



ΑΝΗΡ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

OFFICIAL JOURNAL
OF THE HELLENIC SOCIETY OF
ANDROLOGY

ΤΟΜΟΣ 8ος • ΤΕΥΧΟΣ 3ο • ΙΟΥΛΙΟΣ-ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2006

ειδικό αφιέρωμα

- 7^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ, 24-25 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2006



ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



MEDLINE, ΓΡΑΜΜΟΥ 20, 152 35 ΒΡΗΛΗΣΣΙΑ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΞΗ - ΕΚΔΟΤΗΣ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Πλατεία Ε. Βενιζέλου 2 - Αθήνα 115 21

Τηλ. 210 64 11156 - 210 6402179 - Fax : 210 6411156

Copyright - Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία**Συντετμημένος Τίτλος :** Ανήρ**ISSN** 1108-3522**ΕΚΔΟΤΗΣ:** Δ.Α.Αδαμόπουλος

Τριμηνιαία έκδοση.

Εκδίδεται σε 2000 αντίτυπα.

Επιμέλεια εκτύπωσης, σελιδοποίηση: MEDLINE

"ANIR" is published quarterly as the official Journal of the Hellenic Society of Andrology

Copyright : Hellenic Society of Andrology**Short title:** ANIR**ISSN** 1108-3522**Correspondance:** D.A. Adamopoulos, MD, Endocrine Department

"Elena Venizelou" Hospital, 2, E. Venizelou Square, 115 21 Athens, Greece

Tel : 210 6411156, 210 6402179, Fax : 210 6411156

E-mail:hel-soc-andro@ath.forthnet.gr

Το περιοδικό "ΑΝΗΡ" είναι τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας. Σκοπό έχει την ενημέρωση των ιατρών πάνω σε θέματα που αφορούν την Ανδρολογία. Τα άρθρα που δημοσιεύονται αφορούν τον ευρύ τομέα του ενδιαφέροντός της, από τη μοριακή και γενετική πλευρά ως το νεοαναδυόμενο πεδίο των προβλημάτων στον γηράσκοντα άνδρα. Στα περιεχόμενα θα περιλαμβάνονται ανασκοπήσεις, άρθρα σύνταξης, ερευνητικές εργασίες, ενδιαφέροντα περιστατικά αλλά και παρουσιάσεις δραστηριοτήτων της Εταιρείας με κείμενα συμποσίων, στρογγύλων τραπεζών, διαλέξεων, που θα διοργανώνει η Εταιρεία. Τέλος, (μέσω του περιοδικού) θα προβάλλονται αξιόλογες εργασίες δημοσιευμένες σε διεθνή περιοδικά ενώ θα γίνεται και ενημέρωση για γεγονότα και εκδηλώσεις που αφορούν την Ανδρολογία στον Ελληνικό και διεθνή χώρο.

ΑΝΗΡΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**ΑΝΙΡ**OFFICIAL JOURNAL
OF THE
HELLENIC SOCIETY OF ANDROLOGY**ΚΩΔΙΚΟΣ:** 4310**COPYRIGHT**

Τα δημοσιευμένα άρθρα είναι ιδιοκτησία του περιοδικού "ΑΝΗΡ" και απαγορεύεται μερική ή ολική αναδημοσίευσή τους χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Διευθυντού Σύνταξης. Για την αναπαραγωγή εικόνων, σχεδίων και πινάκων απαιτείται επίσης σχετική έγκριση και αναφορά της πηγής.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Ε. Βενάκη,

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ

Για καταχώρηση διαφημίσεων οι ενδιαφερόμενοι παρακαλούνται να επικοινωνούν με την Εταιρία **MEDLINE**, ΤΗΛ.: 210 6828708, 210 6828278, FAX: 210 6828771, e-mail: medline@otenet.gr (Υπεύθυνη: Χριστίνα Τσαρούχα).

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Ν. Σοφικίτης, Ουρολόγος
 ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Χ. Ασβέστης, Ουρολόγος
 ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Ευτυχία Κούκκου, Ενδοκρινολόγος
 ΕΙΔΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Δ. Μπαλτογιάννης, Ουρολόγος
 ΤΑΜΙΑΣ: Ε. Βενάκη, Ενδοκρινολόγος
 ΜΕΛΗ: Θ. Ζεγκινιάδου, Βιολόγος
 Σ.Χ. Νικοπούλου, Ενδοκρινολόγος
 ΑΝΑΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΜΕΛΗ: Κ. Μαυρομαμάτης, Μαιευτήρας-Γυναικολόγος
 Σ. Τουρνής, Ενδοκρινολόγος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:
 Δ.Α. Αδαμόπουλος, Ενδοκρινολόγος

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΕΣ:
 Δ. Πανίδης, Ενδοκρινολόγος
 Ν. Σοφικίτης, Ουρολόγος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΥΛΗΣ:
 Ε. Βενάκη, Ενδοκρινολόγος
 Ε. Κούκκου, Ενδοκρινολόγος
 Ε. Σπυρόπουλος, Ουρολόγος

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ -ΣΧΟΛΙΑ:
 Σ.Χ. Νικοπούλου, Ε. Ανδρέου,
 Δ. Γουλής, Α. Γκέκας

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ:
 Α. Δεσύπρης, Κλινικός Βιοχημικός

Αλεβιζάκη Μαρία Ενδοκρινολόγος
 Αναπλιώτου Μαργαρίτα Ενδοκρινολόγος
 Αρβανίτη Ήβη Παθολογοανατόμος
 Βαϊδάκης Νικόλαος Ψυχίατρος
 Γεωργόπουλος Νεοκλής Ενδοκρινολόγος
 Γκέκας Αριστομένης Ουρολόγος
 Διαμάντη-Κανδαράκη Ε. Ενδοκρινολόγος
 Ζεγκινιάδου Θεοδοσία Βιολόγος
 Θεοδωρίδης Χαράλαμπος Ενδοκρινολόγος
 Καλλιπολίτης Γεώργιος Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Λυμπερόπουλος Γεώργιος Βιολόγος/Βιοχημικός
 Μαυρομαμάτης Κωνσταντίνος Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Μηλίγκος Σπύρος Μαιευτήρας/Γυναικολόγος
 Μητρόπουλος Διονύσιος Ουρολόγος
 Μιχαλάκης Γεώργιος Ουρολόγος
 Μπαλτογιάννης Δημήτριος Ουρολόγος
 Μπαρμπαλιάς Γεώργιος Ουρολόγος
 Μπουρούνης Μιχαήλ Ουρολόγος
 Παπαδήμας Ιωάννης Ενδοκρινολόγος
 Σπυρόπουλος Ευάγγελος Ουρολόγος
 Τουρνής Συμεών Ενδοκρινολόγος

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Το περιοδικό ANHP, έκδοση της Ελληνικής Ανδολογικής Εταιρείας έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των ασχολούμενων στο χώρο της Ανδρολογίας και την προαγωγή του γνωστικού αντικείμενου της στον ελληνικό χώρο. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

1. Άρθρα Σύνταξης. Σύντομες ανασκοπήσεις σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με προτροπή της συντακτικής επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.

2. Γενικά θέματα. Σχετιζόμενα με την Ανδρολογία

3. Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι δύο συγγραφέων.

4. Ερευνητικές εργασίες. Κλινικές δοκιμές ή μη πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευμένα αποτελέσματα.

5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Γίνονται δεκτά άρθρα εφόσον αφορούν νέα και πολύ σπάνια νοσήματα ή νοσήματα εμφανίζοντα ιδιαιτερότητες ως προς την κλινική τους εκδήλωση ή την διερευνητική τους προσπέλαση ή έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγχόμενο το αποτέλεσμα. Επίσης στα άρθρα αυτά μπορούν να παρουσιασθούν πρωτότυπες περιπτώσεις προς συζήτηση με τους αναγνώστες του περιοδικού.

6. Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένα θέματα.

7. Πρακτικά από σεμινάρια και στρόγγυλά τραπέζια ή κείμενα από διαλέξεις.

8. Περίληψη άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας συνοδευόμενη από σύντομο σχόλιο. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

9. Γράμματα προς τη Σύνταξη. Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ενυπογράφως.

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση. Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό ANHP δεν μπορεί να έχουν υποβληθεί ταυτόχρονα για δημοσίευση σε άλλα Ελληνικά περιοδικά. Το γεγονός πρέπει να βεβαιώνεται από επιστολή - δήλωση του πρώτου συγγραφέα προς τον Διευθυντή Σύνταξης. Όμως επιτρέπεται η υποβολή εργασιών μέρος των οποίων έχει δημοσιευθεί ή παρουσιασθεί με μορφή περίληψης σε Ελληνικό ή Διεθνές Συνέδριο.

Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπόλοιπους συγγραφείς οι οποίοι και συνυπογράφουν την επιστολή.

Προετοιμασία του χειρόγραφου. Η γλωσσική ομοιομορφία των άρθρων είναι απαραίτητη. Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένα στη δημοτική και με το μονοτονικό σύστημα.

Το περιοδικό ANHP έχει αποδεχθεί το σύστημα Vancouver και εφαρμόζει το ελληνικό πρότυπο γραφής βιοιατρικών κειμένων.

Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί, από τη μια πλευρά των σελίδων, με περιθώρια τουλάχιστον 2,5 cm. Τα εξής κεφάλαια αρχίζουν σε ιδιαίτερη σελίδα: η σελίδα με τον τίτλο, η περίληψη και οι λέξεις ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχα-

ριστίες, η αγγλική περίληψη, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι υπότιτλοι των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου.

Σελίδα τίτλου. Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι σύντομος (μέχρι 12 λέξεις), (β) το όνομα και τον τίτλο του συγγραφέα (-ων), (γ) το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία και η προέλευση του συγγραφέα, (δ) το όνομα, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα για αλληλογραφία και ανάτυπα, (ε) πηγές που ενδεχομένως ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας, (στ) αν υπάρχουν διαφωνούντες με την εργασία.

Περίληψη και λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 200 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), που αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα. Σκοπός, Υλικό Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3 - 10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Κείμενο. Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από την Εισαγωγή, Υλικό και μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει το λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιουδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος που εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση την Υπουργική απόφαση Αριθ. Α6/10983/1 {ΦΕΚ 886/Β 20-12-84} για τη "Διεξαγωγή Κλινικών Δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου" και η οποία παραπέμπει στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ολοκληρωμένα και σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση περιγράφονται οι προοπτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα. Επίσης, μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών. Συνδέονται τα αποτελέσματα με τους στόχους της μελέτης, αποφεύγονται όμως αυθαίρετα συμπεράσματα, που δεν προκύπτουν από τα αποτελέσματα της εργασίας.

Ευχαριστίες. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, που έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

Στα υπόλοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση.

Βιβλιογραφικές παραπομπές. Αριθμούνται στο κείμενο με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς "και συν.". Εφόσον οι συγγρα-

φείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη "και".

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου - και μόνον αυτές - πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελειώς απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές πρέπει να είναι μέχρι 200. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) θα πρέπει να αναφέρονται μόνο 5-6 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικώς, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσής π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastric study of patients with unexplained nausea. *Gastroenterology* 1980, 79:311 - 314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous Π.χ. Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981; 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση, μετά τον τόμο. Π.χ. *Blood*, 54 (Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων, παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός εκδόσεως, ο εκδότης, η πόλη εκδόσεως, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. Πρωτόζωα. Στο: Παθολογία μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67 - 113.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγραμματος που έχει γραφτεί από άλλον συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA ed *Pathologic Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1987: 457-472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και "προσωπικές επικοινωνίες" δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη "υπό δημοσίευση".

Αγγλική περιλήψη. Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περιλήψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 200 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), που αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε πέντε παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα. Aim, Material, Methods, Results, Conclusions. Μετά την περιλήψη παρατίθενται 3-10 λέξεις, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρημάτων του περιοδικού (Key words). Η ποιότη-

τα των αγγλικών περιλήψεων πρέπει να είναι αρκετά ικανοποιητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοιατρικών περιοδικών (*Index Medicus*).

Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα. Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1,2,3 κλπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2 ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

Πίνακες. Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική και σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική και σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες. Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σιλική μελάνη και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ονοματολογία. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους. Για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λπ.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευονται το Λεξιλόγιο Βιοιατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Εκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991.

Μετρήσεις. Μετρήσεις μήκους, ύψους, βάρους και όγκου πρέπει να αναφέρονται σε μετρικές μονάδες (μέτρο, χιλ., λίτρο) ή στις υποδιαιρέσεις τους. Οι θερμοκρασίες πρέπει να δίνονται σε βαθμούς Κελσίου. Οι αρτηριακές πιέσεις πρέπει να δίνονται σε χιλιοστά στήλης υδραργύρου.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών. Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα. Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εταιρεία MEDLINE. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών που δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

Υποβολή χειρογράφου: Τα χειρόγραφα αποστέλλονται στη διεύθυνση: Δ.Α. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΝΗΡ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ-ΠΓΝ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Πλ. Ε. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 2 - 115 21 ΑΘΗΝΑ

Η εργασία ταχυδρομείται σε φάκελο από χοντρό χαρτί, εσωκλείοντας τις φωτογραφίες και τη δισκέττα (εφ' όσον υπάρχει) μέσα σε σκληρό χαρτόνι. Εάν η αποστολή γίνεται μέσω των Ελληνικών Ταχυδρομείων να μην ακολουθείται συστημένη διαδικασία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- 134** Σημείωμα Σύνταξης
- 136** Πρόγραμμα 7ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ανδρολογίας
- 139** Περιλήψεις Ομιλιών Προσκεκλημένων Ομιλητών
- 139** Η Γυναίκα σαν Θεραπευτής στην Ανδρολογία, *Ευαγγελία Ανδρέου*
 - 142** Epididymal Function, *TG. Cooper*
 - 144** Γονίδια στη Σπερματογένεση, *P. Αγγελοπούλου*
 - 154** Ορμονική Λειτουργία του Όρχι, *Δ.Γ. Γουλής, Ι. Παπαδήμας*
 - 156** Oestrogens and Spermatogenesis, *Krzysztof Kula*
 - 157** Γενετική Βάση της Ανδρικής Υπογονιμότητας, *Ι. Γεωργίου*
 - 160** Ο Ρόλος της Ινοκυστικής Νόσου στην Ανδρική Υπογονιμότητα, *Εμ. Καναβάκης*
 - 163** Χρωμοσωματικές Ανωμαλίες των Σπερματοζωαρίων, *Β. Βελισσαρίου*
 - 164** Kissreptin: Νέος Ρυθμιστής, *Ε. Βενάκη*
 - 166** Εκλεκτικοί Τροποποιητές του Ανδρογονικού Υποδοχέα, *Σ. Νικοπούλου*
 - 171** Κατάτμηση DNA Σπερματοζωαρίων, *Γ. Λυμπερόπουλος*
 - 173** Quality Assurance in Semen Analysis, *L. Björndahl*
 - 173** The Role of Smooth Muscle in Erection, *Kevin E. McKenna*
- 177** Περιλήψεις Ανακοινώσεων
- 196** Διερεύνηση, Θεραπεία και Παρακολούθηση του Όψιμης Έναρξης Υπογοναδισμού στον Ενήλικα Άνδρα: Προτάσεις Συναντίληψης, *Ε.Κ. Βενάκη, Γ.Θ. Καφίρη, Δ.Α. Αδαμόπουλος*
- 201** Ιατρικά Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή
- Εισαγωγή, *Δ. Πανίδης*
 - Επιστολή, *Δ.Α. Αδαμόπουλος*
- 206** 2° Ελληνικό Σεμινάριο Εκπαίδευσης στη “Βασική Εξέταση Σπέρματος”, *Θ. Ζεγκινιάδου, Β. Ασημακόπουλος, Σ. Νικοπούλου*

Προσεχές Τεύχος
Διαφοροποίηση Άρρενος (2° Μέρος)
Προσκεκλημένη Εκδότρια
Ρωξάνη Αγγελοπούλου

Σεπτέμβριος 2006

Το παρόν τεύχος συμπίπτει με το 7^ο Πανελλήνιο Ανδρολογικό Συνέδριο και παρουσιάζει την εικόνα των εξελίξεων της διαίτας στην Ανδρολογία αλλά και την ερευνητική και κλινική δραστηριότητα στον Ελληνικό χώρο. Οι πρόσφατες εξελίξεις θα παρουσιαστούν από σειρά Ελλήνων και ξένων ειδικών που θα περιγράψουν τα σημαντικά ευρήματα της έρευνας μέχρι τα απώτερα όριά της.

Το ενδιαφέρον των Ελλήνων συναδέλφων αποτυπώνεται ανάγλυφα στη μεγάλη σειρά κλινικών και ερευνητικών ανακοινώσεων που καλύπτουν το φάσμα της Ανδρολογίας από την κλινική παρατήρηση μέχρι τη μοριακή βιολογία.

Κατά την πρόσφατη παράδοση, το συνέδριο έχει διήμερη διάρκεια ώστε να ενημερώσει χωρίς να κουράσει τους συνέδρους. Ένα πρόσθετο στοιχείο ενδιαφέροντος είναι η επιλογή σαν χώρου της εκδήλωσης, των παρυφών της Πλάκας, για την εξω-συνεδριακή δραστηριότητα των συνέδρων.

Όπως πάντα, περιμένουμε με ευχαρίστηση τη δημιουργική ανταλλαγή πληροφοριών, τη γόνιμη αντιπαράθεση και τη ζεστή συνάντηση φίλων και γνωστών που βρίσκονται ανά διαίτα. Η οργανωτική επιτροπή του Συνεδρίου έχει φροντίσει να υπάρχει φιλική ατμόσφαιρα και, όπως συνηθίζει η Εταιρεία, μουσική με κατάλληλο για την περίπτωση πρόγραμμα.

Το παρόν τεύχος εκτός των περιλήψεων των ομιλιών περιλαμβάνει μερικές δημοσιεύσεις που θεωρήσαμε ότι συμπληρώνουν την εκδήλωση. Όπως γίνεται κατανοητό, για λόγους χώρου, το 2^ο μέρος του αφιερώματος "Διαφοροποίηση άρρενος" μεταφέρεται στο προσεχές τεύχος.

