

Επίπτωση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη στην αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα

Z. Μούσλεχ

Περίληψη

Η υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από 12 μήνες συνουσίας χωρίς να λαμβάνονται μέτρα προστασίας. Επηρεάζει 15% περίπου των νέων ζευγαριών. Όλες οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως η παθογένεσή της σχετίζεται και με τα δυο φύλα ενώ σπανιότερα αποδίδεται σε παράγοντες που αφορούν ταυτόχρονα και τους δυο. Ειδικά η ανδρική υπογονιμότητα αποδίδεται σε παθολογοανατομικά, ενδοκρινικά και ανοσολογικά αίτια όπως η πρωτοπαθής δυσλειτουργία των όρχεων, οι διαταραχές της μεταφοράς του σπέρματος και τα νοσήματα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης που καταλήγουν σε δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Πρόσφατα εντάχθηκαν στους παράγοντες που επηρεάζουν την ανδρική γονιμότητα η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Η αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού και ειδικότερα η αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους επιδρά στη βιοσύνθεση των στεροειδών του φύλου και συγκεκριμένα την αύξηση της μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στους περιφερικούς ιστούς και τα χαμηλά επίπεδα της SHBG, στα επίπεδα των νευροπεπτιδίων που ρυθμίζουν την ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία και στη βιοσύνθεση και ποιότητα του σπέρματος. Η ανακάλυψη του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, το οποίο ρυθμίζει τη δράση του λιπώδους ιστού και των αναπαραγωγικών οργάνων, έχει καταστήσει την παχυσαρκία βασικό προγνωστικό παράγοντα της ανδρικής υπογονιμότητας. Ο σακχαρώδης διαβήτης –κυρίως ο τύπου 2– επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα του άνδρα επιδρώντας στη στυτική λειτουργία και την εκσπερμάτιση μέσω των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών και κυρίως τη νευροπάθεια και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σημαντική επίδραση έχει επίσης η ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, η οποία μεταβάλλει τα επίπεδα των ορμονών του φύλου. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη με τα αντίστοιχα ενδεδειγμένα σκευάσματα, αποδεικνύεται πως βελτιώνει την ανδρική γονιμότητα.

Εισαγωγή

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από διάστημα 12 μηνών σεξουαλικών επαφών χωρίς προφύλαξη. Η υπογονιμότητα ως έννοια αφορά το ζευγάρι και όχι μεμονωμένα τον άνδρα ή τη γυναίκα. Σύμφωνα με τα διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία, περίπου το 15% των ζευγαριών αδυνατεί να συλλάβει. Η υπογονιμότητα παλαιότερα αποδιδόταν αποκλειστικά στη γυ-

ναίκα, σήμερα όμως είναι γνωστό ότι οφείλεται ε-
ξίσου και στους δυο (κατά 25-30% στον άνδρα), ε-
νώ σε μικρότερο βαθμό αφορά και τα δυο φύλα¹.

Ειδικά η ανδρική υπογονιμότητα αποδίδεται
σε πλήθος παραγόντων ανάμεσα στους οποίους
συγκαταλέγονται^{2,3}:

- Η κρυσορχία
 - Οι ανατομικές αλλοιώσεις και οι τραυματι-
σμοί των όρχεων
 - Η κίρσοκήλη
 - Οι αποφράξεις της εκφορητικής οδού του
σπέρματος
 - Η ανάπτυξη αντισπερματικών αντισωμάτων
 - Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός
 - Το σύνδρομο Turner και οι παραλλαγές του
- Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα μέχρι σήμερα
γνωστά προορχικά, ορχικά και μεταορχικά αίτια
της ανδρικής υπογονιμότητας.

Η παχυσαρξία ενσωματώθηκε στην παραπά-
νω λίστα παραγόντων μόλις το 2004 από τον Jens-
sen⁴.

Είναι γνωστό πως η παχυσαρξία λαμβάνει ε-

πιδημικές διαστάσεις παγκοσμίως και αποτελεί
προγνώστικο παράγοντα εκδήλωσης και άλλων νό-
σων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή
υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μερικές
μορφές καρκίνου κ.λπ.⁵ Επιπλέον, ως ανεξάρτητος
παράγοντας κινδύνου αυξάνει τη θνησιμότητα ανε-
ξαρτήτως φύλου. Τα τελευταία χρόνια η ενδεδειχ-
μένη μελέτη του λιπώδους ιστού απέδειξε την ενδοκρινή
του δράση μέσω της οποίας ρυθμίζεται ο μεταβολι-
σμός των λιπιδίων και της γλυκόζης καθώς και τα
επίπεδα μιας σειράς από αδιποκίνες, μόρια πρωτε-
ϊνικής φύσεως, τα οποία εμπλέκονται στη λειτουρ-
γία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και άρα έμ-
μεσα επηρεάζουν την αναπαραγωγική λειτουρ-
γία^{6,7}. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η
λεπτίνη, η γκρελίνη και το νευροπεπτίδιο Υ.

Σε πολλές μελέτες των τελευταίων ετών απο-
δεικνύεται ότι οι γυναίκες με κοιλιακού τύπου πα-
χυσαρξία έχουν μικρότερη πιθανότητα τεκνοποίη-
σης από τις απλές παχύσαρκες⁸.

Από την άλλη πλευρά, ο σακχαρώδης διαβή-
της εμφανίζει επίσης υψηλά ποσοστά επιπολα-

Πίνακας 1. Αιτιολογία ανδρικής υπογονιμότητας

Προ-ορχικά αίτια	Ορχικά αίτια	Μεταορχικά αίτια
<ul style="list-style-type: none"> • Παθήσεις του υποθαλάμου - Σύνδρομο Kallman - Σύνδρομο του γόνιμου ευνούχου - Ανεπάρκεια FSH - Σύνδρομο Prader-Willi, Bardet-Biedl • Παθήσεις της υπόφυσης - Ανεπάρκεια FSH και LH - Υπεροπιολακτιναμία • Αύξηση οιστρογόνων και/ή ανδρογόνων • Αύξηση γλυκοκορτικοστεροειδών • Υπερ- και υπο- θυρεοειδισμός • Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης 	<ul style="list-style-type: none"> • Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Σύνδρομο Klinefelter (XXY), XX Male, XYY, Noonan • Σύνδρομο αμφοτερόπλευρης ανορχίας • Σύνδρομο "Sertoli only cell" • Μυοτονική δυστροφία • Λήψη γοναδοξινών - Ακτινοβολία, χημειοθερα- πευτικά, αλκοόλ, μαριχουάνα, ηρωίνη, μεθαδόνη, κετοκοναζόλη, σπιρονολακτόνη, σιμετιδίνη, ανταγωνιστές Ca, α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, Li, αντικαταθλιπτικά • Συστηματικές παθήσεις - Νεφρική ανεπάρκεια - Κίρρωση του ήπατος - Δρεπανοκυτταρική αναιμία • Λειτουργική ανδρογονική ανεπάρκεια - Ανεπάρκεια 5α-αναγωγάσης και/ή ανδρογονικών υποδοχέων • Κακώσεις των όρχεων • Κρυσορχία • Κίρσοκήλη 	<ul style="list-style-type: none"> • Συγγενείς και/ή επίκτητες αποφράξεις της εκφορητικής οδού του σπέρματος • Λειτουργικές αποφράξεις της εκφορητικής οδού του σπέρματος - Αδυναμία μεταφοράς του σπέρματος στην οπίσθια ουρήθρα - Παλίνδρομη εκσπερμάτιση • Συγγενείς ανωμαλίες έξω στομίου ουρήθρας • Διαταραχές κινητικότητας και λειτουργικότητας του σπέρματος • Σεξουαλική δυσλειτουργία - Ελαττωμένη Libido-Διαταραχές στύσης - Διαταραχές εκσπερμάτισης • Σωστός χρόνος και συχνότητα σεξουαλικών επαφών • Παράμετροι καρδιομετα- βολικού συνδρόμου - Κοιλιακή παχυσαρξία - Κάπνισμα - Δυσλιπιδαιμία - Αρτηριακή υπέρταση - Αντίσταση στην ινσουλίνη - Φλεγμονώδεις καταστάσεις • Σακχαρώδης διαβήτης • Καρδιαγγειακή νόσος

σμού και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως⁹. Η επίδρασή του στην ανδρική υπογονιμότητα προκύπτει κυρίως από τις επιπλοκές του (νευροπάθειες).

Παχυσαρκία και ανδρική υπογονιμότητα

Η παχυσαρκία επιδρά αρνητικά στην ανδρική γονιμότητα με ποικίλους τρόπους, οι οποίοι σχετίζονται με ενδοκρινικές διαταραχές, τη λειτουργία των όρχεων, την ποιότητα του σπέρματος καθώς και τη στυτική δυσλειτουργία. Οι βασικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην ανδρική γονιμότητα είναι:

- Η υποτεστοστεροναίμια
- Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (στη νοσογόνο παχυσαρκία)
- Η στυτική δυσλειτουργία
- Η μειωμένη σπερματογένεση

α) Παχυσαρκία και άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης στους παχύσαρκους άνδρες οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG. Τα στοιχεία για τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης ποικίλλουν και ορισμένοι μελετητές υποστηρίζουν ότι η μείωση των επιπέδων της SHBG ομαλοποιεί τα επίπεδα της πρώτης. Ωστόσο, σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη του Zumoff και συν.¹⁰, αποδείχθηκε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση του BMI (body mass index = δείκτης μάζας σώματος) με τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης. Παρόμοιες μελέτες έχουν συσχετίσει αρνητικά την SHBG τόσο με το BMI όσο και με τα επίπεδα της ινσουλίνης αφού είναι γνωστό πως η ινσουλίνη αναστέλλει τη σύνθεση της SHBG.

Στις πιο πάνω μελέτες, τα επίπεδα των LH και FSH βρέθηκαν φυσιολογικά ή ελαφρώς μειωμένα. Ωστόσο κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ακόμη και τα φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροπινών, παρουσία μειωμένης τεστοστερόνης, υποδηλώνουν καταστολή της δράσης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, ο οποίος οδηγεί σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Το γεγονός αυτό ενισχύεται από την παρατήρηση ότι στους παχύσαρκους άνδρες μειώνεται η ένταση της έκκρισης LH αλλά όχι η συχνότητά της.

