T-Testo και IR**)
- Θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω η συσχέτιση υπογοναδισμού/ IR

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1)The Role of Thyroid Hormone in Testicular Development and Function. Wagner M. et al.,J Endocrinol, 2008
- 2)Thyroid Function and Human Reproductive Health G. E. Krassas. Endocrine Reviews, October 2010
- 3) Thyroid and male reproduction. Anand Kumar et al,Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Jan-Feb 2014
- 4) Thyroid dysfunction and semen quality.Sandro La Vignera et al,International Journal of Immunopathology and Pharmacology,2018
- 5)Stress hormone and male reproductive function. Hardy M. et al. Cell Tissue Res,2005
- 6)Rapid mechanisms of glucocorticoid signaling in the Leydig cell. Hu Guo-Xin et al. Steroids,2008
- 7) Reduction of Serum Testosterone Levels During Chronic Glucocorticoid Therapy. MICHAEL R.MacADAMS, Annals of Internal Medicine. 1986
- 8)Glucocorticoid Regulation of Reproduction Anna C. Geraghty et al Glucocorticoid Signaling, Advances in Experimental Medicine and Biology (2015)
- 9)The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction Alexander N. Comninos,et al .Human Reproduction Update, 2013
- 10)Increased insulin resistance in men with unexplained Infertility Ragaa Mansour. REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE , 2017
- 11)Male Fertility and Obesity: Are Ghrelin, Leptin and Glucagon-Like Peptide-1 Pharmacologically Relevant? Marco G. Alves et al. Current Pharmaceutical Design, 2016



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

« Τίποτα πίσω μου, όλα είναι μπροστά μου όπως
είναι πάντα στο δρόμο »

Τζακ Κέρουακ (1922 – 1969)