Καλή αντάμωση στο συνέδριο

Δημήτρης Α. Αδαμόπουλος

Υπεύθυνος Σύνταξης

7^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑΣ

Αθήνα

Παρασκευή 24 – Σάββατο 25 Νοεμβρίου 2006

Παρασκευή, 24 Νοεμβρίου 2006

09.00-10.00 **Εγγραφές**

10.00-12.00 **Επίδραση του περιβάλλοντος στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία**

Πρόεδροι: Π. Νικολοπούλου Σταμάτη, Μ. Καραμερτζάνη

- Γονιμότητα Β. Συρίου
- Σεξουαλική δραστηριότητα Ε. Κούκκου
- Συγγενείς ανωμαλίες - κακοήθειες Σ. Αντύπας
- Διατροφή – συμπληρώματα διατροφής - τρόπος ζωής Α. Θωμόπουλος

12.00-12.30 **Διάλειμμα**

12.30-14.00 **Γυναίκες στην Ανδρολογία**

Πρόεδροι: Μ. Αναπλιώτου, Α. Αμπραχαμιάν

- Η γυναίκα σαν αναπαραγωγικός σύντροφος Σ. Καλανταρίδου
- Η γυναίκα σαν σεξουαλικός σύντροφος Ι. Παύλου
- Η γυναίκα σαν θεραπευτής Ε. Ανδρέου

14.00-16.00 **Διάλειμμα**

16.00-17.30 **Ο προστάτης σαν αναπαραγωγικό όργανο**

Πρόεδροι: Ν. Λεγάκης, Χ. Δεληβελιώτης

- Ο ρόλος του προστάτη στην γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος Δ. Μπαλτογιάννης
- Νέοι ορίζοντες στη διαγνωστική προσέγγιση της προστατίτιδας Δ. Γιαννάκης
- Τεκμηριωμένη ιατρική πρακτική στη θεραπεία του χρόνιου πυελικού άλγους Φ. Σοφράς

17.30-18.00 **Διάλεξη προσκεκλημένου ομιλητή**

Πρόεδρος: Σ. Μηλίγκος

- Λειτουργία της επιδιδυμίδας T. Cooper (Münster, Germany)

18.00-18.30 **Διάλειμμα**

18.30-19.30 **Δυναμική της σπερματογένεσης**

Πρόεδροι: Ι. Παπαδήμας, Ν. Καρόλλα

- Γονίδια και σπερματογένεση Ρ. Αγγελοπούλου
- Ορμονική λειτουργία του όρχι Δ. Γουλής

19.30-20.00 **Διάλεξη προσκεκλημένου ομιλητή**

Πρόεδρος: Δ.Α. Αδαμόπουλος

- Οιστρογόνα και σπερματογένεση K. Kula (Lodz-Poland)

20.30-22.00 **Επίσημη έναρξη Συνεδρίου**Χαιρετισμοί: **Εκπρόσωπος του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης***Χ. Κίττας, Πρύτανης Πανεπιστημίου Αθηνών**Γ. Κρεατσάς, Αντιπρύτανης Πανεπιστημίου Αθηνών & Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής*

Πρόεδροι Εταιρειών:

- Ενδοκρινολογικής
- Ουρολογικής
- Βιοπαθολογίας

Τιμητικές Διακρίσεις**Απονομή βραβείων καλύτερης εργαστηριακής και κλινικής εργασίας****Καλλιτεχνικό πρόγραμμα - Δεξίωση****Σάββατο, 25 Νοεμβρίου 2006**09.00-10.30 **Γενετικοί κίνδυνοι από την εφαρμογή IVF-ICSI****Πρόεδροι:** *Θ. Μαντζαβίνος, Κ. Μαυρομάτης*

- Γενετική βάση της ανδρικής υπογονιμότητας *Γ. Γεωργίου*
- Ο ρόλος της ινοκυστικής νόσου στην ανδρική υπογονιμότητα *Μ. Καναβάκης*
- Χρωμοσωματικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων *Β. Βελισσαρίου*

10.30-11.00 **Διάλειμμα**11.00-12.00 **Νεότερες εξελίξεις στην Ανδρολογία****Πρόεδροι:** *Γ. Κουκούλης, Ν. Γεωργόπουλος*

- Kissreptin: νέος ρυθμιστής; a new maestro? *Ε. Βενάκη*
- SARMS: πολύς χρόνος ακόμη; *Σ. Νικοπούλου*
- Έλεγχος DNA σπερματοζωαρίων *Γ. Λυμπερόπουλος*

12.00-14.00 **Βραχείες διαλέξεις προσκεκλημένων ομιλητών από την Ιαπωνία****Πρόεδροι:** *Κ. Miyagawa, Ν. Σοφικίτης, Χ. Ασβέστης*

- The role of vardenafil in semen quality in couples participating in assisted reproductive technology. *Ι. Miyagawa*
- Effects of testicular ischemia reperfusion on testicular function *Μ. Saito*
- Growth regulation of the prostate by androgens *Υ. Fukabori*
- The role of sildenafil in the management of erectile dysfunction after radical prostatectomy *Κ. Ogura*
- The importance of evaluating the Y-chromosome in non-obstructed azoospermic men *Ε. Koh*
- LUTS and impotence after perineal radical prostatectomy *Α. Matsubara*

14.00-14.30 **Βραχείες διαλέξεις προσκεκλημένων ομιλητών από την Αφρική****Πρόεδρος:** *M'Imunya J. Machoki*

- Η Ανδρολογία στην Αφρική *M'Imunya J. Machoki & A. Kamanga*

- 14.30-16.00 **Διάλειμμα**
- 16.00-17.00 **Posters**
Πρόεδροι: *Χ. Τασσόπουλος, Ε. Σπυρόπουλος, Α. Αργυρίου*
- 17.00-18.00 **Υπογονιμότητα: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη**
Πρόεδροι: *Μ. Μελέκος, Θ. Ζεγκινιάδου*
• Υπογονιμότητα και ποιότητα σπέρματος
• Ποιοτικός έλεγχος στην εξέταση σπέρματος
Γ. Καλλιπολίτης
L. Björndahl (Stockholm, Sweden)
- Νεότερες εξελίξεις στη Θεραπευτική Διαλέξεις προσκεκλημένων ομιλητών**
- 18.00-18.30 Πρόεδρος: *Δ. Πανίδης*
• Ανδρογόνα στην Ανδρολογία
H. Behre (Halle-Germany)
- 18.30-19.00 Πρόεδρος: *Ν. Ανάγνου*
• Ο ρόλος των stem cells στη σύγχρονη ιατρική θεραπευτική πράξη
Δ. Μαγγουρά
- 19.00-19.20 **Διάλειμμα**
- 19.20-20.20 **Λειτουργία στύσης - εκσπερμάτισης**
Πρόεδροι: *Γ. Μπαρμπαλιάς, Σ. Τουλουπίδης*
• Ο ρόλος του λείου μυϊκού κυττάρου στη στύση
• Διαταραχές εκσπερμάτισης
K. McKenna (Illinois, USA)
Δ. Χατζηχρήστου
- 20.30-20.45 **Συμπεράσματα – Κλείσιμο Συνεδρίου**
Δ.Α. Αδαμόπουλος
Δ. Χατζηχρήστου
Ν. Σοφικίτης
- 20.45-21.00 **Απονομή πιστοποιητικών παρακολούθησης**

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΟΜΙΛΙΩΝ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΩΝ ΟΜΙΛΗΤΩΝ**Η ΓΥΝΑΙΚΑ ΣΑΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑ****ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΑΝΔΡΕΟΥ**

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΑΒΗΤΟΥ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ - ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
"ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Η γυναίκα γιατρός έχει διαφορά από τον άνδρα γιατρό; Από μελέτες προκύπτει ότι οι μεν φοιτητές της ιατρικής θεωρούν τις γυναίκες γιατρούς πιο ευαίσθητες και λιγότερο εγωίστριες, οι δε νοσηλευτές ανθρώπινες και με καλύτερη δυνατότητα επικοινωνίας.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς νοιώθουν καλύτερα με γιατρούς του ίδιου φύλου, παρόλ'αυτά όμως τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς συμφωνούν ότι οι γυναίκες γιατροί τους νοιάζονται περισσότερο.

Μετά από έρευνες δεν βρέθηκε διαφορά στις γνώσεις των γιατρών και των δυο φύλων. Επίσης η διάθεση να ασχοληθούν με τα προβλήματα των ασθενών δεν παρουσίασε διαφορές παρά μόνο όταν αφορούσε θέματα όπως αντισύλληψη και επαρκή φροντίδα για την γυναίκα. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε διαφορετική συμπεριφορά αλλά βρέθηκε διαφορά στον τρόπο επικοινωνίας με τον ασθενή. Έτσι οι άνδρες γιατροί διακόπτουν συχνότερα τον ασθενή τους ή του απευθύνονται με το μικρό του όνομα.

Ο μέσος χρόνος επίσκεψης για την γυναίκα γιατρό είναι 17 λεπτά έναντι 13 λεπτών της επίσκεψης του άνδρα γιατρού. Οι γυναίκες γιατροί αφιερώνουν περισσότερο χρόνο για να ακούνε και να συμβουλευούν, επίσης δείχνουν περισσότερο σεβασμό στους ασθενείς και ασχολούνται περισσότερο με ψυχοκοινωνικά θέματα.

Θεραπευτής.

Στα αρχαία Ελληνικά η λέξη «θεραπεύω» σημαίνει υπηρετώ, φροντίζω, περιποιούμαι, και σύμφωνα με τον Ιπποκράτη, αναδεικνύει τον ρόλο του θεραπευτή που βοηθά το άτομο να ενεργοποιηθεί και να χρησιμοποιήσει τις αυτοθεραπευτικές του ικανότητες συμβάλλοντας στην αποκατάσταση της υγείας του.

Η ικανότητα αυτή εξαρτάται από την αντίληψη που έχει για την αρρώστια, για τον εαυτό του και τους παράγοντες που πιστεύει ότι θα συμβάλουν στην αποκατάσταση της υγείας του.

Η δυναμική σχέση που αναπτύσσεται μεταξύ αρρώστου και γιατρού έχει επιπτώσεις στην όλη πορεία της ασθένειας. Ο άρρωστος δεν εκφράζεται μόνο λεκτικά, αλλά και μέσω των συμπτωμάτων του. Παράλληλα, οι γιατροί που τον φροντίζουν εκφράζουν πολλές φορές με την συμπεριφορά τους κάτι διαφορετικό από εκείνο που μεταφέρουν με τα λόγια. Είναι λοιπόν σημαντικό να κατέχουν τις απαραίτητες ψυχολογικές γνώσεις που θα τους βοηθήσουν να κατανοήσουν και να υποστηρίξουν αποτελεσματικότερα τον άρρωστο και το περιβάλλον του. Εξίσου σημαντικό είναι να αναγνωρίζουν τις ικανότητες, αλλά και τα όρια τους, και να παραμένουν ανοικτοί σε μια διεργασία αυτογνωσίας που τους βοηθά να συνειδητοποιήσουν πως επηρεάζονται από την αρρώστια, τον πόνο, την αναπηρία, το θάνατο και άλλες εμπειρίες.

Στα πλαίσια της συνεργασίας της θεραπευτικής σχέσης ο θεράπων και ο ασθενής είναι ισότιμοι αλλά όχι ίσοι, ισοδύναμοι. Ο θεράπων κατέχει μία γνώση, εκ της οποίας πηγάζει η εξουσία του.

Ο ασθενής λοιπόν κατ' ανάγκη εισέρχεται σε μια κατάσταση εξάρτησης από τον θεράποντα που θυμίζει, την κατάσταση εξάρτησης της παιδικής ηλικίας όπου η σχέση γονέα-παιδιού έχει ανάλογα χαρακτηριστικά. Η θεραπευτική σχέση διέπεται από μια λογική διαδικασία σε συνειδητό επίπεδο από ασθενή και θεράποντα αλλά και από μη συνειδητές διεργασίες.

Οι γιατροί εκπαιδεύονται στην επικοινωνία στην θεραπευτική σχέση σε μακροχρόνια κλινική πράξη βιωματικά σαν εκπαιδευόμενοι χωρίς να αναλάβουν την κύρια ευθύνη

του αρρώστου.

Για να μπορέσουμε να οδηγηθούμε στην κατανόηση της θεραπευτικής σχέσης, οφείλουμε να λάβουμε υπόψη, την κατάσταση εξάρτησης του ασθενούς, την αντιμεταβίβαση του θεράποντα προς τον ασθενή μέσα στην θεραπευτική σχέση, την μεταβίβαση του ασθενούς προς τον θεράποντα, τον χαρακτήρα του ασθενούς, την οικογένεια, την σχέση του ζευγαριού και τους αμυντικούς μηχανισμούς του ασθενούς εστιάζοντας στον μηχανισμό Άρνησης.

Α) Η κατάσταση εξάρτησης όπου ο ασθενής βιώνει παλινδρόμηση που είναι συνέπεια πιεστικής κατάστασης εξαιτίας της απώλειας υγείας.

Β) Ο μηχανισμός άρνησης είναι μια άλλη παράμετρος της όποιας η γνώση, διευκολύνει την προσέγγιση και ενημέρωση του ασθενούς.

Γ) Η αντιμεταβίβαση είναι μια παράμετρος, όπου ο θεράπων συνειδητοποιεί τα συναισθήματα του και αντιδράσεις έναντι του ασθενούς και μπορεί να καταστεί χρήσιμο εργαλείο στην κατανόηση του ασθενούς.

Η αντιμεταβίβαση θα είναι δυνατόν να αξιοποιηθεί όταν οι θεράποντες έχουν μια βασική αυτογνωσία, η οποία θα οδηγήσει στην «ενπαθητική κατανόηση» του ασθενούς. Δηλαδή σε μια συναισθηματική συμμετοχή και κατανόηση χωρίς την απώλεια αντικειμενικότητας από τον θεράποντα

Δ) Η διεκρίνιση της μεταβίβασης (αυτό που πραγματικά σκέφτεται ο ασθενής) βοηθά στην καλή θεραπευτική σχέση, και διευκολύνει τον θεράποντα να κατανοήσει αντιδράσεις και συμπεριφορές.

Φαίνεται λοιπόν ότι η γνώση της μεταβίβασης και αντιμεταβίβασης φέρνουν την θεραπευτική σχέση σε ένα επίπεδο κατανόησης των βαθύτερων αναγκών του ασθενούς.

Η γνώση τώρα του χαρακτήρα του ασθενούς, συμβάλλει στην κατανόηση του ασθενούς σαν πρόσωπο και βοηθά στην εξατομίκευση της προσέγγισης και ενημέρωσης του ασθενούς.

Οι διάφοροι χαρακτήρες αναφέρονται με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους στα πλαίσια βέβαια της φυσιολογικής προσωπικότητας. Έτσι συναντάμε

1. Ελεγκτικό τακτικό. 2. Εξαρτητικό 3. Συναισθηματικό υπερθυμικό 4. Συναισθηματικό υποθυμικό 5. Καχύποπτο-Εριστικό 6. Δοτικό Αυτοθυσιαστικό 7. Υπεροπτικό με αίσθημα ανωτερότητας 8. Αποφευκτικό 9. Απομονωμένο Απόμακρο

Στην πράξη τώρα στην **Ανδρολογία** περιλαμβάνονται οι εξής ομάδες ασθενών α) με υπογονιμότητα β) με σεξουαλική δυσλειτουργία και γ) με ανδρoπενία.

Το ζευγάρι συνήθως ή παραπέμπεται από γυναικολόγο ή έρχεται επειδή γνωρίζει την γιατρό.

Η φύση της νόσου με ποσοστό από 4-12% ανεξήγητης

υπογονιμότητας, με μεγάλη επίδραση του ψυχολογικού παράγοντα και με μειωμένα ποσοστά επιτυχίας σε κάποιες περιπτώσεις καθιστά επιβεβλημένη την καλή σχέση θεράποντα και ζευγαριού.

Η ευχή της παιδικής ηλικίας για την απόκτηση απογόνων όταν δεν πραγματοποιείται προκαλεί πόνο στο ζευγάρι και δημιουργεί προβλήματα στην σχέση τους.

Έτσι το ζευγάρι χρειάζεται α) χρόνο και κατάλληλη ενημέρωση β) διαμόρφωση κατάλληλου κλίματος για την κλινική εξέταση γ) λήψη ιστορικού για τις σεξουαλικές επαφές και οδηγίες.

Και στις δύο πρώτες ομάδες οι ασθενείς προσέρχονται με την φανερή ή την κρυφή ερώτηση «είμαι ανίκανος».

Η εικόνα του ισχυρού αρσενικού μειώνεται μπροστά στον γιατρό που ανεξάρτητα φύλου ασκεί εξουσία, αφού γνωρίζει πράγματα για την υγεία του ασθενούς που ο τελευταίος δεν τα γνωρίζει. Περισσότερο μειώνεται το γόητρο του άνδρα όταν ζητά βοήθεια από μια γυναίκα γιατρό και αυτό οφείλουμε να το έχουμε υπόψη μας στην προσέγγιση του.

Η μεταβίβαση προς τον γιατρό είναι ότι είμαι ανίκανος και ανίσχυρος και η αντιμεταβίβαση του γιατρού είναι ότι και εγώ στο βάθος του μυαλού μου μπορεί να το έχω σκεφθεί. Η χρήση της λέξης ανίκανος γίνεται για να δείξει τον τρόπο που βιώνει ο ασθενής την κατάσταση.

Οφείλει λοιπόν η γιατρός σε συνάρτηση με τον χαρακτήρα του ασθενούς αλλά και ελέγχοντας και τα δικά της στοιχεία του χαρακτήρα να αντιμετωπίσει την κατάσταση.

Εντούτοις υπάρχουν θετικά στοιχεία στην προσέγγιση, έτσι λόγω διαφορετικού φύλου δεν υπάρχει ανταγωνισμός που θα υπήρχε προς τον ακόμα πιο ισχυρό άνδρα γιατρό. Επιπλέον υπάρχει ερωτισμός, που εμφανίζεται σε κάθε θεραπευτική σχέση, όταν γιατρός και ασθενής είναι διαφορετικού φύλου. Στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι μικρού βαθμού λόγω της φύσεως του προβλήματος.

Η γιατρός έχει να δουλέψει με τον ασθενή και με την σύντροφο του.

Ξεκινώντας από τα περιστατικά της υπογονιμότητας εδώ η γυναίκα του ασθενούς βρίσκει ένα ισχυρό σύμμαχο. Παραδοσιακά η γυναίκα θέτει το θέμα της απόκτησης του παιδιού, επίσης σαν να κουβαλά ένα κοινωνικό γονίδιο χρεώνεται την αδυναμία μη απόκτησης του.

Από μελέτες έχει δείχθει ότι η ψυχολογική πίεση είναι πιο έντονη στις γυναίκες σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα, παρά στους άνδρες.

Μια γυναίκα γιατρός κατανοεί την σύζυγο απόλυτα και η ίδια αισθάνεται ότι η γιατρός θα κάνει ότι μπορεί για να αποκτήσει παιδί. Επίσης νοιώθει ότι μπορεί πιο εύκολα να εξωτερικεύσει τον θυμό της ιδίως όταν δεν ευθύνεται αυτή για την υπογονιμότητα.

Στις περιπτώσεις τώρα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας δυσκολότερα θα απευθυνθούν οι ασθενείς σε γυναίκα γιατρό και κυρίως θα ζητηθεί έλεγχος για την ύπαρξη πιθανού υπογοναδισμού.

Εδώ η επαφή γίνεται πιο δύσκολη γιατί το πρόβλημα της μεταβίβασης είναι πιο έντονο. Τα ποσοστά ψυχολογικής αιτιολογίας στυτικής δυσλειτουργίας εξακολουθούν να είναι υψηλά πάντα όμως η θετική διάθεση, η παροχή ουσιαστικού χρόνου για συζήτηση δηλαδή η ανάλογη εμπραθητική κατανόηση είναι το κλειδί που ανοίγει την θύρα της επικοινωνίας στην θεραπευτική σχέση.

Και πάλι η επαφή με την σύντροφο του πάσχοντος είναι πιο ζεστή και δημιουργική μια που καθησυχάζει τον ασθενή, ο οποίος επιπλέον δεν θέτει τον εαυτό του σε ανταγωνισμό με τον άνδρα γιατρό.

Οι οδηγίες συμπεριφερσιολογικής αντιμετώπισης στα άτομα με στυτική δυσλειτουργία είναι περισσότερα κατανοητές και αποδεκτές όταν έχει δομηθεί σωστή θεραπευτική σχέση.

Το ίδιο τέλος ισχύει και για τα άτομα που προσέρχονται με συμπτώματα ανδροπενίας.

Τελειώνοντας θα ήθελα να αναφέρω ότι το φάρμακο που χρησιμοποιείται πιο συχνά στην ιατρική είναι ο ίδιος ο ιατρός...

Δεν υπάρχει κάποιο βιβλίο που να πληροφορεί τον ιατρό, σε ποια δοσολογία, πρέπει να γράψει τον εαυτό του, σε ποια μορφή, πόσο συχνά και ποια είναι η θεραπευτική δόση.