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη του Jarow και συν.¹¹, παρατηρήθηκαν 120 άνδρες οι οποίοι κατη-

γοριοποιήθηκαν σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους και σε γόνιμους και μη γόνιμους. Ο βαθμός παχυσαρκίας καθορίστηκε ως ποσοστό του ιδανικού σωματικού βάρους (>135%) και όχι με βάση το BMI. Η υπογονιμότητα καθορίστηκε με βάση τα αρχεία κλινικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, στην οποία είχαν καταφύγει και με τις παραμέτρους αξιολόγησης της ποιότητας του σπέρματος. Βρέθηκε ότι οι παχύσαρκοι και ταυτόχρονα υπογόνιμοι άνδρες εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης και λόγου τεστοστερόνης/οιστρογόνων σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες υπο-μάδες. Η ίδια κατηγορία εμφάνισε μειωμένα επίπεδα SHBG και αυξημένα επίπεδα βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης και οιστραδιόλης. Παράλληλα δε μεταβλήθηκαν τα επίπεδα της LH ανάμεσα στις υποομάδες.

Η καταστολή της δράσης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης ενισχύεται και από την περιφερική αύξηση των οιστρογόνων, η οποία επάγεται στους παχύσαρκους άνδρες. Τα επίπεδα της οιστρονής και της οιστραδιόλης είναι αυξημένα στους παχύσαρκους άνδρες, γεγονός που αιτιολογείται από τη συνεπακόλουθη αύξηση της συγκέντρωσης της αρωματάσης, του ενζύμου που μετατρέπει τα C-19 ανδρογόνα σε C-18 οιστρογόνα. Η αρωματάση που χρησιμοποιείται στην περιφερική σύνθεση των οιστρογόνων παράγεται κατά κύριο λόγο στο λιπώδη ιστό και η υπερπαραγωγή του ενζύμου οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών επιπέδων οιστρογόνων. Συνέπεια τούτου είναι η αρνητική επανατροφοδότηση της έκκρισης γοναδοτροπινών στους παχύσαρκους άνδρες.

Από την άλλη πλευρά, η έκφραση των υποδοχέων ERα και ERβ της οιστραδιόλης επιδρά στον υποθάλαμο και ρυθμίζει την έκκριση της GnRH, ενώ στο επίπεδο της υπόφυσης ρυθμίζει την έκκριση των FSH και LH. Σε σοβαρές μορφές ανδρικής παχυσαρκίας, παρατηρείται μερική καταστολή των επιπέδων της έκκρισης γοναδοτροπινών χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται σημαντικά η LH.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της επίδρασης των οιστρογόνων στην εξέλιξη της παχυσαρκίας στους άνδρες αποτελεί η χορήγηση αναστολέων της αρωματάσης. Η χορήγηση λετροζόλης¹² για 6 εβδομάδες σε 10 παχύσαρκους άνδρες με πολύ χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και κλινικά συμπτώματα υπογοναδισμού, οδήγησε σε τριπλασιασμό των επιπέδων της, χωρίς μεταβολή των επιπέδων της SHBG και ταυτόχρονη σημαντική αύξηση των FSH και LH. Στη μελέτη των Raman και Schlegel¹³, με χορήγηση αναστροζόλης σε 16 παχύσαρ-

κους, υπογόνιμους άνδρες, η συγκέντρωση της τεστοστερόνης τριπλασιάστηκε και η γονιμότητά τους βελτιώθηκε.

Συμπερασματικά, η μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στους παχύσαρκους άνδρες οφείλεται κυρίως:

- στη μειωμένη βιοσύνθεσή της
- στην αναστολή της σύνθεσης της SHBG
- τη μειωμένη έκκριση γοναδοτροπινών.

Δεδομένων αυτών, οι παχύσαρκοι άνδρες αναπτύσσουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας.

β) Ο ρόλος του ενδοκοιλιακού λίπους

Σημαντικό ρόλο στα επίπεδα της τεστοστερόνης παίζει η ύπαρξη κοιλιακής παχυσαρκίας –δηλαδή το αυξημένο σπλαχνικό λίπος. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων είναι χαμηλότερα σε άνδρες με κοιλιακού τύπου παχυσαρκία σε σχέση με όσους έχουν το ίδιο BMI αλλά όχι ενδοκοιλιακή παχυσαρκία. Τα ανδρογόνα –και κυρίως η τεστοστερόνη– έχουν ρυθμιστικό ρόλο στη βιοσύνθεση και τα επίπεδα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Αποδεικνύεται πως η αναστολή της δράσης της LPL επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της παραγωγής κορτιζόλης λόγω της καταστολής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης αλλά και μέσω της επαγωγής της έκκρισης των GH και IGF-1 όταν διαταράσσονται τα επίπεδα της τεστοστερόνης¹⁴.

Το αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος επιδρά στην έκκριση της ινσουλίνης και στην πρόκληση ινσουλινο-αντίστασης, η οποία έχει συσχετισθεί με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Μάλιστα τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και του C-πεπτιδίου βρέθηκαν αντιστρόφως αναλόγα με τα επίπεδα της ελεύθερης και της ολικής τεστοστερόνης σε παχύσαρκους άνδρες. Σε σχετική μελέτη, αποδείχθηκε ότι άνδρες με υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης εμφάνιζαν 42% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2¹⁵.

Η αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους επηρεάζει μια σειρά από αδιποκίνες και εντεροκίνες, οι οποίες εμπλέκονται εκτός από τη διατήρηση του ενεργειακού ισοζυγίου και στη φυσιολογία της αναπαραγωγής, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μεταβολικές διαταραχές επηρεάζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία των γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου που είναι απαραίτητες για την αναπαραγωγή (Πίν. 2). Οι περισσότερες σχετικές δημοσιευμένες μελέτες αφορούν την επίδραση των αδιποκινών και των εντεροκινών στη γονι-

μότητα της γυναίκας και έχει αποδειχθεί ότι η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού απορρυθμίζει τον καταμήνιο κύκλο, προάγει το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, μειώνει τις πιθανότητες για αυτόματη σύλληψη και αυξάνει τον κίνδυνο αποβολών^{6,7,14,15}.

Σε ό,τι αφορά την ανδρική γονιμότητα, η λεπτίνη και η γκρελίνη έμμεσα επιδρούν στη λειτουργία των όρχεων, τη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης και κάποιων γοναδοτροπινών.

Λεπτίνη: Η λεπτίνη είναι ένα πεπτιδίο που αποτελείται από 167 αμινοξέα. Η έκκρισή της είναι ανάλογη του όγκου του λιπώδους ιστού και της λαμβανόμενης τροφής. Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα από τους άνδρες με ίδιο σωματικό βάρος, ίδια ηλικία και μάζα λιπώδους ιστού. Οι δράσεις της είναι κεντρικές όσο και περιφερικές^{6,7,14,15}.

Διεγείρει τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την κατανάλωση ενέργειας, εμπλέκεται σε διαδικασίες μεταφοράς μηνυμάτων επάρκειας ενέργειας, καταστέλλοντας την όρεξη και διεγείροντας το αίσθημα του κορεσμού και ταυτόχρονα ευνοεί την ηπατική λιπόλυση. Έχει παρατηρηθεί ότι η μειωμένη πρόσληψη τροφής ή η ελάττωση του σωματικού βάρους μειώνει άμεσα τα επίπεδα της λεπτίνης. Αντίστοιχα παρατηρείται αύξησή τους, 2-3 μέρες μετά τη λήψη τροφής. Τα παχύσαρκα άτομα αναπτύσσουν αντίσταση στη λεπτίνη, δηλαδή παρόλο που υπάρχουν αποθέματα ενέργειας, το μήνυμα για διακοπή της λήψης τροφής δεν μεταφέρεται σωστά.

Οι αναπαραγωγικές δράσεις της λεπτίνης σχετίζονται με τη διευκόλυνση της εμβρυικής ανάπτυξης, την έκκριση LH και FSH από την υπόφυση καθώς και την αύξηση της GnRH.

Σε πρόσφατη μελέτη για την επίδραση της λεπτίνης σε κύτταρα τύπου Leydig τρωκτικών βρέθηκε ότι η λεπτίνη επιδρά άμεσα στη λειτουργία των όρχεων⁷. Πιο συγκεκριμένα μελετήθηκε η έκφραση των υποδοχέων της λεπτίνης (Ob-R) σε κύτταρα Leydig με RT-PCR. Βρέθηκε ότι αυτά εκφράζουν και τις δυο isoμορφές (Ob-Ra, Ob-Rb) του υποδοχέα, ενώ αντίθετα κύτταρα τύπου MLTC-1 (καρκινικά κύτταρα επιμυών) εκφράζουν μόνο την isoμορφή Ob-Rb. Η βραχεία επώαση κυττάρων Leydig με αυξανόμενες συγκεντρώσεις λεπτίνης οδηγούν σε σημαντική, δόσοεξαρτώμενη αναστολή της επαγόμενης από την hCG παραγωγή τεστοστερόνης αλλά όχι σε μεταβολή της βασικής έκκρισης ανδρογόνων. Επίσης, η λεπτίνη ενισχύει

Πίνακας 2. Μεταβολικές και αναπαραγωγικές δράσεις ορμονών, νευροπεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών

Όνομα	Προέλευση	Μεταβολική δράση	Αναπαραγωγική δράση
AgRP	Υποθάλαμος	Μείωση της ινσουλινοαντίστασης και της κατανάλωσης ενέργειας	Μείωση των GnRH και LH
α-MSH		Αύξηση της ινσουλινοαντίστασης και της κατανάλωσης ενέργειας	Αύξηση της στεροειδογένεσης, μείωση της LH και της ωορηξίας
β-ενδορφίνες		Αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας, της ινσουλινοευαισθησίας και της έκκρισης ινσουλίνης καθώς και της διαθεσιμότητας της γλυκόζης	Μείωση ωορηξίας, GnRH, LH, στεροειδογένεσης
CART		Μείωση της έκκρισης ινσουλίνης	Αύξηση GnRH
CRH		Αύξηση της λιπόλυσης και της GH	Μείωση των επιπέδων οιστραδιόλης
NPY		Μείωση της κατανάλωσης ενέργειας	Μείωση των GnRH και LH
ορεξίνες		Μείωση της κατανάλωσης ενέργειας, της ινσουλινοευαισθησίας και της έκκρισης ινσουλίνης	Αύξηση στεροειδογένεσης
ορεξίνες		Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και της κατανάλωσης ενέργειας	Μείωση των GnRH και LH
Κατεχολαμίνες	Επινεφρίδια	Μείωση της ινσουλινοευαισθησίας, αύξηση της διαθεσιμότητας της γλυκόζης και της κατανάλωσης ενέργειας	Αύξηση της GnRH και της στεροειδογένεσης
Κορτιζόλη		Μείωση της ινσουλινοευαισθησίας, αύξηση της διαθεσιμότητας της γλυκόζης, της λιπόλυσης, της πρωτεόλυσης και της κατανάλωσης ενέργειας	Μείωση των GnRH, LH/FSH, ωορηξίας και στεροειδογένεσης
Αδιπονεκτίνη	Λιπώδης ιστός	Αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, της κατανάλωσης ενέργειας, της λιπόλυσης	Μείωση της LH
Λεπτίνη		Μείωση της GH	
Ρεξιστίνη		Αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, της κατανάλωσης ενέργειας, ρύθμιση της λήψης τροφής	Αύξηση των GnRH, LH/FSH, ωορηξίας, εμφύτευσης
IL-6		Επίδραση στα επίπεδα των στεροειδών εξαρτώμενη από τον καταμήνιο κύκλο	Καταστολή ωορηξίας και εμφύτευσης
PAI-1		Μείωση της ινσουλινοευαισθησίας στους παχύσαρκους	Μείωση των LH, ωορηξίας και επιπέδων οιστρογόνων
TNF-α		Μείωση της κατανάλωσης ενέργειας	Αύξηση των ποσοστών ωορηξίας
TNF-α		Αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας και της κατανάλωσης ενέργειας	Μείωση των GnRH, LH, στεροειδογένεσης
Γκρελίνη	Γαστρεντερική οδός-στόμαχος	Αύξηση της οξειδωσης της γλυκόζης, της λιπογένεσης, της κατανάλωσης ενέργειας και της GH	Μείωση των GnRH, LH/FSH και των ποσοστών εμφύτευσης
CCK		Ορεξιογόνος δράση	Αύξηση των GnRH, LH/FSH
PYY-36		Αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, της κατανάλωσης ενέργειας	Μείωση των GnRH, LH
		Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, της κατανάλωσης ενέργειας, της	

		λιπόλυσης και της διαθεσιμότητας της γλυκόζης	
		Ορεξιογόνος δράση	
GLP-1		Μείωση της ινσουλινοευαισθησίας	Αύξηση των GnRH, LH
		Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης	
GIP		Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και της ινσουλινοευαισθησίας	Μείωση FSH
Ινσουλίνη	Πάγκρεας	Αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης και της πρωτεϊνικής σύνθεσης	Αύξηση της GnRH και της στεροειδογένεσης
		Μείωση της λιπόλυσης	Η υπερινσουλιναμία επάγει την υπερανδρογοναιμία και το ΣΠΩ

Συντομογραφίες: AgPR= πεπτίδιο σχετιζόμενο με το Agouti; MSH= μελανινotropος ορμόνη; CART= μεταγραφείας κοκαίνης και αμφεταμίνης; CRH= φλοιotropος εκκριτική ορμόνη; NPY=νευροπεπτίδιο Y; IL-6=ιντερλευκίνη-6; TNF-α= παράγοντας νέκρωσης όγκου-α; PAI-1= αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1; CCK= χολοκυστοκινίνη; PYY-36= παγκρεατικό πεπτίδιοYY3-36; GLP-1= γλυκαγονο-ανάλογο πεπτίδιο-1; GIP= γαστρικό πεπτίδιο ανασταλτικών παραγόντων; GH= αυξητική ορμόνη; LH= ωχρινotropος ορμόνη; GnRH= εκκριτική ορμόνη των γοναδοτροπινών; FSH= ωοθυλακιotropος ορμόνη

έως και 2 φορές την επαγομένη από την hCG δημιουργία της 3,5 μονοφωσφορικής κυκλικής αδενοσίνης, χωρίς να επεμβαίνει στα βασικά της επίπεδα¹⁶.

Γκρελίνη: Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 28 αμινοξέα και εκκρίνεται κυρίως από τον στόμαχο και το έντερο. Η κύρια δράση της είναι ορεξιογόνος και τα επίπεδά της σχεδόν διπλασιάζονται προγευματικά ενώ μειώνονται ταχύτατα μετά τη λήψη τροφής^{6,7}. Η γκρελίνη αναστέλλει την κατανάλωση ενέργειας, ευνοεί την αποθήκευση λίπους και διεγείρει τη δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Χαρακτηριστικές δράσεις της αποτελούν επίσης η αύξηση της έκκρισης GH και ο έλεγχος της έκκρισης ACTH και προλακτίνης. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλά επίπεδα γκρελίνης.

Οι αναπαραγωγικές δράσεις της γκρελίνης σχετίζονται με τη δράση των υποδοχέων της (GHS-R1a) στην υπόφυση και τον υποθάλαμο. Η γκρελίνη αναστέλλει την εμβρυϊκή ανάπτυξη, παρεμποδίζει την ωοθηλακιορρηξία και τη σύλληψη και σε γενικές γραμμές μειώνει τα επίπεδα της GnRH και αυξάνει τα επίπεδα των FSH, LH. Επίσης είναι γνωστό ότι η γκρελίνη επάγει την έκκριση τεστοστερόνης *in vitro*.

Πρόσφατα εντοπίστηκε γκρελίνη σε ιστό από όρχεις ποντικών και ανθρώπων και αποδείχθηκε ότι η έκφρασή της περιορίζεται στα κύτταρα Leydig και ελέγχεται από την LH που εκκρίνεται από την υπόφυση. Η έκφραση της γκρελίνης στα κύτταρα Leydig εμπλέκεται με τη διαφοροποίησή τους. Τα υψηλότερα επίπεδα παρατηρήθηκαν στα πλήρως διαφοροποιημένα ενήλικα κύτταρα.

Ο Barreiro και συν.¹⁷ χορήγησε γκρελίνη ενδοορχικά και έδειξε ότι αυτή αναστέλλει τον πολυπλασιασμό ανώριμων κυττάρων Leydig κατά τη διάρκεια της ήβης, γεγονός που συσχετίστηκε με την επίδραση της εντεροκίνης στην έκφραση του παράγοντα SCF (stem cell factor), ο οποίος έχει κεντρικό ρόλο στην σπερματογένεση και την ανάπτυξη των κυττάρων Leydig. Στην ίδια μελέτη φάνηκε πως η ανασταλτική δράση της γκρελίνης προκαλεί έκκριση της ενδοκυτταρικής FSH.

Πρόσφατα, ο Pagotto και συν.^{7,8,16} μελέτησε τα επίπεδα της γκρελίνης σε υπογοναδικούς άνδρες πριν και μετά τη χορήγηση τεστοστερόνης. Συγκρίθηκαν 7 υπογοναδικοί άνδρες με 9 υπέρβαρους και 10 νορμοβαρείς, οι οποίοι είχαν προσαρμοστεί ως προς το BMI και την κατανομή του λίπους. Μετά από 6μηνη θεραπεία, τα επίπεδα της γκρελίνης σχεδόν εξισώθηκαν στις 3 υποομάδες. Η θετική συσχέτιση γκρελίνης και ανδρογόνων παρέμεινε και μετά τη χορήγηση τεστοστερόνης. Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ορμόνες του φύλου επιδρούν στα επίπεδα της γκρελίνης στους παχύσαρκους άνδρες.

Τα στοιχεία για τις υπόλοιπες αδιποκίνες και εντεροκίνες είναι περιορισμένα για τους υπογόνιμους άνδρες και αφορούν κυρίως τις παχύσαρκες, υπογόνιμες γυναίκες. Το μόνο κλινικό στοιχείο που υποδηλώνει συσχετισμό του ενδοκυτταρικού λίπους με την ανδρική υπογονιμότητα αφορά στα επίπεδα του παράγοντα TNF-α (tumor necrosis factor-alpha), ο οποίος εμπλέκεται στην παθογένεση της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη κυρίως μέσω των προφλεγμονωδών καταστάσεων που επάγει, οι οποίες σχετίζονται με την ενδοθηλιακή

δυσλειτουργία. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλότερα επίπεδα TNF- α και αυτό μπορεί να συντελεί στη στυτική δυσλειτουργία μέσω της οδού του NO. Σε αντίστοιχη μελέτη αποδείχθηκε πως οι υπογόνιμοι, παχύσαρκοι άνδρες έχουν όντως υψηλότερα επίπεδα TNF α , τα οποία μειώνονται με την απώλεια βάρους, χωρίς όμως να διευκρινίζεται εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα σχετίζεται άμεσα με τον φλεγμονώδη παραγόντα ή έμμεσα με τη βελτίωση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου λόγω της απώλειας βάρους^{6,7,8,16}.

Ο συσχετισμός της παχυσαρκίας με την υπογονιμότητα στους άνδρες έχει καταδειχθεί σε δυο ενδιαφέρουσες, μακροχρόνιες και πολυπληθείς μελέτες.

Στην πρώτη, διάρκειας 6 ετών (1999-2005), ο Nguyen και συν.¹⁸ [Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)] παρατήρησε περίπου 24.000 Νορβηγούς άνδρες και συσχέτισε την υπογονιμότητα των ζευγαριών με το BMI των ανδρών μετά από προσαρμογή του μοντέλου για το βάρος των γυναικών, την ηλικία και τις καπνιστικές συνήθειες των ζευγαριών. Αποδείχθηκε ότι οι παχύσαρκοι άνδρες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπογονιμότητας και ότι το BMI των γυναικών πριν την εγκυμοσύνη είναι σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας της υπογονιμότητας των ζευγαριών.

Η δεύτερη μελέτη, η American Agricultural Health Study, είχε διάρκεια 4 έτη (1993-1997) και αφορούσε την καταγραφή των παραγόντων που οδηγούν τα μελετούμενα ζευγάρια σε υπογονιμότητα. Ο Sallmen¹⁹ σε μια ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπίστωσε πως η αύξηση του BMI των ανδρών κατά 3 μονάδες αύξανε την υπογονιμότητα των ζευγαριών. Αύξηση 10 kg στο βάρος των ανδρών είχε ως αποτέλεσμα μείωση της ανδρικής γονιμότητας κατά 10%. Η σχέση του BMI των ανδρών με την υπογονιμότητα των ζευγαριών ήταν ανάλογη αλλά τα ποσοστά παρέμεναν ίδια ανεξάρτητα από την ηλικία, γεγονός που υποδηλώνει ότι η στυτική δυσλειτουργία ίσως να μην αποτελεί βασικό λόγο υπογονιμότητας στους άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας.