Σημασία έχει λοιπόν να συνταγογραφούμε σωστά τους εαυτούς μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- **Οδηγίες ενημέρωσης και επικοινωνίας με τον ασθενή Γεώργιος Καλλέργης** Medical Graphics 2003
- **Η ψυχολογία στον χώρο της Υγείας Δανάη Παπαδάτου Φώτιος Αναγνωστόπουλος**
- **Women doctors-a review** B R Bewley Journal of the Royal Society of Medicine 1995 88-399-405p
- **Psychosocial characteristics of infertile couples: a study by the Heidelberg Fertility Consultation Service.**T.Wischmann et al Human reproduction Vol 16,No 8, 1753-1761 August 2001
- **Taking care of patients-Does it matter whether the physician is a woman** Arnold RM, et al Medicine (special issue). West J Med 1988 Dec; 149:729-733
- **Emotional aspects of infertility and its remedies** Pines D 1990;71 (pt 4) : 561-8
- **Post-termination sexual boundary violations** Gabbard GO Psychiatr Clin North Am 2002 Sep;25(3):593-603

EPIDIDYMAL FUNCTION

DR TREVOR G. COOPER

INSTITUTE OF REPRODUCTIVE MEDICINE, MÜNSTER, GERMANY

This talk will summarise what is currently known of epididymal structure and function covering aspects of sperm transport, maturation, storage and the nature of both high and low molecular weight secretions and the role of the cytoplasmic droplet in volume regulation.

The structure of the human epididymis has long been known to be less developed than others on macroscopic inspection but microscopic evaluation has demonstrated a complicated caput epididymidis. There is a single epididymal tubule (shown beautifully in mercury-filled preparations) and several efferent ducts. The path followed by a single spermatozoon from the testis to vas deferens is about 5 m. The time taken for spermatozoa to pass through the duct has varied with technique employed; early values gave a mean of 12 days (with range 1-21 days) from tritiated thymidine labelling; later 2-5 days came from comparing extragonadal reserves with testicular sperm production rates and more recently use of deuterated water to label the spermatozoa demonstrated that the time for spermatogenesis and epididymal transit took the same time as early reports of spermatogenesis, i.e. movement through the epididymis was instantaneous! This clearly cannot be, and is explicable by the large variability of sperm production rates and post-testicular duct anatomy.

In man the efferent ducts occupy much of the caput and there are up to 7 different epithelial types with both side-to-side and end-to-end junctions between efferent ducts (lacking basal cells) and the epididymis proper (with basal cells) can be identified. Some efferent ducts join the first portion on the epididymis after anastomosis with other ducts, whereas others join the epididymis just before it become solely the epididymal duct. This would ensure that spermatozoa of

different ages enter the epididymis and could help explain the extremely variable transit time of spermatozoa through the duct. No initial segment region as such is present but regions of initial segment-like epithelia are interspersed between the junctions of efferent ducts and epididymis.

The maturation of spermatozoa within the human epididymis has necessarily been studied mainly in infertile men, where epididymovasostomy allows collection of spermatozoa after epididymis bypass, and men with ductal occlusion where spermatozoa can be retrieved for IVF. In both cases the longer length of epididymal duct is traversed by spermatozoa, the higher the fertilisation and pregnancy rates, suggesting that the epididymal environment is conducive to sperm function. These changes in function are paralleled by changes in morphology (an increase in percentage of normal forms and a decrease in sperm head size). The latter is concomitant with an increased chromatin condensation as shown by the reduced access of dyes binding to histone or intercalated with chromatin. A decrease in percentage motile cells in the cauda of men with prostate cancer may reflect the long storage period in the absence of regular ejaculations, but in the proximal cauda spermatozoa swim as fast as ejaculated spermatozoa from young, healthy volunteers. An increased ability of spermatozoa to respond to calcium ionophore with acrosome reactions and fusion with zona-free hamster eggs completes the description of maturation of spermatozoa in the human epididymis that is not unlike that of other species.

The storage capacity of the human epididymis is small, holding at most two day's testicular production; it is easily emptied by multiple ejaculation and rapidly filled after short abstinence periods. Nevertheless, the simple expedient of

abstinence coupled with multiple ejaculation can be used to raise sperm output from 50 million to 600 million spermatozoa. Testicular volume clearly also influences total sperm output.

The application of proteomics and genomics to available tissue has increased our knowledge of the proteins secreted by the human epididymis. Some proteins are expressed and secreted more proximally, some more distally, others in the mid-region and yet others are expressed along the whole length of the organ. The association of sperm motility with macrophage migration inhibitory factor MIF on spermatozoa may indicate a role for this immunological factor in motility; it is considered a "moonlighting" protein with various functions at different stages in the life of the sperm cells. Proteins that bind to spermatozoa adhere to different regions of the sperm head: acrosome, post-acrosomal region, equatorial segment; others migrate during capacitation to the equatorial segment. Those localised to the plasma membrane over the acrosome (e.g. P34H), or the equatorial segment (e.g. SOB2), are likely to be involved in sperm-zona binding and sperm-vitellus fusion, respectively, and indeed the use of antibodies against these proteins has interrupted these sperm functions. The amount of sperm P34H has some therapeutic use in clinical decision between IVF or ICSI. More recently many epididymal proteins that bind to spermatozoa have been shown to have antimicrobial activity and may function in a protective way in the female tract.

Some differences in sperm maturation in the human involve the cytoplasmic droplet. It is unfortunate that this term has grown to mean different things to clinicians and basic scientists. In most species the droplet migrates from the neck to the annulus during epididymal progression, in a few it is removed entirely, but in most species the droplet is lost at, or soon after, ejaculation and its retention is associated with reduced fertility. In man, however, the droplet does not migrate along the midpiece and it is retained on ejaculated spermatozoa neither interfering with motility nor migration through mucus. Large amounts of cytoplasm, previously called cytoplasmic droplets, are associated with sperm damage but are not normal structures and are indicative of abnormal spermatogenesis. These are seen in air-dried semen smears whereas true cytoplasmic droplets are osmotically sensitive and poorly retained in routine smears.

A role for these droplets in volume regulation has been recently suggested. At ejaculation human spermatozoa pass from the vas deferens (c. 340 mmol/kg) to prostatic secretions (c. 300 mmol/kg) and thus suffer an osmotic challenge that would cause them to swell unless they were able to remove water by efflux of osmolytes. Osmolality in cervical mucus, uterine and oviductal fluids is similarly low (c. 290 mmol/kg). The increased K⁺ concentration in the fluid

leaving the epididymis compared with that entering the organ from the testis suggests it could be an osmolyte taken up by spermatozoa during epididymal maturation. Upon hypo-osmolal challenge at ejaculation and in the female tract, K⁺ would efflux, taking osmotic water with it to maintain cell volume. Support for this view comes from the demonstration that potassium channel blockers, especially voltage-gated potassium channels, prevent RVD and make spermatozoa swell in hypotonic medium, and potassium ionophores overcome this block. Kv1.5, a K⁺ channel involved in volume regulation of somatic cells is found in human spermatozoa and is localised on the cytoplasmic droplet. The RVD ability of spermatozoa from fathers exceed that of patients so this may become a useful clinical test.

ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

ΡΩΞΑΝΗ ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ - ΕΚΠΑ

Περίληψη

Στη διεργασία της σπερματογένεσης, στον άνθρωπο, εμπλέκονται πολλά γονίδια. Οι πληροφορίες που έχουν συγκεντρωθεί αφορούν στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του όρχι και της γεννητικής οδού, τον ορμονικό έλεγχο αυτής και το κύκλωμα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδας. Αναφέρονται, επίσης, στη μίτωση των σπερματογόνιων, τη σύναψη των ομολόγων χρωμοσωμάτων και το γενετικό ανασυνδυασμό, κατά τη μείωση των σπερματοκυττάρων, τη σπερμιόγένεση και το σχηματισμό του μαστιγίου. Ορισμένα γονίδια που ελέγχουν αυτές τις φάσεις της σπερματογένεσης είναι ειδικά των γεννητικών κυττάρων του άρρενος και ομόλογα γονιδίων των σωματικών κυττάρων, ενώ άλλα εκφράζονται αποκλειστικά στη σειρά των γεννητικών κυττάρων του άρρενος. Από αυτά, τα περισσότερα είναι ενεργά κατά τη συμπίκνωση της χρωματίνης και την πρωταμίνωση. Στο επίπεδο της έρευνας για τις ελλείψεις της ευχρωματίνης του Yq ανιχνεύονται, με την εφαρμογή μοριακών τεχνικών (PCR, FISH), μικροελλείψεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τον Παράγοντα της Αζωοσπερμίας (Azoospermia Factor, AZF). Ανάλογα με την περιοχή εντόπισης των γονιδίων που εμπλέκονται στη σπερματογένεση, αυτές αφορούν στις περιοχές AZFa, AZFb και AZFc, που καταλαμβάνουν κεντρική, μέση και περιφερική θέση στο Yq, αντίστοιχα. Η συχνότητα των ελλείψεων, σε μία ή περισσότερες από τις περιοχές αυτές του Y χρωμοσώματος, κυμαίνεται από 5-15%, με συχνότερες τις ελλείψεις της AZFc.

Λέξεις κλειδιά: γονίδιο, σπερματογένεση, διαγονιδιακά πειραματόζωα, γοναδική μορφογένεση, μείωση, ελλείψεις, Y χρωμόσωμα.

Abstract

A multitude of genes is involved in the process of spermatogenesis as revealed from the studies in humans, knockout animal models and male infertility. Activity of these genes and interactions with the products of others, in the complicated network of testis morphogenesis and differentiation, endocrine regulation, hypothalamic-pituitary-gonadal circuit, synapsis of homologue chromosomes and genetic recombination during meiosis, are elucidated. Y chromosome deletions, as the main cause of idiopathic infertility, are analyzed using molecular techniques (PCR, FISH) and the genes coding for Azoospermia Factor (AZF) are shown to span three regions of Yq11, AZFa, AZFb and AZFc, in proximal, middle and distal Yq, respectively. Deletions of the AZFc are the most common and are associated with oligozoospermia or azoospermia. Knowledge of the above data is essential to the understanding of the molecular events underlying male infertility.

Key words: gene, spermatogenesis, transgenic animals, gonadal morphogenesis, meiosis, deletions, Y chromosome.

1. Εισαγωγή

Στη διεργασία της σπερματογένεσης, στον άνθρωπο, εμπλέκονται πολλά γονίδια και η διαταραχή της λειτουργίας, έστω και ενός από αυτά, μπορεί να οδηγήσει σε φαινότυπο υπογονιμότητας, λόγω σημαντικής ελάττωσης ή διακοπής της παραγωγής σπερματοζωαρίων (1-4). Γονιδιακές μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί μπορεί να προσβάλλουν οποιαδήποτε από τις 2000 περίπου πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη σπερματογένεση και έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 300 είδη διαγονιδιακών και ΚΟ (knockout) ποντικών με απάλειψη συγκεκριμένων γονιδίων και φαινότυπο υπογονιμότητας (5-9). Οι επιγενετικές μεταβολές επηρεάζουν, επίσης, τη γονιδιακή έκφραση και δράση (10-12). Ωστόσο, ο απλός φαινότυπος της υπογονιμότητας δεν αντιστοιχεί συχνά στις πολύπλοκες οδούς της γονιδιακής ενεργοποίησης που εμπλέκονται στη διεργασία της σπερματογένεσης. Δηλαδή, η παρατήρηση συγκεκριμένου φαινότυπου, μέσω απάλειψης ενός γονιδίου, στο ποντίκι, δεν σημαίνει αναγκαστικά ότι παρατηρείται συστηματικά στον άνθρωπο. Για παράδειγμα, η κρυφορχία, μία από τις συχνότερες αιτίες διαταραχής της σπερματογένεσης, διαπιστώνεται πάντα στα ποντίκια με απάλειψη του *Insl3* (Insulin-like factor 3), ενώ από τις μεταλλάξεις του ίδιου γονιδίου, στον άνθρωπο, αναφέρεται ελάχιστος αριθμός περιστατικών (13-14).

Οι πληροφορίες που έχουν συγκεντρωθεί για το σύνολο των λειτουργιών της αναπαραγωγικής συσκευής του άρρενος, είτε πρόκειται για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση του όρχι και της γεννητικής οδού (15, 16), τον ορμονικό έλεγχο αυτής (17), τη μείωση (6, 18-20), τη σπερμιογένεση (21, 22) το σχηματισμό του μαστιγίου (23), σε συνδυασμό με τα πειραματικά δεδομένα από διαγονιδιακά μοντέλα, επιτρέπουν την κατανόηση των αιτιών της ανδρικής υπογονιμότητας, αλλά και την ανίχνευση μεταξύ των γόνιμων ανδρών «φυσιολογικών» ετεροζυγωτών, οι οποίοι είναι φορείς ανωμαλιών των σπερματοζωαρίων. Στο επίπεδο της έρευνας για ένα αντισυλληπτικό χάπι του άνδρα, έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 10 πρωτεΐνες που μπορούν να παίξουν αυτό το ρόλο, στη διάρκεια των διαφόρων σταδίων της σπερματογένεσης (24, 25). Ακόμη, με τις νέες μοριακές μεθόδους, όπως την παρακώλυση του RNA (RNA interference), έχουν δημιουργηθεί μεταλλαγμένα πρωτόζωα, όπως το *Trypanosoma* (26). Με αυτή τη μέθοδο, επιτρέπεται η κατασκευή μοντέλων για τη μελέτη των ανωμαλιών του μαστιγίου του σπερματοζωαρίου. Επομένως, σήμερα, η διερεύνηση της σπερματογένεσης και της ανδρικής υπογονιμότητας χρησιμοποιεί διαφορετικά πειραματικά μοντέλα και επεκτείνεται σε διάφορα είδη, από τον άνθρωπο έως τα πρωτόζωα.

Παρακάτω εξετάζονται τα γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του ανδρικού γεννη-

τικού συστήματος και τον ορμονικό έλεγχο αυτών. Περιγράφεται ο κεντρικός έλεγχος της σπερματογένεσης και αναλύεται η μειωτική σύναψη και ο γενετικός ανασυνδυασμός. Περιγράφονται τα γονίδια που εμπλέκονται στις ελλείψεις του Y χρωμοσώματος και αναφέρονται τα παραδείγματα των φαινοτύπων της ορχικής βλάβης, που οδηγούν σε υπογονιμότητα.

2. Τα γονίδια της διαφοροποίησης του άρρενος

Ο καθορισμός του αρσενικού φύλου εξαρτάται από το γονίδιο *Sry* που εκφράζεται στα κύτταρα Sertoli, δρα στην αδιαφοροποίητη γεννητική καταβολή και επιβάλλει την εφαρμογή του προγράμματος οργανογένεσης του όρχι. Η ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, περιλαμβανομένων των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και του συστήματος των πόρων, εξαρτάται από την παρουσία λειτουργικά δραστικού όρχι. Τα γονίδια *Emx2*, *Ir*, *Irr*, *Igf1r*, *Lhx9*, *M33*, *Sf1* για τη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της *Amh*, *Wt1*, *Pod1*, *Dmrt1*, *Dmrt2*, *Gata4* και *Fog2* παρουσιάζουν ένα πρότυπο έκφρασης ειδικό του άρρενος, πριν από την έναρξη της γοναδικής μορφογένεσης και την έκφραση του *Sry*. Τα γονίδια *Arx*, *Dax1*, *Sox9* με αποκλειστικό στόχο το γονίδιο της *Amh*, *Sox 8*, *Dhh*, *Pdgfra*, *Fgf9*, *Vnn1* και *Pn-1* εκφράζονται καθοδικά του *Sry* και εμπλέκονται στα αρχικά στάδια σχηματισμού των σπερματικών χορδών. Η διαφοροποίηση των κυττάρων Leydig, από τα μεσεγγυματικά κύτταρα του διάμεσου ιστού, εξαρτάται από παρακρινή σήματα των κυττάρων Sertoli. Τα πειραματόζωα, στα οποία έχουν απαλειφθεί τα εξεταζόμενα γονίδια (knockouts) εμφανίζουν το φαινοτυπικό αποτέλεσμα της αντιστροφής του φύλου (άτομο XY με γονάδες και εξωτερικά γεννητικά όργανα θηλυκού) (15, 16).

3. Τα γονίδια του κεντρικού ελέγχου της σπερματογένεσης

Ο έλεγχος της παραγωγής των σπερματοζωαρίων και της σύνθεσης της τεστοστερόνης ασκείται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) με ένα κλασικό μηχανισμό αμφίδρομης αλληλορύθμισης και κύρια ορμονικά σήματα τις γοναδοτροπίνες θυλακιοτρόπο (FSH) και ωχρινοτρόπο (LH). Η LH επάγει την έκκριση της τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig, τα οποία βρίσκονται στο διάμεσο ιστό του όρχι. Η FSH δρα στα κύτταρα Sertoli και διεγείρει τη σπερματοκυτταρογένεση στα σπερματικά σωληνάκια. Η έκκριση των γοναδοτροπινών από την αδενούπόφυση ρυθμίζεται από το ΚΝΣ, μέσω του υποθαλάμου, ο οποίος συντονίζει την αλληλεπίδραση του ενδοκρινικού με το νευρικό σύστημα (27,28,29,30). Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) ελέγχει την έκκριση της LH και της FSH. Τα ανδρογόνα αναστέλλουν την έκκριση των

γοναδοτροπινών είτε ελαττώνοντας την έκκριση της GnRH είτε επηρεάζοντας την ικανότητα αυτής να προκαλεί την έκκριση των γοναδοτροπινών από την αδenoϋπόφυση. Για παράδειγμα, η χορήγηση τεστοστερόνης ελαττώνει τη συχνότητα των ώσεων έκκρισης της GnRH και την έκκριση γοναδοτροπινών. Η ρύθμιση αυτού του κύκλου ανάδρασης, μεταξύ υποθαλάμου και υπόφυσης γίνεται και με αρωματοποίηση της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη.

Το κύριο πρωτεϊνικό προϊόν των όρχεων είναι η ινχιμπίνη (ανασταλτίνη - inhibin), μία γλυκοπρωτεΐνη 32 kDa σε 2 ισομορφές, την ινχιμπίνη Α και Β. Στον άνδρα, η σημαντική λειτουργική μορφή είναι η ινχιμπίνη Β, η οποία παράγεται από τα κύτταρα Sertoli με την επαγωγική δράση της θυλακιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης (FSH) (31). Η ινχιμπίνη Β αναστέλλει την έκκριση της FSH από την αδenoϋπόφυση.

Στον όρχι, η LH διεγείρει άμεσα τη σύνθεση της πρωτεΐνης StAR (Steroidogenic Acute Regulatory), η οποία είναι απαραίτητη για τη μεταφορά της χοληστερόλης από την εξωτερική προς την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, δηλαδή το πρώτο βήμα στη στεροειδογένεση. Αν και η LH δεν δρα άμεσα στο σπερματικό επιθήλιο επειδή αυξάνει τα ενδοορμικά επίπεδα της τεστοστερόνης ασκεί ισχυρή διεγερτική δράση στα κύτταρα Sertoli και στη σπερματογένεση.

Η FSH συνδέεται με τους μεμβρανικούς υποδοχείς αυτής, στα κύτταρα Sertoli και τα σπερματογόνια. Κατά την ανάπτυξη, αποτελεί τον κύριο παράγοντα διέγερσης της αύξησης των σπερματικών σωληναρίων. Επειδή, τα σπερματικά σωληνάκια αποτελούν το 80% του όγκου των όρχεων, η FSH έχει μεγάλη σημασία για τη δημιουργία του φυσιολογικού μεγέθους του όρχι, αλλά και για την έναρξη της σπερματογένεσης. Απαιτείται, επίσης, για τη διατήρηση δραστηρικής σπερματογένεσης, στον ενήλικο άνδρα.

Επιβεβαίωση των ανωτέρω λαμβάνεται από τη μελέτη διαγονιδιακών πειραματοζώων, στα οποία τα γονίδια των ορμονών έχουν υποστεί μετάλλαξη που συνεπάγεται απώλεια της λειτουργίας τους. Ειδικότερα, η αδρανοποίηση του γονιδίου της β-υπομονάδας της LH προκαλεί εκφύλιση των κυττάρων Leydig, και αζωοσπερμία. Η αδρανοποίηση του γονιδίου του υποδοχέα της LH σε XY ζώα προκαλεί συγγενή ψευδοερμαφροδιτισμό με σοβαρή υποπλασία των κυττάρων Leydig. Το διαφορετικό αποτέλεσμα σε σχέση με την πρώτη μετάλλαξη δηλώνει ότι, ο υποδοχέας της LH παίζει κύριο ρόλο στη διέγερση της παραγωγής τεστοστερόνης στο έμβρυο και τη διαφοροποίηση του αρσενικού φύλου, *in utero*. Ανιχνεύτηκε, επίσης και μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα της FSH σε άνδρες που παρουσίαζαν μόνο oligoζωοσπερμία. Αυτό σημαίνει ότι, η FSH δεν είναι, απολύτως απαραίτητη για την ενήβωση και τη διατήρηση της σπερματογένεσης, αλλά χρειάζεται, όπως προαναφέρθηκε, για τη διατήρηση δραστηρικής της σπερματογένε-

σης, στον ενήλικο άνδρα.

4. Τα γονίδια της μείωσης

Ο γενετικός ανασυνδυασμός που λαμβάνει χώρα κατά τη μείωση είναι ουσιαστικής σημασίας για τη φυσιολογική σπερματογένεση και αυτό αποδεικνύεται από τη μελέτη των γονιδίων της μειωτικής διεργασίας σε ΚΟ πειραματοζώα (33). Οι αντίστοιχες μελέτες, στον άνθρωπο, δείχνουν ότι, υπάρχει συσχετισμός μεταξύ διαταραχής του γενετικού ανασυνδυασμού και παθολογικής σπερματογένεσης. (34). Η αυξημένη συχνότητα των μειωτικών βλαβών συσχετίζεται, επίσης, με το χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων που παρατηρείται στους υπογόνιμους άνδρες (35).

4.1. Τα γονίδια του συναπτονηματικού συμπλέγματος

Η σύναψη των ομολόγων χρωμοσωμάτων, κατά την πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, πραγματοποιείται με μία πυρηνική δομή πρωτεϊνικής φύσης που ονομάζεται συναπτονηματικό σύμπλεγμα (ΣΣ) και αποτελείται από τρία παράλληλα στοιχεία: δύο πλάγια και ένα κεντρικό. Στον αρουραίο, έχουν απομονωθεί οι πρωτεΐνες από τα πλάγια και το κεντρικό στοιχείο, ενώ στο μήκυτα *Saccharomyces cerevisiae* έχουν απομονωθεί δύο γονίδια, τα *Hop1* και *Zip1* που κωδικοποιούν για τη σύνθεση των πρωτεϊνών αυτών. Τα στάδια της μειωτικής πρόφασης ορίζονται από το σχηματισμό του ΣΣ και αναδεικνύονται μετά την ανοσοϊστοχημική εντόπιση των στοιχείων του, ειδικότερα της πρωτεΐνης SYCP3 (πλάγια στοιχεία) και της SYCP1 (κεντρικό στοιχείο) (36). Το ΣΣ αποτελεί το υπόβαθρο του γενετικού ανασυνδυασμού των χρωματίδων, που προέρχονται από τα πατρικά και τα μητρικά χρωμοσώματα. Στα οζίδια ανασυνδυασμού, του κεντρικού του στοιχείου, περιέχονται τα απαραίτητα ένζυμα, που εμπλέκονται άμεσα στο σχηματισμό των χιασμάτων (37). Τα μεταλλαγμένα ποντίκια για τα γονίδια της μείωσης και ιδιαίτερα της σύναψης των χρωμοσωμάτων και του ανασυνδυασμού τους, όπως τα ποντίκια με ανεπάρκεια της *Mlh1* (38), παρουσιάζουν διπλό ενδιαφέρον διότι είναι υπογόνιμα και έχουν προδιάθεση ανάπτυξης καρκίνου. Παρόλο που ένας τέτοιος συνδυασμός δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο, τα ίδια γονίδια εμπλέκονται στην ανάπτυξη καρκίνου και υπογονιμότητας (39) Άλλωστε, οι μεταλλάξεις του γονιδίου *SYCP3* συνδυάζονται με αζωοσπερμία μη αποφρακτικού τύπου (40).

4.2. Τα γονίδια DAZ

Στην οικογένεια των πρωτεϊνών DAZ ανήκουν οι BOULE, DAZL και DAZ. Οι DAZL και DAZ εμπλέκονται στην ανάπτυξη των βλαστικών γεννητικών κυττάρων (BFG), τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση αυτών, ενώ η BOULE

είναι απαραίτητη, αποκλειστικά, για την εξέλιξη της μείωσης. Τα αρσενικά της Δροσόφιλα που φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου *Boule* είναι στείρα και η μείωση των σπερματοκυττάρων έχει διακοπεί στη φάση μετάβασης G2/M (41). Στον άνθρωπο, το γονίδιο *BOULE* δεν εκφράζεται στα σπερματογόνια αλλά ανιχνεύεται στο κυτταρόπλασμα των σπερματοκυττάρων, κατά το στάδιο της παχυταινίας. Τονίζεται ότι, η έκφρασή του συνεχίζεται στις στρογγυλές σπερματίδες και στα σπερματοζωάρια. Το γονίδιο *DAZL* εκφράζεται στις γονάδες και των 2 φύλων, ενώ το *DAZ*, δεδομένου ότι εντοπίζεται στο Y χρωμόσωμα, βρίσκεται μόνο στους όρχις. Οι πρωτεΐνες *DAZL* και *DAZ*, κατά τη διάρκεια της μείωσης, μεταφέρονται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα. Τα ποντίκια που είναι ομόζυγα για μηδενική μετάλλαξη του γονιδίου *Dazl* (δεν παράγεται καθόλου το γονίδιο) είναι στείρα και στα 2 φύλα (42). Στον άνθρωπο, παρατηρείται ελαττωμένη έκφραση όλων των μελών της οικογένειας *DAZ* σε υπογονίμους άνδρες με ανεπαρκή σπερματογένεση (43).

4.3. Η συμπεριφορά των φυλετικών χρωμοσωμάτων

Στα αρσενικά των θηλαστικών παρατηρείται ένας διμορφισμός στα φυλετικά χρωμοσώματα. Ενώ, δηλαδή στο θηλυκό και τα δύο χρωμοσώματα X συμπεριφέρονται κατά τη διάρκεια της μείωσης όπως τα αυτοσώματα, στο αρσενικό δημιουργείται μόνο ένας ανασυνδυασμός μεταξύ των φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y στην ψευδο-αυτοσωματική περιοχή PAR1 και, η μικροσκοπική εξέταση δείχνει ένα χιάσμα. Πράγματι, επειδή το μεγαλύτερο τμήμα των φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y δεν παρουσιάζει καμία ομολογία, πριν από την πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, τα χρωμοσώματα X και Y συμπυκνώνονται στο «σωμάτιο XY» (το φυλετικό κυτίδιο των παλαιότερων), κοντά στην πυρηνική μεμβράνη (44). Στη θέση αυτή παραμένουν μεταγραφικά αδρανή, έτσι ώστε να αποφεύγεται κάθε ανασυνδυασμός μεταξύ των μη ομολόγων χρωμοσωματικών τμημάτων. Το φάσμα των πρωτεϊνών αυτού του σωματίου είναι χαρακτηριστικό της τυπικής ετεροχρωματίνης, σε αντίθεση προς την αυτοσωματική περιοχή του σπερματοκυτταρικού πυρήνα, όπου παρατηρούνται μεταγραφή και ομόλογος ανασυνδυασμός.

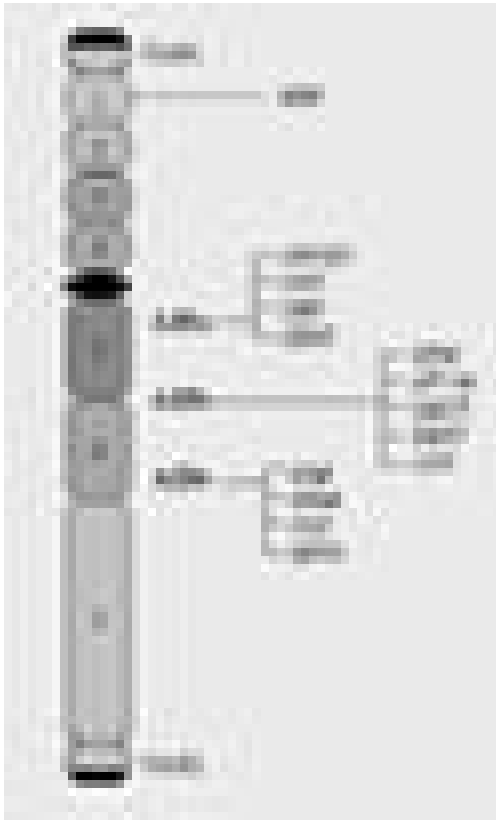
Το φαινόμενο της αδρανοποίησης των φυλετικών χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση (ΑΦΧΜ) συνδυάζεται με τη ενεργοποίηση του γονιδίου *Xist* (*X inactive specific transcript*), το οποίο εκφράζεται στον όρχι των φυσιολογικών ατόμων αλλά έχει κατασταλεί στα άτομα με διαταραχή της σπερματογένεσης. Η ΑΦΧΜ αφορά στην πλειονότητα αν όχι σε όλα τα φυλοσύνδετα γονίδια, που εκφράζονται στα προμειωτικά σπερματογόνια (45, 24). Η ελάττωση του επιπέδου των μεταγράφων είναι εμφανής από τα αρχικά στάδια της πρόφασης της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Για παράδειγμα, το μετάγραφο του γονιδίου

RBMV έχουν ήδη ελαττωθεί στα σπερματοκύτταρα που βρίσκονται στο στάδιο λεπτοταινίας-ζυγοταινίας και το ίδιο ισχύει για τα συνδεόμενα με το X γονίδια *Usp26*, *Tktl1*, *Tex 13*, ενώ τα μετάγραφα του *Fthl17* είναι ήδη λιγότερα από το στάδιο της προλεπτοταινίας (46). Έτσι, ενώ οι αντίστοιχες πρωτεΐνες ανιχνεύονται στα σπερματογόνια δεν παρατηρούνται στα μειωτικά σπερματοκύτταρα. Αδρανοποίηση κατά τη μετάβαση από το προ-μειωτικό στο μειωτικό στάδιο υφίστανται και ορισμένα αυτοσωματικά γονίδια ενώ άλλα αρχίζουν ή ενισχύουν την έκφρασή τους στα σπερματοκύτταρα.

Η καταστολή της έκφρασης που επιβάλλει η αδρανοποίηση περιορίζεται στα μειωτικά σπερματοκύτταρα και ορισμένα φυλοσύνδετα γονίδια επανενεργοποιούνται μετά τη μείωση. Αυτό εξαρτάται από την ιδιαίτερη ρύθμιση κάθε γονιδίου και, κυρίως, από το αν είναι αναγκαία για το επόμενο στάδιο και τη διαφοροποίηση των σπερματιδίων σε σπερματοζωάρια (45,46).

5. Τα γονίδια του Y χρωμοσώματος και οι ελλείψεις τους

Οι πρώτες υποψίες για την εμπλοκή του Y χρωμοσώματος στην ανδρική υπογονιμότητα δημιουργήθηκαν από κυτταρογενετικές ενδείξεις, πριν από 27 περίπου χρόνια (47). Τότε, με τη μελέτη των Tierpolo και Zuffardi αποδείχτηκε ότι, σε ένα μικρό ποσοστό ανδρών με αζωοσπερμία, της τάξεως του 0,5% (5 από 1170), υπήρχαν σημαντικές ελλείψεις στο Y χρωμόσωμα. Επομένως, θεωρήθηκε ότι το χρωμόσωμα αυτό περιέχει τα γονίδια που κωδικοποιούν τον Παράγοντα της Αζωοσπερμίας (Azoospermia Factor, AZF). Το 1996, ο Vogt και οι συνεργάτες του, μελέτησαν με μοριακές τεχνικές 370 αζωοσπερμικούς ή ολιγοζωοσπερμικούς ασθενείς και διαπίστωσαν ότι 13 παρουσίαζαν έλλειψη του μακρού σκέλους του Y χρωμοσώματος (48). Οι ελλείψεις κατατάχθηκαν σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με την περιοχή εντόπισης των γονιδίων που εμπλέκονται στη σπερματογένεση (Σχήμα 1). Η πρώτη περιοχή ονομάστηκε AZFa και έλλειπε σε τρεις υπογονίμους άνδρες. Έχει μέγεθος 1 – 3 Mb και βρίσκεται κοντά στο κεντρομερίδιο (Yq11.2). Η δεύτερη ονομάστηκε AZFb και έλλειπε σε άλλους τρεις υπογονίμους άνδρες. Εντοπίζεται κεντρικότερα στο Yq και έχει μέγεθος 1 – 3 Mb, επίσης. Κοντά στην περιοχή της ετεροχρωματίνης του Yq υπάρχει η τρίτη περιοχή AZFc, η οποία έλλειπε σε 7 από τους 370 ασθενείς και το μέγεθος της εκτιμάται σε 3,5 Mb. Οι ελλείψεις της περιοχής AZFc αποτελούν το 3,5 έως 18% των περιπτώσεων εκκριτικής αζωο- και ολιγοζωοσπερμίας. Η αναγωγή στο γενικό πληθυσμό καταλήγει σε 1/10.000 γεννήσεις αρρένων, φορέων της έλλειψης, *de novo*, που αντιστοιχεί στην πλέον αυξημένη συχνότητα ελλείψεων, στη γενετική του ανθρώπου (49).



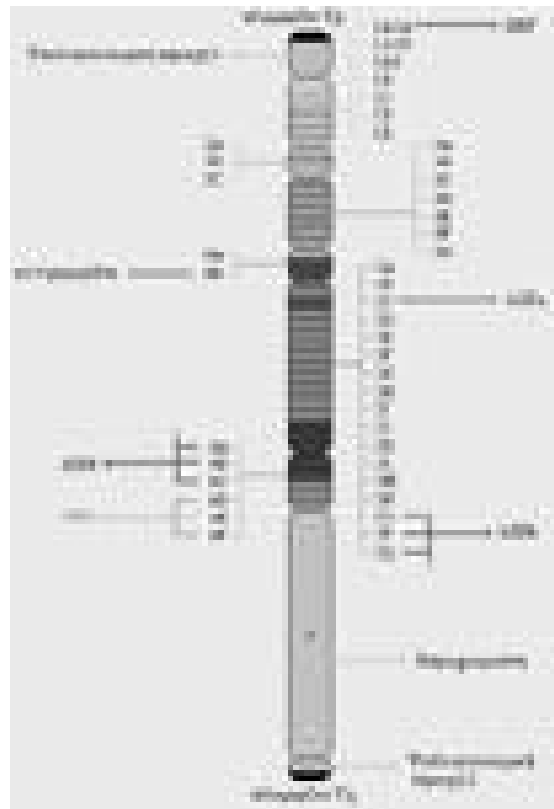
Σχήμα 1: Τα γονίδια της περιοχής AZF

Η συχνότητα των ελλείψεων, σε μία ή περισσότερες από τις περιοχές αυτές του Y χρωμοσώματος, κυμαίνεται από 5-15% και εξαρτάται από τα φαινοτυπικά κριτήρια των υπογόνιμων ανδρών που εξετάζονται (49-52). Υπάρχει πληθώρα δημοσιεύσεων για τις ελλείψεις του χρωμοσώματος Y και σε πολλά εργαστήρια, ανά τον κόσμο, εξετάζονται, για ελλείψεις, οι αζωοσπερμικοί και ολιγοζωοσπερμικοί άνδρες που εντάσσονται σε προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Όμως, δεν έχουν ακόμα οριστεί ακριβώς, τα κριτήρια επιλογής των ανδρών που επιβάλλεται να κάνουν τον έλεγχο και ποιες, συγκεκριμένα, περιοχές του χρωμοσώματος Y(STS), θα πρέπει να αναλύονται (53-55).

5.1. Τα γονίδια της περιοχής AZF

Η ανάλυση της περιοχής AZF οδήγησε στην απομόνωση αρκετών γονιδίων. Ορισμένα, εκφράζονται, γενικά, στον οργανισμό (ubiquitous or housekeeping genes) και έχουν ένα ομόλογο στο X, που δεν αδρανοποιείται, ενώ άλλα εκφράζονται αποκλειστικά στον όρχι. Τα πρώτα, υπάρχουν σε ένα αντίγραφο και είναι τα: *Drosophila fats facets related Y (DFFRY/USP9Y)*, *dead box Y (DBY)*, *UTY (Ubiquitous Transcribed tetratricopeptide repeat gene on the*

Y, eucaryotic translation-initiation-factor 1A Y-isoform (eIF-1AY), *selected mouse cDNA-Y (SMCY)* και η ισομορφή *thymosin β4-Y(Tβ4Y)* (56). Τα δεύτερα, είναι, γενικώς, παρόντα σε πολλαπλά αντίγραφα και δεν έχουν ομόλογο στο X. Πρόκειται για τα γονίδια της οικογένειας *RBMY (RNA binding motif-Y)*, το γονίδιο *DAZ (Deleted in Azoospermia)*, τα γονίδια *chromodomain-Y (CDY)*, *XK-related Y (XKRY)*, *Protein-Tyrosine phosphatase BAS-like (PTB-BL)-related Y (PRY)* και τα γονίδια που κωδικοποιούν για τις βασικές πρωτεΐνες Y1 και Y2 (*BPY1, BPY2*). Στο σχήμα 1, φαίνεται η θέση των γονιδίων αυτών στο μακρό σκέλος του Y χρωμοσώματος, σε σχέση με την περιοχή AZF. Στο σχήμα 2 απεικονίζονται οι περιοχές *AZFa*, *AZFb* και *AZFc* σε σχέση με την απόστασή τους από το κεντρομερίδιο. Το ενδιαφέρον, σχετικά με αυτά τα γονίδια είναι μεγάλο, όχι μόνον για τη λειτουργία που επιτελούν αλλά, κυρίως, για την εμπλοκή τους στο φαινότυπο της υπογονιμότητας.