γ) Παχυσαρκία και σπέρμα

Η παχυσαρκία επηρεάζει σημαντικά και το σπέρμα. Ορισμένες μελέτες συσχετίζουν το BMI και το ενδοκοιλιακό λίπος με τη σπερματογένεση και την ποιότητα του σπέρματος (κινητικότητα, ποσότητα και μορφολογία).

Σε μελέτη του Magnusdottir και συν.²⁰, 72 ζευ-

γάρια που είχαν προσφύγει σε κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την αιτία της υπογονιμότητάς τους (οφειλόμενη στον άνδρα, τη γυναίκα ή ιδιοπαθής). Βρέθηκε ότι στα ζευγάρια, των οποίων η υπογονιμότητα οφειλόταν στον άνδρα, αυτός είχε σταθερά υψηλότερο BMI σε σχέση με εκείνα των οποίων η υπογονιμότητα οφειλόταν στη γυναίκα ή σε άλλους λόγους. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη των Fejes και συν.²¹, ο οποίος συσχέτισε τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά 81 υπογόνιμων ανδρών με το ορμονικό τους προφίλ και τα αποτελέσματα του σπερμοδιαγράμματός τους. Κατέληξε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της περιμέτρου μέσης, του BMI και του λόγου μέσης/μηρού με τον όγκο των σπερματοζωαρίων, ενώ ο συνολικός όγκος του σπέρματος συσχέτισθηκε αρνητικά με το BMI και τον λόγο μέσης/μηρού. Η κινητικότητα του σπέρματος αναστέλλεται στους παχύσαρκους άνδρες και ειδικότερα σε αυτούς με κοιλιακή παχυσαρκία. Επιπλέον, το BMI, η περίμετρος μέσης και ο λόγος μέσης/μηρού εμφάνισαν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της τεστοστερόνης, του λόγου τεστοστερόνης/17 β -οιστραδιόλης, της SHBG αλλά όχι της FH, της LH και της ελεύθερης 17 β -οιστραδιόλης.

Ο Kort και συν.²² σε μια αντίστοιχη μελέτη προσδιόρισε εκτός των παραπάνω και το συσχετισμό των ανθρωπομετρικών παραμέτρων 520 υπογόνιμων ανδρών με τη χρωματίνη του σπέρματός τους προσδιορίζοντας το DFI (DNA fragmentation index). Οι άνδρες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το BMI τους. Οι συγγραφείς βρήκαν μια έντονα αρνητική συσχέτιση μεταξύ του BMI και του αριθμού σπερματοζωαρίων με φυσιολογική κινητικότητα (NMS, normal motility spermatozoa) και ταυτόχρονα αρνητική εξάρτηση του DFI, η οποία αυξανόταν με την αύξηση του BMI.

Ο Jensen και συν.⁴ μελέτησε 1.558 Δανούς στρατιωτικούς με σκοπό να συσχετίσει το BMI με παραμέτρους του σπέρματος. Μετά από προσαρμογή για προηγούμενες ασθένειες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική λειτουργία, αποχή ή έκθεση σε μολυσματικούς παράγοντες, προσδιορίστηκαν η συνολική συγκέντρωση του σπέρματος και ο συνολικός αριθμός εκσπερματίσεων. Παρατηρήθηκε μείωση των παραμέτρων κατά 26,1% και 23,9% αντίστοιχα στην ομάδα με BMI >25, σε σχέση με τους νορμοβαρείς άνδρες. Βρέθηκε συσχέτιση με τους νορμοβαρείς άνδρες. Βρέθηκε συσχέτιση της πυκνότητας του σπέρματος μικρότερη από 20 million/ml σε ποσοστό 29% στους παχύ-

σαρκους και 21% στους νορμοβαρείς. Συνολικά φάνηκε πως το BMI και οι παράμετροι του σπέρματος εμφανίζουν σχέση ανεστραμμένου U. Οι παχύσαρκοι άνδρες εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα FSH, inhibin-B και SHBG και υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης, ενώ οι νορμοβαρείς και λιπόσαρκοι άνδρες το αντίθετο.

Αντίστοιχα, στη μελέτη του Koloszar²³, αποδείχθηκε ότι οι νορμοσπερμικοί άνδρες υπογόνιμων ζευγαριών εμφάνιζαν διακυμάνσεις στη συγκέντρωση του σπέρματος ανάλογα με το BMI (οι παχύσαρκοι είχαν συγκριτικά χαμηλότερα επίπεδα σπέρματος).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η πολύ πρόσφατη μελέτη των Hammoud και συν.²⁴, η οποία συσχέτισε την παχυσαρκία όχι μόνο με τη λειτουργία του σπέρματος αλλά και με τη στυτική δυσλειτουργία. Μελετήθηκαν 526 υπογόνιμοι άνδρες, οι οποίοι είχαν προσέλθει σε κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και είχαν ταξινομηθεί ανάλογα με το BMI τους. Η ολιγοζωοσπερμία βρέθηκε ευθέως ανάλογη του BMI (5,32% των νορμοβαρών, 9,52% των υπέρβαρων και 15,62% των παχύσαρκων ανδρών εμφάνιζαν τη συγκεκριμένη κατάσταση). Ο επιπολασμός της χαμηλής κινητικότητας του σπέρματος αυξανόταν με την αύξηση του BMI (4,52% στους νορμοβαρείς, 8,93% στους υπέρβαρους και 13,28% στους παχύσαρκους). Η στυτική δυσλειτουργία στον μελετούμενο πληθυσμό έφτανε το 9,2%. Ο επιπολασμός της εμφάνισε αυξητικές τάσεις με την αύξηση του BMI, όμως το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Η προσαρμογή ως προς την ηλικία, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και τη λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής απέδειξε ότι οι μόνες σημαντικές παράμετροι στην εξέλιξη της στυτικής δυσλειτουργίας ήταν η ηλικία και η λήψη αντικαταθλιπτικών.

Από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται πως η παχυσαρκία επηρεάζει την κινητικότητα του σπέρματος και προάγει γενετικές αλλοιώσεις του DNA του, δημιουργώντας συνθήκες που ευνοούν την ανδρική υπογονιμότητα. Η συνύπαρξη των δυο καταστάσεων συνδέεται τόσο με το οξειδωτικό stress όσο και με προφλεγμονώδεις καταστάσεις, οι οποίες επηρεάζουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης του σπέρματος και άρα έμμεσα την κινητικότητα και την αλληλεπίδρασή του με τα ωάρια. Οι Kodama και Twigg²⁵ έδειξαν ότι το DNA σπερματοζωαρίων υπογόνιμων ανδρών φέρει υψηλότερο ποσοστό οξειδωτικών αλλοιώσεων

και ταυτόχρονα το σπέρμα έχει μικρότερη ικανότητα επιβίωσης.

δ) Παχυσαρκία και στυτική δυσλειτουργία

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η παχυσαρκία στους άνδρες έχει συσχετισθεί και με τη στυτική δυσλειτουργία, η οποία είναι ούτως ή άλλως παράγοντας της ανδρικής υπογονιμότητας. Ο Feldman και συν.²⁶ αναφέρει ότι το 79% των ανδρών που συμμετείχαν στην Massachusetts Male Aging Study (MMAS) και οι οποίοι εμφάνιζαν συμπτώματα στυτικής δυσλειτουργίας, ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Στην ίδια μελέτη αποδείχθηκε ότι η στυτική δυσλειτουργία είναι ανεξάρτητη από πιθανή απώλεια βάρους που μπορεί να επέρχεται στην πορεία της ζωής του ασθενούς. Είναι σημαντικό πως η μελέτη αυτή ουσιαστικά εξισώνει το παθογενετικό υπόβαθρο της στυτικής δυσλειτουργίας με την καρδιαγγειακή νόσο και τον σακχαρώδη διαβήτη, αφήνοντας περιθώρια βελτίωσης της ανδρικής γονιμότητας μέσω της ρύθμισης του σωματικού βάρους και των επιπέδων της γλυκόζης, αφού έτσι έμμεσα βελτιώνεται η ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης φλεγμονών.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η ανδρική υπογονιμότητα επηρεάζεται και από άλλες αιτίες όπως η υπερηβική και υποδόρια αύξηση του λίπους, η οποία προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας στην περιοχή του οσχέου. Σε αντίστοιχη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι η συσσώρευση λίπους στο οσχέο σχετίζεται με την υπογονιμότητα παχύσαρκων ανδρών. Η αφαίρεση λίπους από την περιοχή βελτίωσε την ποιότητα του σπέρματος (ποσότητα, κινητικότητα και μορφολογία) και αύξησε τα ποσοστά επιτυχούς εγκυμοσύνης. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκοι άνδρες εμφάνιζαν κίρσους στους μύες των όρχεων, οι οποίοι όμως δεν ήταν ψηλαφίσιοι. Οι ερευνητές συσχέτισαν αυτή την παράμετρο με την υπογονιμότητα των παχύσαρκων ανδρών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα τέθηκαν υπό αμφισβήτηση όταν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των αναπτυσσόμενων κίρσων και του λιπώδους ιστού. Ο Handel και συν.²⁷ ωστόσο, χρησιμοποιώντας δείγμα 3213 υπογόνιμων ανδρών, έδειξε πως η ύπαρξη κίρσων μειώνεται με την αύξηση του BMI. Ο ερευνητής διερωτάται αν αυτή η σχέση προκύπτει από την αδυναμία εντοπισμού των κίρσων λόγω ανατομικών δυσχερειών ή αν όντως υπάρχει αιτιολογικό υπόβαθρο συσχετισμού των δυο παραμέτρων.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και ανδρική υπογονιμότητα

Ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) εμφανίζει αυξητικές τάσεις παγκοσμίως και το πιο ανησυχητικό είναι πως νοσούν άνθρωποι σε όλο και μικρότερες ηλικίες. Το 2000, ο ΠΟΥ προέβλεπε την ύπαρξη 177 εκατομμυρίων διαβητικών, ενώ αυτός ο αριθμός το 2005 έφτασε τα 300 εκατομμύρια. Ο βασικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔII είναι η παχυσαρκία. Από την άλλη πλευρά, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αυξάνει με ετήσιο ρυθμό 3% και υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός του θα διπλασιαστεί τα επόμενα 10 χρόνια στα παιδιά. Οι επιπλοκές της νόσου επηρεάζουν σχεδόν όλα τα όργανα και τους ιστούς, ενώ σημαντικότερες θεωρούνται οι καρδιαγγειακού τύπου επιπλοκές⁹.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου της ανδρικής υπογονιμότητας. Από τις διαθέσιμες μελέτες προκύπτει ότι η νόσος επηρεάζει την ανδρική γονιμότητα παρεμβαίνοντας σε 4 κυρίως σημεία:

– Στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, η οποία επηρεάζει το ορμονικό προφίλ των ανδρών και κυρίως τα στεροειδή του φύλου (τεστοστερόνη)

- Στις διαταραχές της στύσης
- Στις διαταραχές της εκσπερμάτισης
- Στις διαταραχές της σπερματογένεσης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί βασική παράμετρο του μεταβολικού συνδρόμου. Σχετίζεται με την ενδοκοιλιακή παχυσαρκία και επάγει την ανάπτυξη ΣΔ2. Επιπλέον, εμπλέκεται στη βιοσύνθεση των στεροειδών του φύλου και μέσω αυτής της δράσης της σχετίζεται και με την ανδρική υπογονιμότητα.