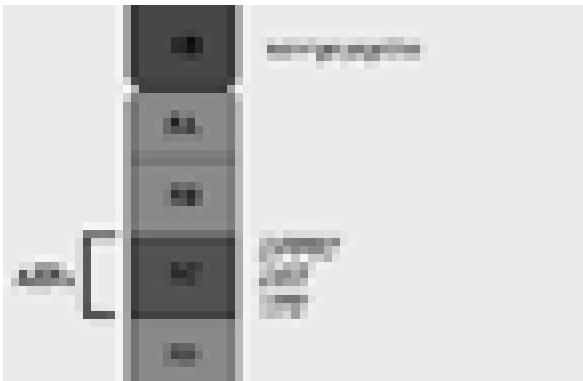


Σχήμα 2: Απεικονίζονται οι περιοχές *AZFa*, *AZFb* και *AZFc* σε σχέση με την απόστασή τους από το κεντρομερίδιο

5.1.1. *AZFa*

Η περιοχή *AZFa* διαφέρει από τις περιοχές *AZFb* και *AZFc* επειδή δεν περιέχει επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες. Επίσης, η συχνότητα των ελλείψεων αυτής είναι μικρή και παρατηρούνται σε λίγους άνδρες με πρόβλημα γονιμότη-

τας (48, 51). Οι μελέτες, όμως, στη συγκεκριμένη περιοχή, είναι χρήσιμες διότι διευκολύνουν την κατανόηση της γενετικής βάσης της ανδρικής υπογονιμότητας. Ειδικότερα, στην AZFa εντοπίστηκαν τα γονίδια *DFFRY* (*Drosophila Fat Facets Related gene Y*), *DBY* (*Dead Box Y*) και *UTY* (*Ubiquitous Transcribed tetratricopeptide repeat gene on the Y*) (Σχήμα 3). Και τα τρία γονίδια έχουν ομόλογα στο X χρωμόσωμα, τα *DFFRX*, *DBX* και *UTX* που εντοπίζονται στο διάστημα Xp11.3 – p11.4 και δεν αδρανοποιούνται. Το γονίδιο *DFFRY* κωδικοποιεί για μία πρωτεΐνη αποουβικουϊτίνωσης και παίζει σημαντικό ρόλο στη σπερματογένεση, αν ληφθούν υπόψη οι περιγραφείσες μεταλλάξεις στη Δροσόφιλα και στο ομόλογο γονίδιο *USP9Y*, στον άνθρωπο (57,58). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *fat facets* στη Δροσόφιλα ευθύνονται, εκτός από τις ανωμαλίες ανάπτυξης του οφθαλμού, για τη στειρότητα των θηλυκών, λόγω βλάβης στον πολλαπλασιασμό των ωοκυττάρων. Έχει, επομένως, υποθεθεί ότι το ανθρώπινο ομόλογο μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων, ωογόνιων και σπερματογόνιων, παρόλο που, στην περίπτωση αυτή, η σημειακή μετάλλαξη του *USP9Y*, δεν προκαλεί παρά διακοπή της ωρίμανσης των περισσότερων γεννητικών κυττάρων, στο στάδιο της μείωσης (59).



Σχήμα 3: Τα γονίδια *DFFRY* (*Drosophila Fat Facets Related gene Y*), *DBY* (*Dead Box Y*) και *UTY* (*Ubiquitous Transcribed tetratricopeptide repeat gene on the Y*) της περιοχής AZFa.

Οι ελλείψεις της AZFa δεν προκαλούν SCOS (Sertoli Cell Only Syndrome), παρά μόνον όταν μαζί με το *USP9Y* λείπει και το γειτονικό του *DBY* (*Dead Box Y*). Αντίθετα, όταν προσβάλλεται μόνο το ένα γονίδιο, π.χ. το *USP9Y*, όπως στην περίπτωση της προαναφερθείσας σημειακής μετάλλαξης, το αποτέλεσμα είναι μία ηπιότερη φαινοτυπική αναστολή της ωρίμανσης των σπερματογόνιων, αφού σε μερικά σπερματικά σωληνάρια παρατηρούνται λίγα σπερματοκύτταρα στο στάδιο της παχυταινίας (59). Συνεπώς, η έλλειψη των δύο γονιδίων της AZFa επιτείνει τη διαταρα-

χή στη σπερματογένεση, πράγμα που συμφωνεί με προηγούμενες παρατηρήσεις, κατά τις οποίες, μεγαλύτερες ελλείψεις που αφορούν περισσότερα γονίδια του Y ελαττώνουν τις πιθανότητες ανεύρεσης σπερματοζωαρίων για ICSI (27).

5.1.2. AZFb

Οι ελλείψεις στην περιοχή AZFb είναι συχνότερες απ' ότι εκείνες της περιοχής AZFa αλλά και αυτές έχουν ανιχνευθεί σε λίγους άνδρες (48, 60, 61). Τονίζεται όμως ότι, όσοι έχουν ελλείψεις της περιοχής AZFb είναι αζωοσπερμικοί και οι όρχεις τους δεν περιέχουν σπερματοζωάρια (48, 60). Συνεπώς, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τη μετάδοση αυτών, μέσω της ICSI, στους απογόνους.

Στην AZFb εντοπίστηκε το γονίδιο *RBM* (*RNA Binding Motif*) (Σχήμα 4) που διαθέτει, όπως δείχνει το όνομά του, μία περιοχή σύνδεσης με το RNA (62,63). Η περιοχή αυτή αποτελείται από δύο κουτιά, RNP1 και RNP2, τα οποία απαντούν και σε άλλες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των RNA, όπως η πρωτεΐνη hnRNP G (heterogenous nuclear RiboNucleoProtein G), με την οποία παρουσιάζουν ισχυρή ομολογία. Φαίνεται ότι η οικογένεια των γονιδίων *RBM* περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 μέλη, τα οποία καταμένονται σε όλο το μήκος του Y, ιδιαίτερα στο Yq καθώς και στην περικεντρική ζώνη του Yp. Μεταξύ αυτών αναφέρονται τα *RBM1* και *RBM2*. Ωστόσο, τα περισσότερα δεν κωδικοποιούν καμία πρωτεΐνη, άρα είναι ψευδογονίδια. Μόνο το(ή τα) αντίγραφο(α) που εντοπίζονται στην περιοχή AZFb εκφράζεται(ονται) ως πυρηνική πρωτεΐνη σύνδεσης στο RNA (64). Έτσι εξηγείται γιατί, μεταξύ πενήντα φυσιολογικών ατόμων του ιαπωνικού πληθυσμού, δεν βρέθηκε ποτέ το αντίγραφο *RBM2* (65). Ο πολυμορφισμός αυτός, με απουσία του αντιγράφου σε υπογόνιμους αλλά και σε γόνιμους άνδρες, παρατηρείται και σε άλλα έθνη αλλά σε μικρότερη συχνότητα.



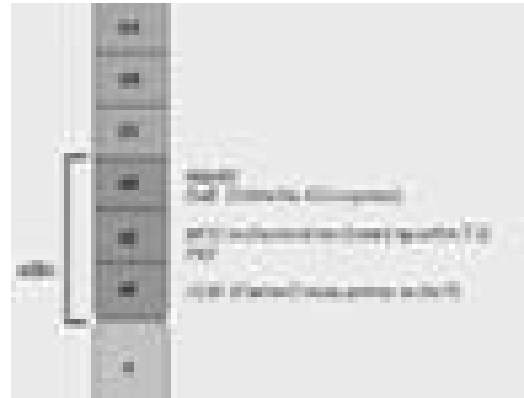
Σχήμα 4: Τα γονίδια της περιοχής AZFb

Η αποτύπωση κατά Northern έδειξε ότι η έκφραση των γονιδίων αυτών περιορίζεται στους όρχεις και, μετά την εφαρμογή του κατάλληλου αντισώματος αντι-RBM, ανιχνεύτηκε η πρωτεΐνη στους πυρήνες των σπερματογονίων Α και Β, στα σπερματοκύτταρα και στις στρογγυλές σπερματίδες (66, 67). Αντίδραση δεν παρατηρήθηκε στις επιμήκεις σπερματίδες ή τα σωματικά κύτταρα του όρχι. Η εντόπιση της RBM συμπίπτει με την αιχμή της μεταγραφικής δραστηριότητας των γεννητικών κυττάρων, τα οποία μεταγράφουν τα γονίδια τους μόνο κατά τα πρώτα στάδια της μείωσης. Η έκφραση του RBM παρατηρείται, επίσης και στους εμβρυϊκούς και άνηβους όρχεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι το γονίδιο παίζει ρόλο στα αρχικά στάδια της μείωσης αλλά και στη ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων.

Οι ελλείψεις των γονιδίων αυτών μελετήθηκαν με αποτύπωση κατά Southern και PCR (63, 68-71). Αλλά, επειδή τα *RBM1* και *RBM2* είναι διάσπαρτα στο μακρό και το βραχύ σκέλος του Υ δεν είναι εύκολη η ερμηνεία των αρνητικών αποτελεσμάτων της PCR. Με άλλα λόγια, πως μπορεί η απώλεια μιας υποομάδας των *RBM* να δώσει ένα αρνητικό PCR αποτέλεσμα, όταν τα άλλα μέλη της ίδιας οικογένειας, προφανώς με την ίδια ή παρόμοια αλληλουχία, παραμένουν στο Υ χρωμόσωμα; Για να υπερπηδηθεί αυτή η αμφιβολία ο Vogt και οι συνεργάτες του έκαναν και τα δύο, δηλαδή PCR και Southern blotting με Cdna του *RBM1* και επιβεβαίωσαν τις ελλείψεις του *RBM1* (48). Αλλά, αυτό δεν χρειάζεται όταν υπάρχουν δείκτες ειδικό για κάθε γονίδιο *RBM* (72).

5.1.3. AZFc

Το 2001, δημοσιεύτηκε η πλήρης νουκλεοτιδική αλληλουχία της *AZFc*, η οποία παρουσιάζει ιδιαίτερη δομή και γενετική σύνθεση (52). Αποτελείται από δύο μείζονα παλίνδρομα (επαναλαμβανόμενες παλινδρομικές αλληλουχίες, η μεγαλύτερη των οποίων είναι 3Mb), που περιέχουν έξι οικογένειες ενισχυμένων επαναλήψεων (amplicons). Πιθανώς, τα παλίνδρομα δημιουργήθηκαν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, με τυχαίο διπλασιασμό και αναστροφή. Ο ομόλογος ανασυνδυασμός μεταξύ δύο επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών, στην περίμετρο της περιοχής *AZFc*, είναι το άμεσο αίτιο της έλλειψης αυτής της περιοχής και ο λόγος για τον οποίο το μήκος της έλλειψης είναι ίδιο, σε πολλούς άνδρες. Το μέγεθος της περιοχής *AZFc* είναι περίπου 3.5 Mb και περιλαμβάνει επτά ξεχωριστές οικογένειες γονιδίων (Σχήμα 5) με, συνολικά, 19 μεταγραφικές μονάδες, που εκφράζονται αποκλειστικά στους όρχεις. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, η έλλειψη ολόκληρης της περιοχής δε δημιουργεί κανένα άλλο πρόβλημα, εκτός της διαταραχής της σπερματογένεσης, γεγονός που υποδηλώνει την απόλυτη ειδικότητα αυτής, για τη συγκεκριμένη λειτουργία.



Σχήμα 5: Τα γονίδια της περιοχής *AZFc*.

Η οικογένεια των γονιδίων *DAZ* (*Deleted in Azoospermia*), που είναι μία από τις επτά οικογένειες της περιοχής *AZFc*, αποτελεί την πρώτη που ανακαλύφθηκε στο Υ χρωμόσωμα και της αποδόθηκε ρόλος σχετικός με τη σπερματογένεση (73). Το ίδιο γονίδιο περιγράφηκε και από τον Vogt και συν. και ονομάστηκε *SPGY* (*Spermatogenesis Gene Y*) (48). Τα ομόλογα του *DAZ*, σε άλλα είδη, είναι το *Boule* στη *Drosophila*, το *Dazl* στο ποντίκι, το *Xdazl* στα αμφίβια, το *daz-1* στους νηματώδεις σκώληκες (74-79). Σε αντίθεση προς το γονίδιο *DAZ*, τα *Boule*, *Dazl*, *Xdazl*, *daz-1*, απαντούν σε ένα μόνο αντίγραφο και εντοπίζονται σε αυτοσώματα.

Στον άνθρωπο, το γονίδιο *DAZ* υπάρχει σε τέσσερα, σχεδόν ίδια, αντίγραφα (βαθμός ομολογίας 99%), διευθετημένα σαν δύο ομάδες από ανεστραμμένα ζεύγη ($3' \leftarrow 5' :: 5' \rightarrow 3'$) (52, 80). Στην αρχή, θεωρήθηκε ότι υπήρχε ένα μόνο αντίγραφο του γονιδίου *DAZ* αλλά, αργότερα, από την ένταση των ταινιών στην αποτύπωση κατά Southern και από τη μελέτη των πολυμορφισμών της περιοχής *AZFc*, αποδείχτηκε ότι υπάρχουν τέσσερα αντίγραφα γονιδίων *DAZ*. Στο χρωμόσωμα 3, υπάρχει, επίσης, το γονίδιο *DAZL* και, είναι γνωστό ότι, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, τα γονίδια *DAZ* προήλθαν από μετάθεση στο Υ και μεταγενέστερες τροποποιήσεις ενός προγονικού γονιδίου του *DAZL1* (*DAZ like-autosomal 1*) του χρωμοσώματος 3 του ανθρώπου (81).

5.2. Οι ελλείψεις της περιοχής *AZFc*

Οι ελλείψεις της περιοχής *AZFc* ελαττώνουν τόσο πολύ τον αριθμό των σπερματοζωαρίων στο σπέρμα, ώστε η υπογονιμότητα ή η στειρότητα, που προκαλείται, να είναι ο κανόνας και η φυσιολογική τεκνοποίηση η εξαίρεση. Παρατηρούνται συχνότερα από τις ελλείψεις των δύο άλλων περιοχών *AZF*, σε ποσοστό περίπου 13% των αζωοσπερμικών (12/89) και 6% των ολιγοζωοσπερμικών ανδρών (49, 52). Οι περισσότερες ελλείψεις δημιουργού-

νται de novo, αλλά έχει αναφερθεί ότι, μεταδίδονται από, φαινομενικά, γόνιμους άνδρες στους γιούς τους (82).

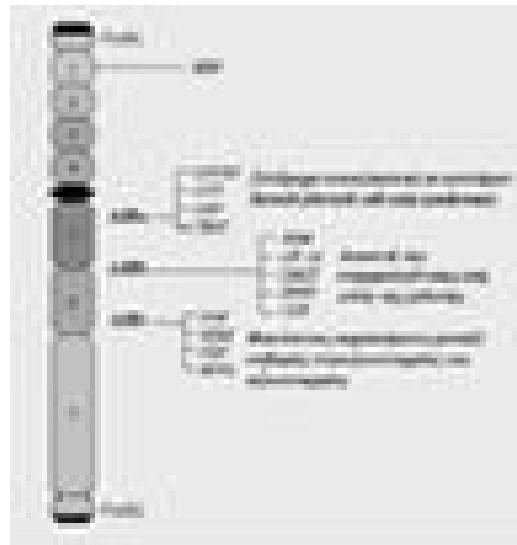
Οι ελλείψεις ολόκληρης της περιοχής AZFc προκαλούν την απώλεια και των τεσσάρων αντιγράφων του γονιδίου DAZ. Όπως, όμως έχει αποδειχτεί από πρόσφατες μελέτες, άνδρες με ήπια oligoζωοσπερμία έχουν μικρότερες ελλείψεις και αυτό δείχνει μια πιθανή σχέση δόσης – αποτελέσματος. Για παράδειγμα, οι άνδρες που φέρουν ελλείψεις σε δύο μόνο γονίδια DAZ έχουν ηπιότερη oligoζωοσπερμία σε σύγκριση με αυτούς που έχουν ελλείψεις και στα τέσσερα γονίδια (83, 84). Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η υπογονιμότητα είναι σύνθετη, πολυγονιδιακή διαταραχή και ότι η ανωμαλία διαφορετικών γονιδίων ή η προσβολή ορισμένων γονιδίων μιας συγκεκριμένης οικογένειας μπορεί να προκαλέσει διαφορετικού βαθμού ανεπάρκεια στη σπερματογένεση. Η ιστολογική εικόνα των όρχων, ανάλογα με τη γονιδιακή βλάβη, αποκαλύπτει είτε αναστολή της ωρίμανσης είτε ολική απουσία γεννητικών κυττάρων, στα σπερματικά σωληνάκια (SCOS) (48). Είναι πιθανόν ότι και άλλοι παράγοντες, περιβαλλοντικοί ή γενετικοί, συμβάλουν στη δημιουργία ενός συγκεκριμένου φαινοτύπου.

5.3. Διαφορές στην ορχική προσβολή των μικροελλείψεων του Y

Επειδή αφορούν σε διαφορετικές περιοχές του Y χρωμοσώματος, οι ελλείψεις προσβάλλουν πολλά γονίδια και ο φαινότυπος της ορχικής βλάβης διαφέρει. Οι ελλείψεις AZFa συνυπάρχουν συνήθως με σύνδρομο εκ κυττάρων Sertoli μόνο (SCO), της AZFb με αναστολή της μείωσης και της AZFc με σχετικά ήπιες βλάβες της σπερματογένεσης (48) (Σχήμα 6). Η περιγραφή ενός πατέρα που μετέδωσε την έλλειψη στους 4 γιούς του, όλους υπογόνιμους (82), εγείρει πολλά ερωτήματα όπως αυτά που αφορούν στις σχέσεις μεταξύ μιας έλλειψης του Y και του ιδιαίτερου γονιδιώματος του ατόμου, το κλινικό ιστορικό του ή ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επιπλέον, η ηλικία, κατά την οποία ελαττώνονται οι τιμές του σπερμοδιαγράμματος, για να περάσουν από μία μέτρια σε μία σοβαρή oligoσπερμία, μπορούν να διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Τέλος, η διάγνωση της προσβολής του όρχι για ένα άσθενή θα πρέπει να συνυπολογίζεται ανάλογα με τις διαφορές που μπορούν να παρατηρηθούν σε διαφορετικές περιοχές του ίδιου όρχι και δη μεταξύ γειτονικών σπερματικών σωληναρίων, με τυχαία αποτελέσματα από τη βιοψία.

5.4. Άλλου είδους ελλείψεις

Εκτός από τις περιοχές AZFa, AZFb, και AZFc, όπου παρατηρούνται οι περισσότερες ελλείψεις του Y χρωμοσώματος, που οδηγούν σε υπογονιμότητα, υπάρχουν και



Σχήμα 6: Παθολογικοί φαινότυποι λόγω ελλείψεων του Y.

άλλου είδους ελλείψεις. Όμως, φαίνεται ότι, στην πραγματικότητα, είναι πολυμορφισμοί, λόγω της φύσης της μη ανασυνδυαζομένης περιοχής (NRY) του Y χρωμοσώματος και κατά συνέπεια δεν έχουν επίπτωση στη γονιμότητα. Μόνο όταν οι ελλείψεις αυτές ανιχνεύονται σε υπογόνιμους άνδρες, μπορεί να θεωρηθούν ως αιτία της υπογονιμότητας. Επιπλέον, δεν προκαλούν, απαραίτητα, αζωοσπερμία αλλά, μάλλον, oligoζωοσπερμία, όπως αναφέρθηκε για την περίπτωση του ατόμου που παρουσίαζε έλλειψη των δύο αντιγράφων DAZ και μπορεί να υπάρχουν στο θεωρούμενο «γόνιμο» πατέρα ενός τέκνου με υπογονιμότητα. Κατά συνέπεια, η ανάλυση του σπέρματος των «γόνιμων» ανδρών θα πρέπει να αφορά και στον έλεγχο για την ανίχνευση αυτών των ελλείψεων, με μάρτυρες, πάντα, άνδρες με φυσιολογική σπερματογένεση.

Ευχαριστίες

Απευθύνονται στο Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιστολογίας και Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής Καθηγητή κ. Χρήστο Κίττα για την ουσιαστική υποστήριξη στην πραγματοποίηση αυτής της εργασίας.

Το παρόν άρθρο αποτελεί μέρος της έρευνας με τίτλο: «FISH και Ανδρική Υπογονιμότητα» που επιχορηγείται από το ΕΠΕΑΕΚ II, Πρόγραμμα Πυθαγόρας: Ενίσχυση Ερευνητικών Ομάδων στα Πανεπιστήμια, με κωδικό έργου 70/3/7361.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Eddy EM.** Regulation of gene expression during spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 1998, 9: 451-457.
2. **Escalier D.** What are the germ cell phenotype from infertile men telling us about spermatogenesis? *Histol Histopathol* 1999, 14: 959-71.
3. **Escalier D.** Impact of genetic engineering on the understanding of spermatogenesis. *Hum Reprod Update* 2001, 7: 191-210.
4. **Venables JP, Cooke HJ.** Lessons from knockout and transgenic mice for infertility in men. *J Endocrinol Invest* 2000, 23: 584-91.
5. **Cooke HJ, Saunders PTK.** Mouse models of male infertility. *Nat Rev Genet* 2002, 3: 790-801.
6. **Siffroi JP, Chantot-Bastaraud S, Ravel C.** Genetic origin of spermatogenesis impairments: clinical aspects and relationships with mouse models of infertility. *Gynecol Obstet Fertil* 2003, 31: 504-515.
7. **Griffin DK, Finch KA.** The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Hum Fertil* 2005, 8: 19-26.
8. **Carrell DT, De Jonge C, Lamb DJ.** The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006, 52: 269-274.
9. **Escalier D.** Animal models: candidate genes for human male infertility. *Gynecol Obstet Fertil* 2006, 34: 827-830.
10. **Erickson RP.** Mouse models of human genetic disease: which mouse is more like a man? *Bioessays* 1996, 18: 993-998.
11. **Rousseaux S, Faure AK, Thevenon J, Escoffier E, Lestrat C, Govin J et al.** Epigenetics of the sperm cell. *Gynecol Obstet Fertil* 2006, 34: 831-835.
12. **Skinner MK, Anway MD.** Seminiferous cord formation and germ-cell programming. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Ann NY Acad Sci* 2005, 1061: 18-32.
13. **Nef S, Parada LF.** Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999, 22: 295-259.
14. **Ferlin A, Arredi B, Zuccarello D, Garolla A, Selice R, Foresta C.** Paracrine and endocrine roles of insulin-like factor 3. *J Endocrinol Invest.* 2006, 29: 657-664.
15. **Sinisi AA, Pasquali D, Notaro A, Bellastella A.** Sexual differentiation. *J Endocrinol Invest.* 2003, 26(3 Suppl): 23-28.
16. **Αγγελούλου P.** Καθορισμός του αρσενικού φύλου και ορχική διαφοροποίηση. *Ανήρ* 2006, 8: 80-90.
17. **Huhtaniemi I.** Mutations along the pituitary - gonadal axis affecting sexual maturation: Novel information from transgenic and knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* 2006, 254-255: 84-90.
18. **Lynn A, Ashley T, Hassold T.** Variation in human meiotic recombination. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004, 5: 317-349.
19. **Cohen PE, Pollack SE, Pollard JW.** Genetic analysis of chromosome pairing, recombination and cell cycle control during first meiotic prophase in mammals. *Endocr Rev* 2006, 27: 398-426.
20. **Pang MG, Kim YJ, Lee SH, Kim CK.** The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod* 2005, 20: 1688-1694.
21. **Aoki VW, Carrell DT.** Human protamines and the developing spermatid: their structure, function, expression and relationship with male infertility. *As J Androl* 2003, 5: 315-324.
22. **Krausz C, Sassone - Corsi P.** Genetic control of spermiogenesis: insights from the *CREM* gene and implications for human infertility. *Reprod Biomed Online* 2005, 10: 64-71.
23. **Escalier D.** Knockout mouse models of sperm flagellum anomalies. *Hum Reprod Update* 2006, 12: 449-461.
24. **Schultz N, Hamra FK, Garbers DL.** A multitude of genes expressed solely in meiotic or postmeiotic spermatogenic cells offers a myriad of contraceptive targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100: 12201-12206.
25. **Gottwald U, Davies B, Fritsch M, Habenicht UF.** New approaches for male fertility control: HE6 as an example of a putative target. *Mol Cell Endocrinol* 2006, 250: 49-57.
26. **Ralston KS, Lerner AG, Diener DR, Hill KL.** Flagellar motility contributes to cytokinesis in *Trypanosoma brucei* and is modulated by an evolutionarily conserved dynein regulatory system. *Eukaryot Cell* 2006, 5: 696-711.
27. **Smith PE, Engle ET.** Experimental evidence of the role of anterior pituitary in development and regulation of gonads. *Am J Anat* 1927, 40: 159-161.
28. **Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E.** The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology and pathophysiology. *Endocrine Rev* 1997, 18: 739-773.
29. **Rulli SB, Huhtaniemi I.** What have gonadotrophin overexpressing transgenic mice taught us about gonadal function? *Reproduction* 2005, 130: 283-291.
30. **Kumar TR.** What have we learned about gonadotropin function from gonadotropin subunit and receptor mice? *Reproduction* 2005, 130: 293-302.
31. **Klingmuller D, Haidl G.** Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Hum Reprod* 1997, 12: 2376-2378.
32. **Stocco DM.** StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu Rev Physiol* 2001, 63: 193-213.
33. **Christensen GL, Carrell DT.** Animal models of genetic causes of infertility. *Asian J Androl* 2002, 4: 213-219.
34. **Lynn A, Ashley T, Hassold T.** Variation in human meiotic recombination. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004, 5: 317-349.
35. **Pang MG, Kim YJ, Lee SH, Kim CK.** The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod* 2005, 20: 1688-1694.
36. **Morelli MA, Cohen PE.** Not all germ cells are created equal: Aspects of sexual dimorphism in mammalian meiosis. *Reproduction* 2005, 130: 761-781.
37. **Baker SM, Plug AW, Prolla TA, Bronner CE, Harris AC, Yao X et al** Involvement of mouse *Mlh1* in DNA mismatch repair and meiotic crossing over. *Nat Genet* 1996, 13: 336-342.
38. **Baker SM, Bronner CE, Lin Z, Plug AW, Robatzek M, Warren G et al.** Male mice defective in the DNA mismatch-repair gene *PMS2* exhibit abnormal chromosome synapsis in meiosis. *Cell* 1995, 82: 309-320.
39. **Hackman P, Tannergard P, Osei-Mensa S, Chen J, Kane MF, Kolodner R, et al.** A human compound heterozygote for two *MLH1* missense mutations. *Nat Genet* 1997, 17: 135-136.
40. **Miyamoto T, Hasuike S, Yogeve L, Maduro MR, Ishikawa M, Westphal et al.** Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in *SYCP3*. *Lancet* 2003, 362: 1714-1719.
41. **Eberhar C G, Maines J Z, Wasserman S A.** Meiotic cell cycle requirement for a fly homologue of human Deleted in Azoospermia. *Nature* 1996, 381: 783-785.
42. **Ruggiu M, Speed R, Taggart M, McKay SJ, Kilanowski F, Saunders P et al.** The mouse *Dazl* gene encodes a cytoplasmic protein essential for gametogenesis. *Nature* 1997, 389: 73-77.
43. **Kuo PL, Wang ST, Lin YM, Lin YH, Teng YN, Hsu CC.** Expression profiles of the *DAZ* gene family in human testis with and without spermatogenic failure. *Fertil Steril* 2004, 81: 1034-1040.
44. **Handel MA.** The XY body: a specialized meiotic chromatin domain. *Exp Cell Res* 2004, 296: 57-63.
45. **Wang PJ, McCarrey JR, Yang F, Page DC.** An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nat Genet* 2001, 27: 422-426.
46. **Wang PJ, Page DC, McCarrey JR.** Differential expression of sex-linked and autosomal germ-cell-specific genes during spermatogenesis in the mouse. *Hum Mol Genet* 2005, 14: 2911-2918.

47. **Tiepolo L, Zuffardi O.** Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976, 34: 119-124.
48. **Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al.** Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996, 5: 933-943.
49. **Reijo R, Lee TY, Salo P et al.** Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nature Genet* 1995, 10: 383-393.
50. **Silber SJ, Repping S.** Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod Update* 2002, 8: 217-229.
51. **van der Ven K, Montag M, Peschka B et al.** Combined cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening in males undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Mol Hum Reprod* 1997, 3: 699-704.
52. **Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H et al.** The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nature Genet* 2001, 29: 279-286.
53. **Liow SL, Yong EL, Ng SC.** Prognostic value of Y deletion analysis: how reliable is the outcome of Y deletion analysis in providing a sound prognosis? *Hum Reprod* 2001, 16: 9-12.
54. **Simoni M.** Molecular diagnosis of Y chromosome microdeletions in Europe: state-of-the-art and quality control. *Hum Reprod* 2001, 16: 402-409.
55. **Foresta C, Moro E, Ferlin A.** Prognostic value of Y deletion analysis. The role of current methods. *Hum Reprod* 2001, 16: 1543-1547.
56. **Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C et al.** Infertilité masculine: des anomalies moléculaires aux possibilités thérapeutiques. *Med Sci* 2000, 16: 307-317.
57. **Brown GM, Furlong RA, Sargent CA et al.** Characterisation of the coding sequence and fine mapping of the human DFFRY gene and comparative expression analysis and mapping to the Sxrb interval of the mouse Y chromosome of the Dfry gene. *Hum Mol Genet* 1998, 7: 97-107.
58. **Sargent CA, Boucher CA, Kirsch S et al.** The critical region of overlap defining the AZFa male infertility interval of proximal Yq contains three transcribed sequences. *J Med Genet* 1999, 36: 670-677.
59. **Sun C, Skaletsky H, Birren B et al.** An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nature Genet* 1999, 23: 429-432.
60. **Brandell RA, Mielnik A, Liotta D et al.** AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum. Reprod* 1998, 13: 2812-2815.
61. **Martinez MC, Bernabe MJ, Gomez E et al.** Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. *J Androl* 2000, 21: 651-655.
62. **Foote S, Vollrath D, Hilton A et al.** The human Y chromosome: overlapping DNA clones spanning the euchromatic region. *Science* 1992, 258: 60-66.
63. **Ma K, Inglis JD, Sharkey A et al.** A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993, 75: 1287-1295.
64. **Chai NN, Salido EC, Yen PH.** Multiple functional copies of the RBM gene family, a spermatogenesis candidate on the human Y chromosome. *Genomics* 1997, 45: 355-361.
65. **Nakahori Y, Kobayashi K, Komaki R et al.** A locus of the candidate gene family for azoospermia factor (YRRM2) is polymorphic with a null allele in Japanese males. *Hum Mol Genet* 1994, 3: 1709.
66. **Elliott DJ, Ma K, Kerr SM et al.** An RBM homologue maps to the mouse Y chromosome and is expressed in germ cells. *Hum Mol Genet* 1996, 5: 869-874.
67. **Elliott DJ, Millar MR, Oghene K et al.** Expression of RBM in the nuclei of human germ cells is dependent on a critical region of the Y chromosome long arm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 3848-3853.
68. **Pryor JL, Kent-First M, Muallem A et al.** Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997, 336: 534-539.
69. **Kobayashi K, Mizuno K, Hida A et al.** PCR analysis of the Y chromosome long arm in azoospermic patients: evidence for a second locus required for spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994, 3: 1965-1967.
70. **Nakahori Y, Kobayashi K, Komaki R et al.** The Y chromosome region essential for spermatogenesis. *Hormone Res* 1996, 46: 20-23.
71. **Foresta C, Ferlin A, Garolla A et al.** Y-chromosome deletions in idiopathic severe testiculopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 1075-1080.
72. **Kostiner DR, Turek PJ, Reijo RA.** Male infertility: analysis of the markers and genes on the human Y chromosome. *Hum Reprod* 1998, 13: 3032-3038.
73. **Saxena R, Brown LG, Hawkins T et al.** The DAZ gene cluster on the human Y chromosome arose from an autosomal gene that was transposed, repeatedly amplified and pruned. *Nat Genet* 1996, 14: 292-299.
74. **Hackstein JH, Hochstenbach R.** The elusive fertility genes of *Drosophila*: the ultimate haven for selfish genetic elements. *Trends Genet* 1995, 11: 195-200.
75. **Cooke HJ, Lee M, Kerr S et al.** A murine homologue of the human DAZ gene is autosomal and expressed only in male and female gonads. *Hum. Mol. Genet* 1996, 5: 513-516.
76. **Eberhart CG, Maines JZ, Wasserman SA.** Meiotic cell cycle requirement for a fly homologue of human Deleted in Azoospermia. *Nature* 1996, 381: 783-785.
77. **Karashima T, Sugimoto A, Yamamoto MA.** A *C. elegans* homologue of DAZ/boule is involved in progression through meiosis during oogenesis. *Worm Breeder's Gazette* 1997, 15: 65.
78. **Ruggiu M, Speed R, Taggart M et al.** The mouse Dazla gene encodes a cytoplasmic protein essential for gametogenesis. *Nature* 1997, 389: 73-77.
79. **Houston DW, Zhang J, Maines JZ et al.** A *Xenopus* DAZ-like gene encodes an RNA component of germ plasm and is a functional homologue of *Drosophila* boule. *Development* 1998, 125: 171-180.
80. **Saxena R, de Vries JW, Repping S et al.** Four DAZ genes in two clusters found in the AZFc region of the human Y chromosome. *Genomics* 2000, 67: 256-267.
81. **Yen PH, Chai NN, Salido EC.** The human autosomal gene DAZLA: testis specificity and a candidate for male infertility. *Hum Mol Genet* 1996, 5: 2013-2017.
82. **Chang PL, Sauer MV, Brown S.** Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod* 1999, 14: 2689-2694.
83. **Bienvenu T, Patrat C, McElreavey K et al.** Reduction in the DAZ gene copy number in two infertile men with impaired spermatogenesis. *Ann. Genet* 2001, 44: 125-128.
84. **de Vries JW, Hoffer MJ, Repping S et al.** Reduced copy number of DAZ genes in subfertile and infertile men. *Fertil Steril* 2002, 77: 68-75.

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΟΡΧΙ

Δ.Γ. ΓΟΥΛΗΣ, Ι. ΠΑΠΑΔΗΜΑΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΘ

1. Εισαγωγικά στοιχεία

Στους όρχεις του ανθρώπου υπάρχουν μηχανισμοί επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων (cell-to-cell interaction) αλλά και μηχανισμοί που ελέγχουν αυτήν την επικοινωνία τόσο για τη βελτίωση της λειτουργικής τους αποστολής, όσο και για την αποκατάσταση πιθανών διαταραχών. Τα κύρια εργαλεία της κυτταρικής επικοινωνίας είναι οι ορμόνες και οι υποδοχείς τους.

Οι ορμόνες που κλασικά συνδέονται με τη σπερματογένεση είναι η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και η τεστοστερόνη (T). Η LH ελέγχει έμμεσα τη σπερματογένεση επάγοντας την παραγωγή T από τα κύτταρα Leydig. Η T έχει ως κύριο στόχο της τα κύτταρα Sertoli των οποίων αυξάνει την απαντητικότητα στην FSH, ενώ επιπρόσθετα προκαλεί παλίνδρομη ρύθμιση στον υποθάλαμο και στην υπόφυση αναστέλλοντας την παραγωγή της LH. Η FSH δρα στα κύτταρα Sertoli και διαμέσου αυτών ελέγχει την ωρίμανση του σπερματικού επιθηλίου. Τέλος, η πρωτεΐνη που συνδέεται με τα ανδρογόνα (Androgen Binding Protein - ABP) παράγεται από τα κύτταρα Sertoli και έχει ως αποστολή της τη μεταφορά της T στα κύτταρα-στόχους της.

Εκτός από τους κλασικούς αυτούς μηχανισμούς κατά το τελευταίο διάστημα έχουν περιγραφεί σημαντικές αυτοκρινικές και παρακρινικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων των όρχεων. Ιδιαίτερη θέση σε αυτούς τους μηχανισμούς κατέχουν η ανασταλίνη-β και η ανασταλτική ορμόνη των πόρων του Müller.

2. Ανασταλίνη-β

Η ανασταλίνη-β (Inh-β), ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από μία α και μία β υποομάδα, παράγεται στον άνδρα κατά κύριο λόγο στα κύτταρα Sertoli και ελέγχει με αρνητικό παλίνδρομο μηχανισμό την έκκριση της FSH. Στον ενήλικα η παραγωγή της Inh-β συσχετίζεται θετικά τόσο

με την FSH, όσο και με τη σπερματογένεση, αν και δεν είναι απόλυτα γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα του σπερματικού επιθηλίου επηρεάζουν στην παραγωγή της ορμόνης. Η Inh-β αυξάνει μετά τη γέννηση φθάνοντας μια μέγιστη τιμή στους 4-12 μήνες, ακολουθεί ελάττωση των επιπέδων της ως το τέλος της παιδικής ηλικίας, παρουσιάζει ένα δεύτερο μέγιστο στο τέλος της εφηβείας, ενώ τέλος ακολουθεί μία σταδιακή μείωση των επιπέδων της με την πρόοδο της ηλικίας. Κατά την ενήλικη ζωή, τα χαμηλά επίπεδα της Inh-β συνήθως αντανακλούν διαταραχές στη σπερματογένεση. Παρά το ότι η Inh-β φαίνεται να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη της σπερματογένεσης από την FSH, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να προσδιορισθεί ο ρόλος της ως διαγνωστικού και προγνωστικού παράγοντα στην ανδρική υπογονιμότητα.

3. Ανασταλτική ορμόνη των πόρων του Müller

Η ανασταλτική ορμόνη των πόρων του Müller (AMH) είναι γλυκοπρωτεΐνη, που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα τύπου β (TGF-β). Στον άνδρα συντίθεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τα κύτταρα Sertoli και αποτελεί ένα πρώιμο ορμονικό δείκτη της λειτουργίας τους. Η σύνθεση και έκκριση της ορμόνης από τους όρχεις επηρεάζεται από μεταγραφικούς παράγοντες, την τεστοστερόνη, την FSH και τα σπερματοκύτταρα που έχουν εισέλθει στη πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Η χαρακτηριστική της δράση έγκειται στη μη αναστρέψιμη υποστροφή των πόρων του Müller του άρρενος εμβρύου. Οι έρευνες όμως των τελευταίων ετών έδειξαν ότι η AMH συμμετέχει και σε πλειάδα άλλων λειτουργιών όπως η κάθοδος των όρχεων, η ανάπτυξη του πνεύμονα, η ανάπτυξη και λειτουργία των όρχεων πριν και μετά τη γέννηση, καθώς και η ρύθμιση της υποφυσιακής λειτουργίας και της αύξησης του προστάτη. Τα επίπεδα της AMH στο πλάσμα είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της ύπαρξης λειτουργικών κυττάρων Sertoli και

ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη διερεύνηση παιδιών με κρυφορχία και διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου, ενώ η μέτρηση της AMH στο σπερματικό υγρό βοηθά στη μελέτη και αντιμετώπιση των υπογόνιμων ανδρών. Επίσης, η AMH φαίνεται να είναι ένας δυνητικά χρήσιμος θεραπευτικός παράγοντας λόγω των ανασταλτικών της δράσεων στη στεροειδογένεση των όρχεων και των αντνεοπλασματικών της ιδιοτήτων.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ανασταλίνη-β

- **Anderson RA, Irvine DS, Balfour C, Groome NP, Riley SC.** Inhibin B in seminal plasma: Testicular origin and relationship to spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998, 13:920–926.
- **Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MRH, Holland CV, Kelnar CJH.** Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol* 2002, 56:215–221.
- **Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al.** Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: Correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:4059–4063.
- **Radicioni AF, Anzuini A, De Marco E, Nofroni I, Castracane VD, Lenzi A.** Changes in serum inhibin B during normal male puberty *Eur J Endocrinol* 2005, 152:403–409.
- **Ying SY.** Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988, 9:267–293.