Ο συσχετισμός του υπογοναδισμού με τον ΣΔ2 έχει τεκμηριωθεί από 3 επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο υπογοναδισμός είναι όντως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη. Ο Haffner και συν.²⁸ ανέλυσε αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) και κατέληξε ότι οι συμμετέχοντες με χαμηλά επίπεδα SHBG είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Αντίστοιχη ανάλυση της μελέτης MMAS (Massachusetts Male Aging Study) από τον Stellato και συν.²⁹ απέδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα SHBG και ελεύθερης τεστοστερόνης είναι προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης ΣΔII. Ο Oh και συν.³⁰ παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με την

προοπτική μελέτη Rancho Bernardo, σύμφωνα με την οποία τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης προβλέπουν την εμφάνιση ΣΔII. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρόλο που και οι τρεις παραπάνω μελέτες θεωρούνται απολύτως έγκυρες λόγω του μεγάλου αριθμού συμμετεχόντων και του χρόνου παρατήρησης, σε καμία δεν προτείνεται μια αιτιολογική συσχέτιση του υπογοναδισμού με τον ΣΔ2.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλες μελέτες που συνδέουν τον ΣΔ2 με την ανδρική υπογονιμότητα. Παράδειγμα αποτελούν οι μελέτες των Barrett-Connor³¹ και Andersson³². Η πρώτη βρήκε ότι τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού και SHBG είναι πολύ χαμηλότερα σε διαβητικούς άνδρες όταν προσαρμοστούν οι παράμετροι της ηλικίας και του BMI. Αντίστοιχα, ο Andersson παρατήρησε ότι η ελεύθερη τεστοστερόνη δεν διαφοροποιείται ανάμεσα σε διαβητικούς και μη. Ο Chang και συν.³³ προσδιόρισε τα επίπεδα της τεστοστερόνης, της FSH και της LH διαβητικών ανδρών σε διάφορες ηλικίες και κατέληξε ότι μόνο η τεστοστερόνη ορού μειώνεται αισθητά με την αύξηση της ηλικίας των διαβητικών ανδρών. Ο Dhindsa³⁴ εκτίμησε τον επιπολασμό του υπογοναδισμού σε διαβητολογική κλινική στο 33%, ενώ παράλληλα παρατήρησε σημαντική μείωση των επιπέδων των FSH και LH στους διαβητικούς με υπογοναδισμό, γεγονός που αποδόθηκε στην αυξημένη συχνότητα υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού ανάμεσα στον διαβητικό πληθυσμό. Ο Pitteloud³⁵ αναφέρει ότι η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με μειωμένη έκκριση τεστοστερόνης από τους όρχεις και όχι από τον υποθάλαμο ή την υπόφυση.

Η χορήγηση τεστοστερόνης σε διαβητικούς άνδρες με υπογοναδισμό φαίνεται πως έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο Boyanov³⁶ σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησε καθημερινά επί 3 μήνες τεστοστερόνη σε διαβητικούς άνδρες με ενδοκοιλιακή παχυσαρκία και ανεπάρκεια ανδρογόνων. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση όλων των μεταβολικών-λιπιδαιμικών παραμέτρων, ενώ ταυτόχρονα υπήρξε ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας, της HbA1c και των επιπέδων των ανδρογόνων. Σε μια παρόμοια διπλά-τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη του Kapoor³⁷, η ενδομυϊκή χορήγηση τεστοστερόνης κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες σε 24 υπογοναδικούς διαβητικούς άνδρες, οδήγησε σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, αύξηση της HDL-C και μείωση της ενδοκοιλιακής παχυσαρκίας (όπως εκτιμήθηκε από την περιμέτρο μέσης των ασθενών).

Από τα παραπάνω στοιχεία καθιστάται προφανής ο συσχετισμός των ανδρογόνων και της εξέλιξης του ΣΔ2.

Η στύση είναι μια φυσιολογική αιμοδυναμική διαδικασία, η οποία απαιτεί επαρκή επίπεδα ανδρογόνων –και κυρίως τεστοστερόνης– και λειτουργικά υγιή αγγεία και νεύρα. Καθοριστικής σημασίας είναι η ύπαρξη NO, το οποίο δρα ως χημικός αγγειοφόρος σε δυο βασικές λειτουργίες: τη μεταβίβαση των διεγερτικών νευρικών ερεθισμάτων και την αγγειοχάλαση των λείων μυϊκών ινών των αρτηριών του πέους, ώστε να επιτραπεί η εισροή μεγαλύτερης ποσότητας αίματος στα σπυραγγώδη αγγεία.

Κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για τους λόγους για τους οποίους οι διαβητικοί άνδρες αναπτύσσουν στυτική δυσλειτουργία, οι περισσότερες όμως σχετίζουν τη διαταραχή με αγγειακά και νευροπαθητικά αίτια. Βασική αιτία της στυτικής δυσλειτουργίας των διαβητικών είναι η μείωση της σύνθεσης του NO στα σπυραγγώδη αγγεία του πέους, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αλλοιώσεις στη λειτουργικότητά του. Η μεταβολή της συγκέντρωσης του NO αποδίδεται στην αυξημένη έκφραση της αργινάσης II στον σπυραγγώδη ιστό των διαβητικών ανδρών. Η αργινάση μοιράζεται το ίδιο υπόστρωμα με τη συνθετάση του NO (NOS) και αυτό προκαλεί αρνητική επανατροφοδότηση των επιπέδων του. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση μιας ισομορφής της HbA1c επιδρά στην αγγειοχάλαση των μυϊκών ινών των αρτηριών του πέους ποντικών *in vitro*, γεγονός που αποδίδεται στη δημιουργία υπεροξειδικών ανιόντων και στην εξωκυτταρική αδρανοποίηση του NO⁹.

Υπάρχει μια σειρά από κλινικές μελέτες που αποδίδουν στους διαβητικούς άνδρες μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη του DeBerardis³⁸. Συνολικά μελετήθηκαν 1.460 άνδρες με συμπτώματα ήπιας (24%) και σοβαρής (34%) στυτικής δυσλειτουργίας. Η σοβαρή στυτική δυσλειτουργία σχετιζόταν άμεσα με τη σοβαρότητα της εξέλιξης του διαβήτη. Οι ασθενείς με τον μικρότερο επιπολασμό στυτικής δυσλειτουργίας ήταν οι διαγεγνωσμένοι διαβητικοί που δεν είχαν λάβει ακόμη αγωγή και βρίσκονταν σε δίαιτα, ενώ την πιο αυξημένη συχνότητα εμφάνιζαν οι χρόνιοι, ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί με ταυτόχρονες εγκατεστημένες νευροπάθειες. Ο κίνδυνος εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας ήταν μεγαλύτε-

ρος σε όσους λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία και είχαν εκδηλώσει σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα από ότι σε εκείνους χωρίς ιστορικό εκδήλωσης κατάθλιψης.

Επιπλέον στοιχεία που ενισχύουν τη θεωρία της αγγειακής διαταραχής προκύπτουν από τη μελέτη των Metro και Broderick³⁹, οι οποίοι υπολόγισαν με Doppler τη μέγιστη συστολική ταχύτητα του πέους, βρίσκοντας πως το 64% των διαβητικών με στυτική δυσλειτουργία παρουσίαζε αρτηριακή ανεπάρκεια. Μάλιστα, οι διαβητικοί τύπου 1 επηρεάζονταν περισσότερο από τους τύπου 2. Η βασική ανατομική μορφή της μικροαγγειοπάθειας στον διαβήτη είναι η διόγκωση του εσωτερικού τοιχώματος των μικρότερων αρτηριολίων κυρίως λόγω συσσώρευσης κολλαγόνου. Αυτή η διόγκωση παρεμποδίζει την εισροή αίματος ενώ συνάμα ενοχοποιείται και για την πρόκληση φλεγμονών στην περιοχή.

Η ανδρική υπογονιμότητα σχετίζεται επίσης με νευροπάθειες του αυτόνομου νευρικού συστήματος και κυρίως με την παλίνδρομη εκσπερμάτιση, της οποίας ο επιπολασμός στους διαβητικούς άνδρες φτάνει το 32%⁹ και αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία ασπερμίας. Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση οφείλεται στην εννεύρωση που προκαλούν οι συμπαθητικές ίνες στην ουροδόχο κύστη. Αποδεικνύεται πως η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης διαβητικών ασθενών με ιμιπραμίνη, ψευδοεφεδρίνη ή με συνδυασμό των δυο, όχι μόνο βελτιώνει την ποιότητα του σπέρματος αλλά αυξάνει τα ποσοστά αυτόματης εγκυμοσύνης⁴⁰.

Σε ό,τι αφορά την παθοφυσιολογία της σπερματογένεσης, αποδεικνύεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης επιδρά μέσω της παρεμπόδισης της βιοσύνθεσης της τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig. Η στενή σχέση των κυττάρων Leydig με τα κύτταρα Sertoli, δηλαδή η εξάρτηση της σπερματογένεσης από τη βιοσύνθεση των στεροειδών του φύλου προκαλεί αλλοιώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος των διαβητικών ασθενών, οι οποίοι επιδεικνύουν χαμηλά επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης, FSH, LH και προλακτίνης ορού.