Ανασταλτική ορμόνη των πόρων του Müller

- **Bédécarrats GY, O'Neill FH, Norwitz ER, et al.** Regulation of gonadotropin gene expression by Müllerian inhibiting substance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:9348–9353.
- **Fenichel P, Rey R, Poggioli S, et al.** Anti-Müllerian Hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999, 14:2020–2024.
- **Josso N, Racine C, di Clemente N, et al.** The role of anti-Müllerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol* 2003, 145:3–7.
- **Rajpert-de Meyts E, Jorgensen N, Græm N, et al.** Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:3836–3844.
- **Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK.** Müllerian Inhibiting Substance: An instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001, 22:657–674.

OESTROGENS AND SPERMATOGENESIS

KRZYSZTOF KULA

DEPARTMENT OF ANDROLOGY AND REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY, MEDICAL UNIVERSITY OF LODZ, POLAND

1. Clinical correlations. The reason for the increased attention on the role of oestrogen in male reproduction stems from various studies on the environmental exposure with xenobiotics expressing oestrogen potency, having a detrimental effect on the male reproductive development and health. However, we have shown that precociously complete spermatogenesis in young (4.5-8 years-old) boys with Leyding cell hyperplasia was associated with a prominent hypersecretion of estradiol (E2) (many times higher than in adult men), which may suggest that endogenous oestrogens may participate in triggering off spermatogenesis in men. This fits well with our other clinical data where in the adult infertile men with partial meiotic spermatogenic arrest, increased blood levels of FSH and increased blood estradiol/testosterone ratio (due to decreased blood testosterone) were associated with the increased numbers of spermatogonia and spermatocytes, the initial, premeiotic steps of spermatogenesis.

2. E2 but not testosterone participates in precocious induction of spermatogenesis at puberty. Testes produce E2 and express estrogen receptor (ER). However, findings from men and mice with inactivating mutations of ER and aromatase have all demonstrated no gross changes in spermatogenesis, raising the question whether the end points used for these studies were the most appropriate or most sensitive. The effect of the administration of E2 to immature rats was investigated by us and compared to the effect of testosterone or follicle stimulating hormone (FSH). E2 stimulated the number of spermatogonia and FSH stimulated their differentiation. Testosterone had no effect or inhibited the stimulatory effect of FSH, when given together. In another study, when E2 was given together with FSH, E2 greatly enhanced the stimulatory effect of FSH, causing precocious initiation of spermatogenesis, while secretion of testosterone was decreased.

3. E2 stimulates proliferation of germ cells and facilitates maturation of Sertoli cells. The effects of E2 vary for different cell types ranging from induction of cell proliferation to initiation of apoptosis. We have shown that at spermatogenic onset, both E2 and FSH stimulate proliferation

of germ cells and, when the hormones act together, they reduce multiplication and accelerate maturation of Sertoli cells along with the protection of Sertoli and germ cells from apoptosis. To assess the relative role of testosterone, both testosterone and E2 secretion was blocked by administration of GnRH antagonist cetrorelix and supplemented with either testosterone, E2 or both. Blockade inhibited spermatogenesis but spermatogenesis was restored after combined supplementation with testosterone and E2, and not after one of the steroid hormone alone, with no dependence on endogenous FSH. This indicates that testosterone may override or alternate FSH unavailability, and that E2 in synergism with testosterone may be as effective as E2 in synergism with FSH to stimulate the initiation of spermatogenesis.

4. Practical considerations. Clinical, well controlled studies are needed before an interventional study using oestrogens will be undertaken for the possible treatment of the impaired spermatogenic function in infertile men. However, 14 men, aged 23-31 years with oligozoospermia of unknown etiology were already treated with one tablet daily, containing 0.0044 mg of ethinyl estradiol and 3.6 mg of methyl testosterone. After 4 months of treatment, 9 of these 14 men (64%) showed an improvement in the semen index. The wives of 3 patients (21%) became pregnant within 6 months of the initiation of therapy. Subsequently, a case report was published where the same treatment resulted in the spectacular increase in sperm number from $0,25 \times 10^6$ or $0,075 \times 10^6$ /ml (40% motility and 15% normal morphology) in pre-treatment examinations to 35×10^6 /ml (25% motility and 25% normal morphology) and further to 20×10^6 /ml with 60% motility and 70% normal morphology, after 70 days of the initiation of therapy. His wife conceived within 5 months after completion of therapy and delivered a healthy child in term. Unfortunately, these studies were open, uncontrolled by placebo group. Although practical aspects are still scarce, oestrogen action in spermatogenesis appears to be a promising area for both experimental research and clinical studies.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

I. ΓΕΩΡΓΙΟΥ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Γενετική της ανδρικής υπογονιμότητας

Οι γενετικές αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες:

- Μονογονιδιακές γενετικές βλάβες
- Δομικές και αριθμητικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων
- Μικροελλείμματα στο χρωμόσωμα Y

A) Μονογονιδιακές γενετικές βλάβες

Οι γενετικές βλάβες που οφείλονται σε συγκεκριμένα γονίδια είναι περισσότερες από 13700 και έχουν καταγραφεί συστηματικά στη βάση δεδομένων OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Ορισμένες από τις γενετικές βλάβες έχουν χαρακτήρα συνδρόμου με πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις, ενώ άλλες έχουν μεμονωμένες εκδηλώσεις. Η ανδρική υπογονιμότητα αποτελεί ένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά κάποιων συνδρόμων ή μεμονωμένο εύρημα μιας γενετικής βλάβης.

1. Η συγγενής αμφοτερόπλευρη απουσία του σπερματικού πόρου (ΣΑΑΣΠ) που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου διαμεμβρανικού ρυθμιστικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR)

Οι περισσότερες περιπτώσεις ΣΑΑΣΠ (60-90%) και ορισμένες περιπτώσεις ετερόπλευρης απουσίας του σπερματικού πόρου οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) και εμφανίζονται κλινικά με αποφρακτική αζωοσπερμία, ή σοβαρή ολιγοσπερμία.

Οι υπογόνιμοι ασθενείς αυτής της κατηγορίας μπορούν να αποκτήσουν απογόνους με αναρρόφηση σπερματοζωαρίων από την επιδιδυμίδα ή τον όρχι με τη χρήση της ICSI. Όμως, διατρέχουν ένα μεγάλο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδιά με τη νόσο αν η σύντροφός τους είναι φορέας της νόσου. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται ο μοριακός γενετικός έλεγχος του υπογόνιμου ζεύγους και η κατάλληλη γενετική καθοδήγηση. Η προεμφυτευτική γενε-

τική διάγνωση (preimplantation genetic diagnosis-PGD) συστήνεται σε ζευγάρια στα οποία και οι δύο είναι φορείς μιας μετάλλαξης στο γονίδιο CFTR και επιθυμούν τη χρήση μιας μικρογονιμοποίησης (ICSI) καθώς επίσης και τη γενετική διάγνωση στα αρχικά στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Liebaers et al, 1998; Vandervors et al, 2000).

2. Πρωτοπαθής ακινησία των μαστιγίων (σύνδρομο Kartagener) και άλλες μονομορφικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων

Η πρωτοπαθής ακινησία ή δυσκινησία των μαστιγίων, είναι ένας συγκεντρωτικός όρος που περιλαμβάνει τις διαταραχές της κινητικότητας και της δομής των μαστιγίων, κυρίως των αεραγωγών και της ουράς των σπερματοζωαρίων (Nieschlag et al., 1997). Οι ασθενείς παρουσιάζουν χρόνια νοσήματα των αεραγωγών, ενώ οι άρρενες είναι συνήθως υπογόνιμοι λόγω ακινησίας των σπερματοζωαρίων τους η οποία μπορεί να οφείλεται σε ανωμαλίες της δομής των υπεύθυνων πρωτεϊνών με συχνότερη την απουσία των συνδετικών βραχιόνων της δυνεΐνης του αζωνήματος (Nieschlag et al., 1997).

Επιπρόσθετα έχουν περιγραφεί και άλλες μονομορφικές διαταραχές των σπερματοζωαρίων, οι περισσότερες από τις οποίες είναι πολύ σπάνιες και οι οποίες μπορεί να ανιχνευτούν μόνο με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Zamboni, 1987). Οι συνήθεις τρόποι κληρονομής αυτών των διαταραχών είναι ο αυτοσωματικός υπολειπόμενος και ο φυλοσύνδετος (Meschede and Horst, 1997). Και εδώ η θεραπεία της υπογονιμότητας βασίζεται στην ICSI με αποτέλεσμα να υπάρχει σοβαρός κίνδυνος μετάδοσης μιας γενετικής βλάβης και σε άλλα συστήματα εκτός από τα σπερματοζωάρια. Επειδή η κατηγορία αυτή των νοσημάτων είναι ετερογενής, η γενετική διάγνωση βασίζεται στην κλινική εξέταση και στη λήψη ιστορικού με κατάλληλη γενετική καθοδήγηση.

3. Γενετικές ανωμαλίες με ενδοκρινικές ή νευρολογικές εκδηλώσεις

Σύνδρομο Kallman

Το σύνδρομο Kallman ευθύνεται για το 5% των υπογόνιμων ανδρών με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και οφείλεται σε ελλείμματα του Χρ22 ή μεταλλάξεις του γονιδίου KAL-1 gene. Η σπερματογένεση σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να διεγερθεί με τη χορήγηση γοναδοτροφινών, με αποτέλεσμα να καταφύγουν σε ICSI για να αποκτήσουν παιδιά (Behre et al., 1997). Άρα και σε αυτή την κατηγορία η κατάλληλη γενετική καθοδήγηση και διερεύνηση θα ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο και τις συνέπειες από τη μετάδοση του συνδρόμου.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα GnRH (αυτοσωματικά υπολειπόμενος τρόπος κληρονομής) προκαλούν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό με oligoζωοσπερμία και μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της FSH συσχετίζονται με ανωμαλίες στη σπερματογένεση που παρουσιάζουν ποικίλη βαρύτητα. Επίσης, μεταλλάξεις στα γονίδια του υποδοχέα LH, 5α-αναγωγάσης 2, ή CYP-21 μπορεί να δημιουργούν ανωμαλίες στη σπερματογένεση (Kalantaridou and Chrousos, 2002).

Μια μορφή της νόσου Kennedy, η οποία χαρακτηρίζεται από την αντίσταση στα ανδρογόνα, οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων και συσχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα και διαταραχές στη σπερματογένεση (Willems, 1994; Mifsud A et al., 2001). Το κύριο χαρακτηριστικό αυτής της νόσου είναι η νωτιαία μυϊκή ατροφία (SBMA- spinobulbar muscular atrophy) με νευροεκφυλιστικό φαινότυπο. Το γονίδιο που ευθύνεται για την κωδικοποίηση του υποδοχέα των ανδρογόνων εδράζεται στο χρωμόσωμα X (Xq11-q12, OMIM #313700). Η εφαρμογή της ICSI θα πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με τη γενετική καθοδήγηση, και προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Georgiou et al. 2007).

Η μειωμένη παραγωγή σπερματοζωαρίων ή η αζωοσπερμία απαντάται συχνά σε ασθενείς με μυοτονική δυστροφία (Hortas et al., 2000; Pan et al., 2002, Dean et al., 2002). Στις περιπτώσεις μυοτονικής δυστροφίας ενδιάμεσης κλινικής βαρύτητας η συνδυαστική εφαρμογή της ICSI και PGD μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή μετάδοσης του γενετικού νοσήματος στους απογόνους (Sermon et al., 1998).

Το σύνδρομο ευθραύστου X συναντάται αρκετά συχνά και σύμφωνα με τους τελευταίους υπολογισμούς η συχνότητά του είναι περίπου 1 στους 2000 άνδρες. Οι γυναίκες φορείς της προμετάλλαξης έχουν κατά 50% αυξημένο κίνδυνο (ο οποίος εξαρτάται από την επέκταση των επαναλήψεων CGG) να μεταβιβάσουν το σύνδρομο του ευθραύστου X στον απόγονό τους και κατά 15-20% αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια (POF) (Allingham-Hawking et al 1999, Sherman, 2002).

B) Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες έχουν συσχετιστεί με την ανδρική υπογονιμότητα. Το ποσοστό εμφάνισης χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε καρυότυπους που πραγματοποιούνται σε υπογόνιμους άνδρες ανέρχεται σε 5.8% περίπου. Από αυτές τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες το 4.2% περίπου εμφανίζεται στα φυλετικά χρωμοσώματα, ενώ ένα ποσοστό 1.5% αφορά τα αυτοσωματικά χρωμοσώματα (Johnson et al, 1998).

1. Μεταθέσεις αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων

Στους υπογόνιμους άνδρες οι μεταθέσεις των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων είναι 4-10 φορές συχνότερες από ότι στους γόνιμους άνδρες (Chandley et al., 1975; Elliot and Cooke, 1997). Περισσότερες από 265 ισοζυγισμένες αμοιβαίες μεταθέσεις (balanced reciprocal translocations) έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με την υπογονιμότητα (Mendelian Cytogenetic Network) (Olessen et al., 2001). Στις περιπτώσεις ισοζυγισμένων χρωμοσωματικών ανακατατάξεων (balanced chromosomal rearrangements) που σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα, βρέθηκε πως τα μισά από τα σημεία θραύσης που αναγνωρίστηκαν σε αυτοσωματικά χρωμοσώματα εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 1, (Mendelian Cytogenetics Network) (Bache et al 2004).

2. Μεταθέσεις κατά Robertson

Οι μεταθέσεις μεταξύ ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων (Robertsonian) είναι από τις συχνότερες στον άνθρωπο, όμως η επίδρασή τους στη σπερματογένεση ποικίλει από βαρεία απώλεια των σπερματογόνιων έως μικρές ή καθόλου αλλαγές στο σπερματικό επιθήλιο. Αυτές οι μεταθέσεις βρίσκονται συχνά μεταξύ των υπογόνιμων ανδρών και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση βασίζεται στην ICSI. Στις περιπτώσεις όμως στις οποίες εφαρμόζεται η ICSI αυξάνεται ο κίνδυνος να εμφανιστούν χρωμοσωματικές ανωμαλίες στα έμβρυα που αναπτύσσονται (Staessen and Van Steirteghem, 1997; Liebaers et al., 1998; Vandervors et al., 2000).

3. Το σύνδρομο Klinefelter, 47,XXY

Το σύνδρομο Klinefelter είναι η συχνότερη αριθμητική ανωμαλία (1 στις 600-1000 γεννήσεις αγοριών) που παρατηρείται σε αζωοσπερμικούς άνδρες. Οι άνδρες με καρύοτυπο 47,XXY κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης φαίνονται φαινοτυπικά φυσιολογικά άρρενα άτομα. Η ανάπτυξη των γονάδων όμως υπολείπεται και παρουσιάζουν υπογοναδισμό και υπογονιμότητα. Τα σπερματογόνια αυτών των ανδρών δεν διαφοροποιούνται πέρα από το πρωτογενές σπερματοκύτταρο, όμως σε ορι-

σμένες περιπτώσεις παρατηρείται εστιακή σπερματογένεση μέχρι τα ώριμα σπερματοκύτταρα.

4. Δομικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος X

Οι δομικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος X όπως μικρά ελλείμματα ή μεταθέσεις που αφορούν το χρωμόσωμα X και ένα αυτοσωματικό χρωμόσωμα προκαλούν συνήθως υπογονιμότητα στον άνδρα (Madan et al., 1983). Τα μεγαλύτερα ελλείμματα και ιδιαίτερα αυτά που προσβάλλουν ένα μεγάλο μέρος του χρωμοσώματος X στους θηλυκούς γαμέτες είναι ασύμβατα με την ανάπτυξη άρρενος εμβρύου, διότι οι άνδρες έχουν μόνο ένα χρωμόσωμα X και οι απώλεια των γονιδίων που εδράζονται στο χρωμόσωμα αυτό δεν αναπληρώνονται (Diemer and Desjardins, 1999).

5. Αναστροφές χρωμοσωμάτων

Στους υπογόνιμους άνδρες απαντώνται επίσης αναστροφές (περι- και παρακεντρικές) των χρωμοσωμάτων 1, 3, 5, 6, 9, 10, ή 21 (Meschede et al., 1994, 1998; Navarro et al., 1993; Gabriel-Rodez et al., 1988). Οι επιπτώσεις των χρωμοσωματικών αναστροφών που έχουν σαν αποτέλεσμα να διαταράσσουν τη σπερματογένεση είναι ποικίλες.

Γ. Ελλείμματα του χρωμοσώματος Y

Το χρωμόσωμα Y

Το χρωμόσωμα Y είναι ένα ιδιαίτερο χρωμόσωμα που εμπλέκεται συχνά σε δομικές ανωμαλίες διακριτές στο μοριακό ή στο κυτταρογενετικό επίπεδο, που αφορούν αποκλειστικά τη γονιμότητα και τη φυλετική διαφοροποίηση. Οι μεταθέσεις και τα μικροελλείμματα αποτελούν τις πιο συχνές δομικές του ανωμαλίες. Οι μεταθέσεις μεταξύ του χρωμοσώματος Y και των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων αφορούν συνήθως τα χρωμοσώματα 1, 3 και 11 και έχουν βλαπτική επίδραση στη σπερματογένεση. Άλλες ανωμαλίες του χρωμοσώματος Y όπως το δακτυλιοειδές Y και το δικεντρικό βραχύ σκέλος του Y παρεμποδίζουν τη σπερματογένεση με αποτέλεσμα την έλλειψη διαφοροποίησης των σπερματογόνιων.

Μικροελλείμματα στο χρωμόσωμα Y και επιπτώσεις στην ανδρική υπογονιμότητα

Το ανθρώπινο χρωμόσωμα Y αποτελείται από ένα βραχύ και έναν μακρό βραχίονα που συμβολίζονται Yp και Yq αντίστοιχα. Στα τελομεριδιακά τμήματα αυτών των βραχιόνων υπάρχουν περιοχές νουκλεοτιδικής ταυτότητας με το χρωμόσωμα X που επιτρέπουν το ζευγάρωμα και τον ανασυνδυασμό κατά την μείωση στους άνδρες και γι' αυτό το λόγο αναφέρονται σαν ψευδοαυτοσωματικές περιοχές. Η περιοχή μετά τις ψευδοαυτοσωματικές

περιοχές που διαφεύγει από τον ανασυνδυασμό, αναφέρεται ως μη-ανασυνδυαζόμενη περιοχή του χρωμοσώματος Y και περικλείει μερικές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες που είναι είτε ομόλογες με περιοχές στο χρωμόσωμα X ή ειδικές για το χρωμόσωμα Y (Foresta et al., 2001). Η Yp αλλά και η κεντρομεριδιακή περιοχή του Yq αποτελούνται από ευχρωματίνη, ενώ το τελομεριδιακό τμήμα του Yq αποτελείται από ετεροχρωματίνη. Έτσι, ο μακρός βραχίονας του χρωμοσώματος Y διχοτομείται κυτταρογενετικά σε μία ευχρωματινική κεντρική περιοχή (την Yq11) και σε μία ετεροχρωματινική τελομεριδιακή περιοχή (Yq12). Αποδείξεις για την πιθανή σύνδεση μεταξύ αδυναμίας για σπερματογένεση και ενός γενετικού υποστρώματος παρουσιάστηκαν από τους Tiepolo και Zuffardi που διαπίστωσαν μικροσκοπικά ανιχνεύσιμα ελλείμματα στην περιοχή του Yq σε έξι αζωοσπερμικούς άνδρες από έναν μαζικό έλεγχο 1170 περιπτώσεων (Tiepolo και Zuffardi, 1976). Σε όλους αυτούς τους ασθενείς, το μόνο σύμπτωμα που παρατηρούνταν ήταν η απουσία σπερματοζωαρίων. Κάτι που υποδήλωνε ότι οι παράγοντες που σχετίζονταν με την ανθρώπινη σπερματογένεση βρίσκονταν σε αυτήν την περιοχή (Yq 11) που αργότερα ονομάστηκε «παράγοντας αζωοσπερμίας» (azoospermia factor -AZF).