Σε μελέτη του Ali⁴¹, μελετήθηκαν 314 διαβητικοί άνδρες με νευροπάθειες, στους οποίους καταδείχθηκε υψηλότερη συγκέντρωση αλλά μειωμένη κινητικότητα σπέρματος σε σχέση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς νευροπάθειες. Ο όγκος του σπέρματος ήταν 60% μικρότερος στους διαβητικούς τύπου I και 30% στους διαβητικούς τύπου II, ενώ η μορφολογία του παρέμενε αναλλοίωτη.

Τέλος, ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί αυ-

ξημένες πυρηνικές αλλοιώσεις του σπέρματος καθώς και μεταλλάξεις του mtDNA, όπως αποδεικνύεται από πρόσφατη μελέτη του Agbaje⁴², ο οποίος σύγκρινε το σπέρμα διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με Long-PCR.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα και η ανδρική υπογονιμότητα

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ΕΚΣ) είναι ένα ενδογενές σηματοδοτικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από ενδογενείς ουσίες (ενδοκανναβινοειδή), υποδοχείς (υποδοχείς κανναβινοειδών), καθώς και ειδικά ένζυμα για τη βιοσύνθεση και αποικοδόμησή τους. Το ΕΚΣ συμμετέχει με ρυθμιστικό χαρακτήρα σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες, διαδραματίζοντας ρόλο στην πρόσληψη τροφής, στην ισορροπία ενέργειας και στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων.

Μέχρι σήμερα έχουν κλωνοποιηθεί και ταυτοποιηθεί δύο τύποι υποδοχέων κανναβινοειδών: οι CB₁ και οι CB₂, οι οποίοι ανήκουν στην υπεροικογένεια των υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες (G-protein coupled receptors). Έχουν τη χαρακτηριστική διαμόρφωση, όπου επτά διαμεμβρανικές έλικες διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και η θέση δέσμευσής τους βρίσκεται σε

μία κοιλότητα που σχηματίζεται από τις διαμεμβρανικές έλικες. Το αμινοτελικό άκρο βρίσκεται στην εξωκυττάρια πλευρά της μεμβράνης και το καρβοξυτελικό στην κυτταροπλασματική.

Τα δυο βασικά ενδογενή κανναβινοειδή είναι η ανανδαμίδα (AEA), ένα αμίδιο που προκύπτει από την ένωση αραχιδονικού οξέος-αιθανολαμίνης, και η 2-αραχιδονοϋλγλυκερόλη (2-AG), ο αραχιδονικός εστέρας της γλυκερόλης. Τα δύο ενδοκανναβινοειδή δεν βρίσκονται αποθηκευμένα σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα όπως συμβαίνει με τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές και τα νευροπεπτίδια, αλλά απελευθερώνονται μέσω ενζυματικής αποικοδόμησης μεμβρανικών πρόδρομων μορίων μόνο όταν είναι απαραίτητο, μεταφέρονται στη μετασυναπτική σχισμή (ανάδρομοι αγγελιοφόροι) και αφού δράσουν αποικοδομούνται ταχύτατα. Τα βασικά ένζυμα της βιοσύνθεσης και του καταβολισμού των ενδοκανναβινοειδών είναι η αμιδοϋδρολάση των λιπαρών οξέων (FAAH) και η λιπάση του μονοαμινογλυκεριδίου (MAGL) που είναι το ένζυμο αποικοδόμησης της 2-AG.

Οι CB₁ υποδοχείς εντοπίζονται σχεδόν σε όλους τους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού και κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τον λιπώδη ιστό, το πάγκρεας, το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες,

Πίνακας 3. Κατανομή και έκφραση των υποδοχέων CB₂ σε αναπαραγωγικά κύτταρα και ιστούς

Προκλινικά στοιχεία	Φύλο που επηρεάζεται
Ο υποδοχέας εκφράζεται σε σπερματικά κύτταρα χοίρων	♂
Οι CB ₂ ^{-/-} knockout ποντικοί εμφανίζουν πρόωρη μη σύγχρονη εμβρυϊκή ανάπτυξη	♀
Το mRNA των υποδοχέων CB ₂ εκφράζεται στην ανθρώπινη μήτρα και το ενδομήτριο	♀
Το mRNA των υποδοχέων CB ₂ εκφράζεται στους όρχεις αρουραίων	♂
Το mRNA και οι πρωτεΐνες των υποδοχέων CB ₂ εκφράζονται το πρώτο τρίμηνο στον ανθρώπινο πλακούντα	♀
Το mRNA των υποδοχέων CB ₂ εκφράζεται στην περίοδο της προεμφύτευσης και στα πρώτα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης ποντικών	♀
Το mRNA και οι πρωτεΐνες των υποδοχέων CB ₂ εκφράζονται στα κύτταρα Sertoli ποντικών με αντι-αποπτωτικές ιδιότητες	♂

Επίδραση ορμονών του φύλου και κυτοκινών στην έκφραση και δράση της FAAH

Αύξηση της FAAH	Μείωση της FAAH
IL-4	IL-2
IL-10	IL-12
προγεστερόνη	IFN-γ
λεπτίνη	NK
LIF	TNF-a

Συντομογραφίες: mRNA=messenger RNA, CB₂= κανναβινοειδής υποδοχέας τύπου 2, IL= ιντερλευκίνη, LIF=leukemia inhibitory factor, IFN-γ=ιντεροφερόνη-γ, NK=natural killer cells

τη γαστρεντερική οδό, το αναπαραγωγικό σύστημα (όρχεις, ωθήκες, μήτρα), το αγγειακό ενδοθήλιο, τα επινεφρίδια κ.ά. Οι υποδοχείς CB₂ εντοπίζονται κυρίως σε κύτταρα (Β-λεμφοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ΝΚ κύτταρα, ουδετερόφιλα) και ιστούς (σπλήνας, λεμφαδένες, αμυγδαλές) του ανοσοποιητικού συστήματος.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι βασικές λειτουργίες του ΕΚΣ είναι:

- η διατήρηση ενεργειακής ομοιόστασης, της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους

- η νευροπροστασία και η ρύθμιση των συστημάτων ανάκαμψης από καταστάσεις Stress (π.χ., ρύθμιση πόνου, απαλοιφή αρνητικών αναμνήσεων) καθώς και η ρύθμιση των μηχανισμών επιβράβευσης

- η ρύθμιση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών και ο έλεγχος ορισμένων φάσεων της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών

- η ρύθμιση ανοσολογικών και φλεγμονωδών απαντήσεων.

Η Δ⁹-τετραϋδροκαναβινοΐλη (THC) είναι το βασικό συστατικό της κάνναβης και κύριο φυτοκάνναβινοειδές μέσω του οποίου αναπτύχθηκε εν πολλοίς η έρευνα του ΕΚΣ. Είναι γνωστό πως η χρόνια χορήγηση THC σε αρσενικά μοντέλα επάγει τη στυτική δυσλειτουργία, μειώνει την έκκριση τεστοστερόνης, την παραγωγή και την κινητικότητα του σπέρματος και γενικότερα αναστέλλει την αναπαραγωγική λειτουργία. Ωστόσο, μόνο πολύ πρόσφατα έγινε σαφές πως το ΕΚΣ έχει δικές του, ανεξάρτητες δράσεις σε αναπαραγωγικά όργανα και ιστούς τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Σε ότι αφορά τον άνδρα, οι υποδοχείς του συστήματος εκφράζονται κυρίως στους όρχεις, στα κύτταρα Sertoli και στο σπέρμα, του οποίου ρυθμίζει τη σύνθεση και τη λειτουργικότητα. Επιπλέον, το ΕΚΣ μέσω της δράσης του στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, εμπλέκεται στη βιοσύνθεση και την έκκριση της τεστοστερόνης.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα πρόδρομα μόρια των ενδοκαναβινοειδών οι Ν-ακυλο-αιθανολαμίνες υπάρχουν σε ανθρώπινα αναπαραγωγικά υγρά, ενώ η ΑΕΑ επηρεάζει τη διαδικασία γονιμοποίησης των ωαρίων από τα σπερματοζωάρια αλλοιώνοντας τις μεμβρανικές τους ιδιότητες και τη μιτοχονδριακή τους δράση. Μάλιστα, το ριμόναμπαντ, ο πρώτος εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων CB₁, αναστέλλει αυτή τη δράση, γεγονός που αποδεικνύει ότι η επίδραση της ΑΕΑ στη λειτουργία του σπέρματος προϋποθέτει την ενεργο-

ποίηση του υποδοχέα. Οι όρχεις των αρουραίων συνθέτουν ΑΕΑ ενώ το ανθρώπινο σπέρμα περιέχει μεγάλες ποσότητες του ενδοκανναβινοειδούς⁴³.

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η παρουσία υποδοχέων CB₁ σε κύτταρα Leydig ποντικών εμπλέκεται στην έκκριση της τεστοστερόνης. Οι αντίστοιχοι υποδοχείς στα κύτταρα Sertoli και η ικανότητά τους να παράγουν και να αποικοδομούν ΑΕΑ, υποδηλώνει ότι το ΕΚΣ εμπλέκεται στη σπερματογένεση. Επειδή η ΑΕΑ έχει προ-αποπτωτικές δράσεις, η ύπαρξή της στα κύτταρα Sertoli, την καθιστά εν μέρει υπεύθυνη και για την επιβίωσή τους⁴⁴.

Τα ανώριμα κύτταρα Sertoli εκφράζουν στην επιφάνειά τους και υποδοχείς CB₂, οι οποίοι όμως δεν φαίνεται να δραστηριοποιούνται ιδιαίτερα μετά την ωρίμανση των κυττάρων και διατηρούν κυρίως ανοσοπροστατευτικό ρόλο. Αντίθετα, η δράση της FAAH εξαρτάται από την ηλικία και μειώνεται σταδιακά λόγω μειωμένης μεταγραφικής ικανότητας μέσω του AMT, το οποίο ελέγχει τη μεταφορά της συντιθέμενης ΑΕΑ⁴⁵.

Συνολικά, το ΕΚΣ εμπλέκεται στα πρώιμα στάδια της αναπαραγωγικής διαδικασίας μέσω:

- του ελέγχου της διαδικασίας γονιμοποίησης των ωαρίων με την ενεργοποίηση του υποδοχέα CB₁ και την αυξομείωση των επιπέδων της ΑΕΑ

- του ελέγχου της σπερματογένεσης και της λειτουργικότητας του σπέρματος.

Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της LH ορού είναι σημαντικά μειωμένα σε ποντικούς με διαγεγραμμένο τον υποδοχέα CB₁ (CB₁^{-/-}), γεγονός που σημαίνει ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα είναι απαραίτητη για τη δραστηριοποίηση του ΕΚΣ. Η ΑΕΑ έχει τα ίδια αποτελέσματα σε ποντικούς CB₁^{-/-}. Ο Gonzalez και συν.⁴⁶ έδειξε ότι ο ευνουχισμός οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του mRNA του υποδοχέα CB₁ στον εμπρόσθιο λοβό της υπόφυσης, υποδηλώνοντας ότι τα ανδρογόνα επάγουν την έκφραση του αντίστοιχου γονιδίου. Το γεγονός ότι η χορήγηση διωδροτεστοστερόνης δεν επαναφέρει σε φυσιολογικά επίπεδα την έκφραση του γονιδίου, δείχνει ότι το επαγωγικό φαινόμενο των ανδρογόνων ενεργοποιείται μετά την αρωματοποίησή τους προς οιστραδιόλη.

Επιπλέον, η ΑΕΑ μέσω της ικανότητάς της να αυξάνει την απελευθέρωση GABA εμπλέκεται στην αναστολή της βασικής έκκρισης LHRH στους άνδρες⁴⁵. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η FAAH εμπλέκεται στη βιοσύνθεση των ανδρογόνων μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης Α (PKA) και της έκφρασης της αρωματάσης⁴³.

Συμπερασματικά και δεδομένου ότι εδώ και 2 περίπου χρόνια κυκλοφορεί η φαρμακευτική ουσία ριμόναμπαντ, ο πρώτος εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων CB₁ με ένδειξη την απώλεια βάρους δυσλιπιδαιμικών και διαβητικών ασθενών, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση του φαρμάκου πριν μια προγραμματισμένη εγκυμοσύνη, δεδομένων των ποικιλοτρόπων επιδράσεων του ΕΚΣ στο αναπαραγωγικό σύστημα. Τα κλινικά στοιχεία δείχνουν πως η απώλεια βάρους και κυρίως σπλαχνικού λίπους, στο οποίο στοχεύει το συγκεκριμένο σκεύασμα, βελτιώνει τη γονιμότητα και αυξάνει τις αυτόματες εγκυμοσύνες με ταυτόχρονη μείωση των αποβολών. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί η πιθανή του δράση σε έμβρυα ζευγαριών που ο ένας τουλάχιστον σύντροφος έχει λάβει την αγωγή πριν τη σύλληψη.

Φαρμακοθεραπεία του υπογόνιμου άνδρα

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας είναι μια σύνθετη διαδικασία, κατά την οποία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μια σειρά από παράγοντες με κύριο σκοπό την αποκάλυψη της πραγματικής αιτίας του προβλήματος.

Η διαγνωστική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα πρέπει να απαντά στα εξής ερωτήματα⁴⁷:

- Προσδιορισμός της περιόδου αδυναμίας σύλληψης
- Προσδιορισμός και επιβεβαίωση του συντρόφου που πραγματικά διατρέχει το πρόβλημα
- Προσδιορισμός παθολογικών καταστάσεων που μπορεί να εξηγούν την υπογονιμότητα (Πίν. 1)
- Προσδιορισμός θεραπεύσιμων αιτιών υπογονιμότητας: π.χ., γοναδοτροπικής ανεπάρκειας, ανατομικών αλλοιώσεων και κακώσεων των όρχεων, στυτικής δυσλειτουργίας κ.λπ.
- Προσδιορισμός της διαθεσιμότητας αντισπερμικών αντισωμάτων
- Προσδιορισμός ανάγκης για γενετικό έλεγχο.

Σε γενικές γραμμές η αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας επιτυγχάνεται με φαρμακευτική ή/και χειρουργική αντιμετώπιση. Σε περίπτωση φλεγμονής χορηγείται η κατάλληλη αντιβίωση για κατάλληλο χρονικό διάστημα. Όταν ο ασθενής διαθέτει αντισπερμικά αντισώματα συνήθως χορηγούνται κορτιζονούχα σκευάσματα. Στις ορμονικές διαταραχές γίνεται θεραπεία υποκατάστασης ενώ η παλίνδρομη εκσπερμάτιση αντιμετωπίζεται με συμπαθητικομιμητικά φάρμακα. Η ιδιοπαθής ανδρική υπογονιμότητα ρυθμίζεται με φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η ταμοξιφαίνη και η

κιτροική κλομφαίνη, ενώ σε αποτυχία όλων των παραπάνω μελετάται το ενδεχόμενο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Με βάση τα όσα έχουν λεχθεί παραπάνω, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον η μελέτη της επίδρασης της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη στην εξέλιξη της ανδρικής υπογονιμότητας.

Σε ό,τι αφορά την παχυσαρκία, στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται μελέτες χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής για την απώλεια βάρους, η οποία να αυξάνει τη γονιμότητα στους άνδρες. Είναι γνωστό, όμως, ότι υπάρχουν αρκετές μελέτες τόσο για την ορλιστάτη όσο και για τη σιμπουτραμίνη, οι οποίες αποδεικνύουν ότι η απώλεια βάρους αυξάνει το ποσοστό σύλληψης και μειώνει τα ποσοστά αυτόματων αποβολών σε παχύσαρκες γυναίκες και γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁴⁸. Δεδομένων, ωστόσο, των νέων στοιχείων γύρω από την ενδοκρινή δράση του λιπώδους ιστού και την εμπλοκή του στη ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, η απώλεια βάρους και κυρίως η μείωση σπλαχνικού λίπους είναι σίγουρο πως μπορεί να βοηθήσει την ανδρική υπογονιμότητα μέσω της βελτίωσης του λιπιδαιμικού και γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών^{47,49}.

Από την άλλη πλευρά, η αντιδιαβητική αγωγή και ο επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος των διαβητικών ασθενών μειώνει τον κίνδυνο μικρο- και μακροεπιπλοκών και άρα υποβοηθά την ανδρική γονιμότητα.

Είναι γνωστό ότι οι αγωνιστές των PPAR (θεαζολινεδιόνες) χρησιμοποιούνται ως αντιδιαβητικά δισκία αλλά και για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών σε παχύσαρκες γυναίκες. Πρόσφατα όμως, διατυπώθηκε η άποψη ότι οι φυσικοί υποδοχείς των PPAR έχουν απευθείας δράση στους αναπαραγωγικούς ιστούς, οι οποίοι βρέθηκε ότι τους εκφράζουν⁵⁰. Συγκεκριμένα, τρεις ισομορφές των PPAR εκφράζονται στους όρχεις, στα κύτταρα Leydig (PPAR α και PPAR δ) και στα κύτταρα Sertoli (κυρίως ο PPAR γ). Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως ο ακριβής ρόλος των PPAR στο αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα, φαίνεται όμως ότι η έκφρασή τους ρυθμίζεται από την FSH και μάλλον ο βασικός τους ρόλος σχετίζεται με τη βιοσύνθεση των στεροειδών του φύλου και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων, πιθανά μέσω του ρυθμιστικού ρόλου των PPAR στη β-οξειδωση των λιπιδίων και τη σύνθεση των φωσφολιπιδίων. Τα περισσότερα στοιχεία για την εμπλοκή των PPAR στη βιοσύνθεση των στερο-

ειδών του φύλου προκύπτουν από προκλινικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία οι θειαζολινεδιόνες επάγουν την έκκριση στεροειδών (προγεστερόνης και οιστραδιόλης) στα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου. Πιθανολογείται, επίσης, ότι οι PPAR επιδρούν στη γονιδιακή έκφραση των ενζύμων που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση των στεροειδών και κυρίως στην 3β-HSD και την αρωματάση.

Συμπερασματικά, τα στοιχεία για την απευθείας δράση των θειαζολινεδιονών στην ανδρική υπογονιμότητα δεν υποδηλώνουν αιτιολογική συσχέτιση, είναι σίγουρο όμως ότι η χρήση τους ως ρυθμιστές του μεταβολισμού της γλυκόζης, αποτρέπει την εκδήλωση επιπλοκών που επάγουν την επιδείνωση της υπογονιμότητας.

Ιδιαίτερη σημασία έχει και η αντιμετώπιση των επιπλοκών των διαβητικών ασθενών. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας και των διαταραχών της εκσπερμάτισης⁵¹.

Η πιο χαρακτηριστική κατηγορία φαρμάκων για τη στυτική δυσλειτουργία είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς 5DPE, οι οποίοι δρουν εμποδίζοντας τη διάσπαση του κυκλικού GMP. Σήμερα κυκλοφορούν τρεις τέτοιες ουσίες, η σιλденаφίλη, η βαρδεναφίλη και η ταδαλαφίλη, οι οποίες προσφέρουν θεραπευτικό αποτέλεσμα και στους διαβητικούς ασθενείς, επιμηκύνοντας τον χρόνο στύσης και βελτιώνοντας σε κάποιες περιπτώσεις τη διαδικασία της εκσπερμάτισης.

Πρόσφατη μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε σιλденаφίλη σε 30 υπογόνιμους άνδρες με προβλήματα στυτικής δυσλειτουργίας, απέδειξε βελτίωση της διαταραχής σε ποσοστό που ξεπερνά το 64%⁵².

Τέλος, οι διαταραχές της εκσπερμάτισης αντιμετωπίζονται με σουλφονική εφεδρίνη ή υδροχλωρική ιμιπραμίνη. Η χορήγηση των παραπάνω σκευασμάτων βοηθά σημαντικά και την παλίνδρομη εκσπερμάτιση διαβητικών ασθενών.

Όπως γίνεται κατανοητό, η φαρμακευτική αντιμετώπιση του παχύσαρκου, διαβητικού, υπογόνιμου άνδρα είναι πολυδιάστατη και πρέπει να επιλέγεται με γνώμονα την αντιμετώπιση όλων των επιμέρους παραγόντων που συντελούν στην παθολογία της εν λόγω διαταραχής.

Συμπεράσματα

Η ανδρική υπογονιμότητα είναι μια πολυπαράγοντική νόσος με σημαντικές ιατροκοινωνικές συνέπειες. Η επίδραση της ενδοκοιλιακής παχυ-

σαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στην εξέλιξη της έχει ιδιαίτερη σημασία, κυρίως μετά τα πρόσφατα κλινικά στοιχεία που συνδέουν τις ενδοκρινείς δράσεις του λιπώδους ιστού (και κυρίως των αδιποκινών και των εντεροκινών) με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης.

Η παχυσαρκία επηρεάζει την ανδρική γονιμότητα με μηχανισμούς που σχετίζονται με ενδοκρινικές διαταραχές, τη λειτουργία των όρχεων, την ποιότητα του σπέρματος καθώς και τη στυτική δυσλειτουργία. Οι βασικές επιπλοκές της παχυσαρκίας στην ανδρική γονιμότητα είναι:

- Η Υποτεστοστεροναμία
- Ο Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
- Η Στυτική δυσλειτουργία
- Η Μειωμένη σπερματογένεση.

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είτε με δίαιτα και άσκηση, είτε με χρήση φαρμακευτικής αγωγής όπου αυτή ενδείκνυται, βελτιώνει το λιπιδαιμικό, το γλυκαιμικό και το ορμονικό προφίλ των υπογόνιμων ανδρών και αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχούς γονιμοποίησης.

Από την άλλη πλευρά, ο σακχαρώδης διαβήτης -κυρίως ο τύπου II- επηρεάζει την αναπαραγωγική ικανότητα του άνδρα επιδρώντας:

- Στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, η οποία επηρεάζει το ορμονικό προφίλ των ανδρών και κυρίως τα στεροειδή του φύλου (τεστοστερόνη)
- Στις διαταραχές της στύσης
- Στις διαταραχές της εκσπερμάτισης
- Στις διαταραχές της σπερματογένεσης

Η μείωση της ανδρικής γονιμότητας στους διαβητικούς ασθενείς σχετίζεται με τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές της νόσου, οι οποίες επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, δυσχεραίνουν τη στύση και την ποιότητα του σπέρματος.

Η ρύθμιση του γλυκαιμικού προφίλ των διαβητικών ασθενών με τις ενδεδειγμένες θεραπείες βελτιώνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα των διαβητικών αλλά κυρίως αποτρέπει -ή καθυστερεί- τις επιπλοκές της νόσου, δίνοντας τη δυνατότητα στους υπογόνιμους άνδρες να τεκνοποιήσουν με μεγαλύτερη ευκολία.

Abstract

Mouslech Z. The role of obesity and diabetes mellitus in male reproduction. *Hellen Diabetol Chron* 2008; 4: 267-282

Infertility is the diminished ability or the inability to conceive after a year of regular intercourse without

contraception. The prevalence of this condition concerns more 15% of new couples. Infertility is a multifactorial condition, which is attributed to both males and females. Male infertility in specific is attributed to pathological, endocrine and autoimmune causes such as testicle and sperm dysfunctions, diseases of the HPA axis (secondary hypogonadism) as well as type 2 diabetes and obesity. Increased levels of abdominal fat interact with steroid biosynthesis, increasing the transformation rates of androgens into estrogens and decreasing SHBG. In addition, the endocrine functions of adipose tissue regulate the secretion of a number of neuropeptides that are involved in male reproduction and sperm quality and quantity. The recently discovered endocannabinoid system enhances the correlation of obesity with male infertility given its wide expression in male reproductive tissues. On the other hand, type 2 diabetes affects male reproductive ability mainly through its complications (micro- and macrovascular), which affect erection and ejaculation processes. The insulin resistance, which alters sex steroids levels, also contributes to male infertility. The pharmaceutical treatment of obesity and type 2 diabetes indirectly improve male fertility rates.

Βιβλιογραφία

- Lewis R, Fugl-Meyer K, Bosch R, Fugl-Meyer A, Laumann E, Lizza E, et al. Epidemiology/Risk Factors of Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1(1): 35-39.
- Kandeel F, Koussa V, Swerdloff R. Male Sexual Function and Its Disorders: Physiology, Pathophysiology, Clinical Investigation, and Treatment. *Endocr Rev* 2001; 22(3): 342-388.
- Harrison's *Endocrinology*. Jameson L. 2006. Mc-Graw-Hill Companies.
- Jenssen T, Andersson A, Jorgensen N, Andesren A, Carlesen E, Petersen J, Skakkebaek N. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Fert Steril* 2004, 82: 863-870.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *INTERHEART Study. Lancet*. 2004; 364(9438): 937-952.
- Gosman G, Katcher H, Legro R. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update*, 2006 12(5): 585-601.
- Budak E, Sanchez M, Belver J, Cervero, Simon C, Pellicer A. 2006. Actions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin resistin and PYY-36 with the reproductive system. *Fert Steril* 2006, 85: 1563-1581.
- Kasturi S, Tannir J, Brannigan R. Review The Metabolic Syndrome and Male Infertility. *J Androl* 2008, 29(3): 619-626.
- Glenn D, McClure N, Lewis S. The hidden impact of diabetes on male sexual dysfunction and fertility. *Hum Fertil* 2003, 6:4, 174-179.
- Zumoff B, Strain G, Miller L, Rosner W, Senie R, Seres D, et al. Plasma free and non-sex-binding-globulin bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71(4): 929-931.
- Jarow J, Kirkland J, Koritnik D, Cefalu W. Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. *Urology* 1993, 42(2): 171-174.
- deBoer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005, 7: 211-215.
- Raman J, Schengel P. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002, 9: 359-372.
- Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Int Med* 2008, Volume 7(1): 23-28.
- Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes* 2007, 14: 482-487.
- Hammoud A, Gibson M, Peterson C, Hmailton B, Carrell D. Obesity and male reproductive potential. *J Androl* 2006, 27(5): 619-626.
- Barreiro ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? *Mol Cell Endocrinol*. 2004; 226(1-2): 1-9.
- Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007, 22(9): 2488-93.
- Sallmen M, Sandler D, Hoppin J, Blair A, Baird D. Reduced Fertility Among Overweight and Obese Men. *Epidemiology* 2006, 17: 520-523.
- Magnusdottir EV, Thorsteinnsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod*. 2005, 20(1): 208-215.
- Fejes I, Kolozsár S, Závaczki Z, Daru J, Szöllosi J, Pál A. Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. *Arch Androl*. 2006, 52(2): 97-102.
- Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006, 27(3): 450-452.
- Kolozsár S, Fejes I, Závaczki Z, Daru J, Szöllosi J, Pál A. Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. *Arch Androl*. 2005, 51(4): 299-304.
- Hammoud A, Wilde N, Gibson M, Carrell D, Meikle W. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fert Steril* 2008, In press.
- Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril*. 1997, 68(3): 519-524.
- Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000, 30(4): 328-338.
- Handel LN, Shetty R, Sigman M. The relationship bet-

- ween varicoceles and obesity. *J Urol* 2006, 176(5): 2138-2140.
28. *Haffner SM*. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006, 97(2A): 3A-11A.
 29. *Stellaio RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, Mc Kinlay JB*. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000,23(4): 490-494.
 30. *Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL*. Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002, 25(1): 55-60.
 31. *Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS*. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1990, 132(5): 895-901.
 32. *Andersson B, Mårin P, Lissner L, Vermeulen A, Björntorp P*. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994, 17(5):405-411.
 33. *Chang TC, Tung CC, Hsiao YL*. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity. *Gerontology*. 1994, 40(5): 260-267.
 34. *Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chadhuri A, Dandona P*. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89(11): 5462-5468.
 35. *Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ*. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90(5): 2636-2641.
 36. *Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG*. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003, 6(1): 1-7.
 37. *Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH*. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006, 154(6): 899-906.
 38. *De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nar-do B, Greenfield S, Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes Study Group*. Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: the role of the interaction between clinical and psychol-ogical factors. *J Urol*. 2003, 169(4): 1422-1428.
 39. *Metro MJ, Broderick GA*. Diabetes and vascular im-po-tence: does insulin dependence increase the relative severity? *Int J Impot Res*. 1999, 11(2): 87-89.
 40. *Arafa M, El Tabie O*. Medical Treatment of Retrograde Ejaculation in Diabetic Patients: A Hope for Spon-taneous Pregnancy. *J Sex Med* 2008, 5: 194-198.
 41. *Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi NA, Siddiqi PQ*. Semen anal-ysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent dia-betic men with/without neuropathy. *Arch Androl*. 1993, 30(1): 47-54.
 42. *Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkin-son AB, Mallidis C, et al*. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod* 2007,22(7): 1871-1877
 43. *Wang W, Dey S, Maccarrone M*. Jekyll and Hyde: Two Faces of Cannabinoid Signaling in Male and Female Fertility. *Endocr Rev* 2006, 27(5): 427-448.
 44. *Maccarrone M*. CB2 receptors in reproduction. *Br J Pharmacol* 2008, 153: 189-198.
 45. *Battista N, Rapino C, Di Tommaso M, Bari M, Pasqua-riello N, Maccarrone M*. Regulation of male fertility by the endocannabinoid system. *Mol Cell Endocrinol* 2008, 286S: S17-S23.
 46. *González S, Manzanares J, Berrendero F, Wenger T, Corche-ro J, Bisogno T, et al*. Identification of endocannabinoids and cannabinoid CB(1) receptor mRNA in the pituitary gland. *Neuroendocrinology*. 1999, 70(2): 137-145.
 47. *Bhasin S*. Approach to the infertile patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 92(6): 1995-2004.
 48. *Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX*. Improving reproductive performance in over-weigh/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3): 267-280.
 49. *Liu P, Handelsman D*. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003, 19(1): 9-23.
 50. *Froment P, Gizard F, Defever D, Staels B, Dupont J, Monget P*. Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to par-turition. *J Endocrinol* 2006, 189(2): 199-209.
 51. *Basu A, Ryder R*. New treatment options for erectile dy-sfunction in patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2004, 64(23): 2667-88.
 52. *Boorjian S, Hopps CV, Ghaly SW, Parker M, Mulhall JP*. The utility of sildenafil citrate for infertile men with sexual dysfunction: a pilot study. *BJU Int*. 2007, 100(3): 603-606.

Λέξεις-κλειδιά:

Παχυσαρκία
 Λιπώδης ιστός
 Σακχαρώδης διαβήτης
 Ανδρική υπογονιμότητα
 Στυτική δυσλειτουργία

Key-words:

Obesity
 Adipose tissue
 Type 2 diabetes
 Male infertility