Ο Vogt και οι συνεργάτες του μετά από έναν έλεγχο 370 ανδρών με ιδιοπαθή ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία, για 76 γενετικούς τόπους στην περιοχή Yq11, εντόπισαν 12 άτομα που παρουσίαζαν de novo μικροελλείμματα και (Vogt et al., 1996), που αντιστοιχούσαν σε διαφορετικές υποπεριοχές μέσα στην Yq11, που απαιτούνται για την σπερματογένεση οι οποίες καθιερώθηκε να αναφέρονται σαν AZFa, AZFb, AZFc.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΟΚΥΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΚΑΝΑΒΑΚΗΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) είναι μια κληρονομική πολυσυστηματική νόσος, με κύριο παθογενετικό χαρακτηριστικό τη δυσλειτουργία των εξωκρινών αδένων που ευθύνεται και για το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων και επιπλοκών της. Αποτελεί το συχνότερο κληρονομικό νόσημα στη λευκή φυλή και κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αποδίδονται σε διαταραχή της διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων Cl⁻ και τη δημιουργία παχύρρευστης βλέννης που οδηγεί σε απόφραξη των πόρων των βλεννοποιών αδένων διαφόρων οργάνων, όπως είναι το βρογχικό δένδρο, η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος, το ηπατοχολικό σύστημα, το έντερο κι οι ιδρωτοποιοί αδένες.

Η εντόπιση του υπεύθυνου γονιδίου σε τμήμα του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 7 (7q31.2) έγινε το 1986. Η απομόνωση και λεπτομερής ανάλυση του γονιδίου τρία χρόνια αργότερα (1989) απέδειξε ότι πρόκειται για γονίδιο σχετικά μεγάλου μεγέθους (250Kb) που περιλαμβάνει 27 κωδικοποιούσες περιοχές (εξόνια) και παράγει mRNA μεγέθους 6.5Kb.(3-5)

Το πολυπεπτιδικό παράγωγο του γονιδίου ονομάζεται «ρυθμιστής διαμεμβρανικής διακίνησης ιόντων» (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, CFTR), έχει μέγεθος 170 kilodaltons και αποτελείται από 1480 αμινοξέα.

Η CFTR πρωτεΐνη βρίσκεται στο πάνω (αυλικό) τμήμα της μεμβράνης των αναπνευστικών και εκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων και παρουσιάζει ποικίλες δραστηριότητες, η κυριότερη των οποίων είναι να αποτελεί κανάλι Cl⁻ που ενεργοποιείται με την παρουσία cAMP.

Με τη λεπτομερή ανάλυση DNA ασθενών με ΚΙ έχουν ανιχνευθεί μέχρι σήμερα διεθνώς περισσότερες από 1300 μεταλλάξεις [Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>], η πλειονότητα των

οποίων θεωρούνται παθολογικές και παρουσιάζουν συχνότητα που διαφέρει γεωγραφικά και πληθυσμιακά.

Μοριακή γενετική ανάλυση με την μέθοδο DGGE των 27 κωδικοποιουσών περιοχών και των γειτονικών ιντρονίων του CFTR γονιδίου στον ελληνικό πληθυσμό αποκάλυψε την παρουσία 83 διαφορετικών μεταλλάξεων καλύπτοντας ένα ποσοστό 92% των αλληλίων ΚΙ, αποδεικνύοντας ότι ο ελληνικός πληθυσμός παρουσιάζει μία από τις μεγαλύτερες γενετικές ποικιλομορφίες ως προς το γονίδιο CFTR. Είκοσι από τις μεταλλάξεις έχουν μέχρι στιγμής βρεθεί μόνο στην Ελλάδα σε μεμονωμένους (1-3) ασθενείς, εκτός της μετάλλαξης E822X, η οποία παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα στη Βόρεια Ελλάδα. Επτά μεταλλάξεις είναι οι πιο κοινές και ανήκουν (εκτός της E822X) σε μεταλλάξεις που εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες. Η F508del εμφανίζεται με συχνότητα 54,5%, δεκαέξι μεταλλάξεις εμφανίζονται με συχνότητες μεταξύ 0,4-1,1%, ενώ οι υπόλοιπες 60 ήταν σπάνιες, εμφανιζόμενες σε 1-3 ασθενείς.

Η κλασική και συχνότερη μορφή της νόσου εκδηλώνεται με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, αυξημένη συγκέντρωση χλωριούχων στον ιδρώτα και ανδρική στειρότητα λόγω αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Λιγότερο συχνές μορφές της νόσου που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια περιλαμβάνουν ασθενείς με παγκρεατική επάρκεια που αποτελούν το 15% των πασχόντων, σπάνιες περιπτώσεις με φυσιολογικά επίπεδα χλωριούχων στον ιδρώτα και ασθενείς με ασυνήθιστα ήπια πνευμονική προσβολή. Ο φαινότυπος της ΚΙ μπορεί επίσης να περιλαμβάνει λιγότερο συχνές κλινικές εκδηλώσεις ή επιπλοκές, όπως ειλεό από μηκόνιο, σύνδρομο άπω εντερικής απόφραξης, παγκρεατίτιδα, ηπατική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη.

Στην κλινική οντότητα της ΚΙ περιλαμβάνονται επίσης

περιπτώσεις με άτυπη ή οριακή συμπτωματολογία, όπου η παραγωγή της φυσιολογικής CFTR πρωτεΐνης κυμαίνεται σε ποσοστό 8-10%. Το ποσοστό των περιπτώσεων αυτών ανέρχεται σε 1-2% των διαγνωσθέντων ασθενών με ΚΙ, αλλά αυξάνει διαρκώς λόγω της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης και της χρησιμοποίησης ιδιαίτερα ευαίσθητων διαγνωστικών μεθόδων. Επιπροσθέτως τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί αυξημένο ποσοστό μεταλλάξεων ΚΙ σε ένα ευρύ φάσμα μονοσυμπτωματικών ασθενών που προσομοιάζουν φαινοτυπικά με την ΚΙ, με παραδείγματα την ανδρική στειρότητα με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη έλλειψη σπερματικού πόρου (CBAVD, CAVD), την ιδιοπαθή χρόνια και την οξεία υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα, την άτυπη παραρρινοκολπίτιδα, την αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, τις διάχυτες βρογχιεκτασίες, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το άσθμα.

Η πλειονότητα (>95%) των ανδρών με ΚΙ παρουσιάζει στειρότητα που οφείλεται κυρίως σε απόφραξη ή έλλειψη των σπερματικών πόρων. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα η CFTR πρωτεΐνη να συμβάλλει και σε κάποια ανωμαλία στην σπερματογένεση. Το γεγονός αυτό δείχνει την μεγάλη ευαισθησία του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος σε CFTR μεταλλάξεις.

Μερικοί άρρενες ασθενείς εμφανίζουν μεμονωμένη συγγενή αμφοτερόπλευρη έλλειψη των σπερματικών πόρων (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens, CBAVD) χωρίς κανένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΚΙ. Η διαταραχή αυτή απαντάται σε περίπου 6% των ανδρών με αποφρακτική αζωοσπερμία, το οποίο αντιπροσωπεύει το 1-2% όλων των ανδρών με προβλήματα στειρώσεως.

Η ομοιότητα των ευρημάτων στο αναπαραγωγικό σύστημα μεταξύ ΚΙ και συγγενούς έλλειψης των σπερματικών πόρων οδήγησε στην αναζήτηση και στην απόδειξη συσχέτισης μεταξύ CBAVD και μεταλλάξεων στο γονίδιο της ΚΙ, με αποτέλεσμα η CBAVD να θεωρείται γενετική μορφή της ΚΙ. Η πλήρης γονιδιακή ανάλυση στις περιπτώσεις αυτές δείχνει ότι ένα μεγάλο ποσοστό (50-80% των ανδρών με CBAVD) φέρουν μία τουλάχιστον μετάλλαξη ΚΙ, και περίπου 10-20% έχουν δύο ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις. Το εύρος των CFTR μεταλλάξεων στους άρρενες με CBAVD παρουσιάζεται διαφορετικό, αλλά αλληλοεπικαλυπτόμενο, σε σύγκριση με αυτό που παρατηρείται στους ασθενείς με ΚΙ. Τυπικά οι άνδρες αυτοί φέρουν μία τουλάχιστον ήπια μετάλλαξη που σπανίως απαντάται στους ασθενείς με ΚΙ. Είναι κυρίως δυσερμηνεύσιμες ή μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη διαδικασία ματίσματος, ανήκουν στον τύπο IV ή V και παράγουν πρωτεΐνη CFTR με μειωμένα επίπεδα έκφρασης (8-10% του φυσιολογικού) προκαλώντας ανωμαλίες μόνο στον σπερματικό πόρο χωρίς να επηρεάζουν τα υπόλοιπα όργανα που υπολειπόμενα λειτουργούν σε κλασικές μορφές της νόσου.

Το πιο αξιοσημείωτο γονοτυπικό χαρακτηριστικό των ανδρών με CBAVD είναι η υψηλή συχνότητα του αλληλόμορφου IVS8-5T, το οποίο είναι ένα από τα τρία γνωστά αλληλία με διαφορετικό αριθμό θυμινών (5, 7, ή 9 θυμίνες / 5T, 7T, 9T) σε μια πολυθυμιδική αλληλουχία (πολύ-T αλληλουχία) που βρίσκεται στη θέση αποδέκτη του κόμβου ματίσματος (acceptor splice site) του ιντρονίου 8. Μελέτες της διαδικασίας μεταγραφής σε άτομα με διαφορετικά T αλληλία αποκάλυψε ποικίλου βαθμού παραγωγή παθολογικού CFTR mRNA με έλλειψη του εξονίου 9, το οποίο συνδυάζεται με μειωμένη λειτουργικότητα του διαύλου Cl⁻. Διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό της ατελούς μεταγραφής είναι αντιστρόφως ανάλογο του μήκους των T αλληλίων. Κατά συνέπεια, το αλληλίο 5T συνδέεται με το υψηλότερο ποσοστό παθολογικού CFTR mRNA και το χαμηλότερο ποσοστό φυσιολογικού CFTR mRNA.

Η συχνότητα του 5T αλληλίου στους άνδρες με CBAVD βρέθηκε έως και 6 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και απαντά σε ποσοστό 40-50%. Ο συνδυασμός του 5T αλληλίου με μία CFTR μετάλλαξη στο άλλο χρωμόσωμα είναι η συχνότερη αιτία πρόκλησης CBAVD.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τους μηχανισμούς που ευθύνονται για τη διαφορετική φαινοτυπική έκφραση στους ασθενείς με ΚΙ και CBAVD προέκυψαν από την ανάλυση των CFTR μεταγράφων σε κύτταρα ρινικού βλεννογόνου και σπερματικού πόρου σε φυσιολογικά άτομα με διαφορετικό πολυ-T γονότυπο. Παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό παθολογικών CFTR μεταγράφων χωρίς το εξόνιο 9 στα κύτταρα του σπερματικού πόρου σε σύγκριση με τα κύτταρα του ρινικού βλεννογόνου στο ίδιο άτομο, που σημαίνει ότι τα τελευταία παράγουν περισσότερο λειτουργικό CFTR mRNA. Αυτή η διαφορετική αποτελεσματικότητα στη διαδικασία ματίσματος του CFTR mRNA μεταξύ διαφόρων ιστών μπορεί να ευθύνεται για την ειδική φαινοτυπική έκφραση των CFTR μεταλλαγών στο αναπαραγωγικό σύστημα χωρίς την εκδήλωση συμπτωμάτων από άλλα όργανα στους άνδρες με CBAVD.

Εκτός από τη CBAVD, μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα μεταλλάξεων ΚΙ έχει παρατηρηθεί και σε άλλες πιο κοινές μορφές ανδρικής στειρότητας, όπως η αποφρακτική αζωοσπερμία παρουσία των σπερματικών πόρων και η ολιγοσπερμία. Αντίθετα με τους άνδρες με CBAVD, οι άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία σπανίως φέρουν δύο μεταλλάξεις ΚΙ. Έχει προταθεί η άποψη ότι σε αυτούς χωρίς χαρακτηρισμένη μετάλλαξη ΚΙ, συχνές πολυμορφικές παραλλαγές στο CFTR γονίδιο μπορεί να προδιαθέτουν σε αποφρακτική αζωοσπερμία και ίσως κι άλλες σχετιζόμενες με το CFTR νόσους. Δύο τέτοιες πολυμορφικές θέσεις, η αλληλουχία των TG επαναλήψεων (TGm) πριν την πολύ-T αλληλουχία (Tn) στο ιντρόνιο 8 και η πολύ γνωστή M470V θέση στο εξόνιο 10, εμπλέκονται

και επηρεάζουν τη λειτουργία της CFTR πρωτεΐνης.

Για την αναζήτηση των μοριακών διαταραχών στο CFTR γονίδιο σε άνδρες με διαφόρου τύπου προβλήματα υπογονιμότητας στη χώρα μας μελετήθηκαν στο εργαστήριό μας 48 άνδρες με συγγενή αμφοτερόπλευρη έλλειψη του σπερματικού πόρου (CBAVD), 40 με αποφρακτική αζωοσπερμία και 46 με ολιγοσπερμία και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με ομάδα φυσιολογικών μαρτύρων, 204 υγιή άτομα από το γενικό πληθυσμό.

Στους 48 άνδρες με CBAVD, βρέθηκαν συνολικά 22 διαφορετικές μεταλλάξεις, με 56.2% να είναι τουλάχιστον φορείς κάποιας μετάλλαξης στο CFTR γονίδιο, και 27.1% διπλοί ετεροζυγώτες δύο μεταλλάξεων ή μίας μετάλλαξης και του πολυμορφισμού IVS8-5T. Όπως ήταν αναμενόμενο η μετάλλαξη F508del βρέθηκε με υψηλή συχνότητα (20.8%). Μερικές από τις μεταλλάξεις ήταν κοινές με αυτές που βρέθηκαν σε ασθενείς με την κλασική μορφή της νόσου, ενώ οι υπόλοιπες ήταν ήπιες δυσερμηνεύσιμες ή μεταλλάξεις ματίσματος που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα έκφρασης φυσιολογικού CFTR mRNA. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία μιας διαφορετικής κατηγορίας CFTR παραλλαγών, μη τυπικών μεταλλάξεων, με ποικιλομορφία στην διεισδυτικότητα και κυρίως η μεγάλη συχνότητα του αλληλομόρφου IVS8-5T, σε ποσοστό 22.9% σε σύγκριση με 3% στο γενικό πληθυσμό.

Από τους 40 άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία 27.5% ήταν τουλάχιστον φορείς μετάλλαξης KI, τρεις εκ των οποίων με βαριές μεταλλάξεις. Η συχνότητα του IVS8-5T αλληλίου ήταν 7.5%. Η αυξημένη συχνότητα CFTR μεταλλάξεων στους άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία χωρίς έλλειψη των σπερματικών πόρων ενισχύει την άποψη ότι η CFTR πρωτεΐνη μπορεί να συμμετέχει στη σπερματογένεση ή στη διαδικασία ωρίμανσης του σπέρματος εκτός από το ρόλο της στην ανάπτυξη των επιθηλιακών πόρων, όπως οι σπερματικοί πόροι. Ωστόσο, λόγω του χαμηλότερου ποσοστού φορέων σε σχέση με τους άνδρες με CBAVD, η επίπτωση επιπρόσθετων γονιδίων πρέπει να είναι πολύ μεγαλύτερη στους άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία από αυτούς με CBAVD.

Από τους 46 άνδρες με σοβαρή μορφή ολιγοσπερμίας 13% βρέθηκαν φορείς μετάλλαξης KI και 2.2% ήταν φορείς του αλληλίου IVS8-5T.

Συμπερασματικά οι μεταλλάξεις και οι πολυμορφικές παραλλαγές στο γονίδιο της KI αποτελούν μία από τις πιο κοινές αιτίες της ανδρικής στειρότητας, ιδιαίτερα της συγγενούς αμφοτερόπλευρης έλλειψης των σπερματικών πόρων και λιγότερο της αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σημαντικά όσον αφορά στη γενετική καθοδήγηση ασθενών με προβλήματα στειρώσεως που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Σε ζευγάρια με πρόβλημα ανδρικής στειρότητας λόγω CBAVD ή αποφρακτικής αζωοσπερμίας είναι εξαιρετικά μεγάλης

σημασίας η προσφορά εκτεταμένου γονιδιακού ελέγχου KI και γενετικής καθοδήγησης και στους δύο συντρόφους πριν την εφαρμογή κάποιας μεθόδου εξωσωματικής γονιμοποίησης, όπως η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI). Είναι επίσης σημαντικό να γνωρίζουν τα ζευγάρια αυτά ότι είναι δυνατόν να υποβληθούν σε προεμφυτευτική προγεννητική διάγνωση για την επιλογή υγιών απογόνων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mut* 2000; 16: 143-156.
2. Costes B, Girodon E, Ghanem N, Flori E, Jardin A, Soufir J C, et al. Frequent occurrence of the CFTR intron 8 (TG)_n 5T allele in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Eur J Hum Genet* 1995; 3: 185-293.
3. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium- CFGAC. The CFTR mutation database <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
4. Dork T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wiczorek D, Bohm I, Mayerova A, et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet* 1997; 100: 365-377.
5. Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetzis M. Cystic Fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet* 2003; 63: 400-409.
6. Kanavakis E, Tzetzis M, Antoniadis Th, Pistofidis G, Milligos S, Kattamis C. Cystic fibrosis mutation screening in CBAVD patients and men with obstructive azoospermia or severe oligospermia. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 333-337.
7. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
8. Mak V, Jarvi K A, Zielenski J, Durie P, Tsui L-C. Higher proportion of intact exon 9 CFTR mRNA in nasal epithelium compared with vas deferens. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2099-2107.
9. Teng H, Jorissen M, Poppel H, Legius E, Cassiman J-J, Cuppens H. Increased proportion of exon 9 alternatively spliced CFTR transcripts in vas deferens compared with nasal epithelial cells. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 85-90.
10. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 13-29.
11. Zielenski J. Genotype and Phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 117-133.

ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ

ΒΟΥΛΑ ΒΕΛΙΣΣΑΡΙΟΥ

ΤΜΗΜΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΜΗΤΕΡΑ

Οι υπογόνιμοι άνδρες έχουν αυξημένο κίνδυνο χρωμοσωματικών ανωμαλιών στα σπερματοζωάρια και είναι δυνατόν οι ανωμαλίες αυτές να κληρονομηθούν στους απογόνους τους. Πρόκειται είτε για χρωμοσωματικές ανωμαλίες στον καρυότυπο, όπως είναι οι μεταθέσεις ή οι αριθμητικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων του φύλου, ή για προδιάθεση σε μη διαχωρισμό και δομικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων σε υπογόνιμους άνδρες με φυσιολογικό καρυότυπο.

Η συχνότητα των χρωμοσωματικών ανωμαλιών στον καρυότυπο υπογόνιμων ανδρών κυμαίνεται από 2 έως 14%. Σε 47,ΧΥ άνδρες, η συχνότητα 24,ΧΥ και 24,ΥΥ σπερματοζωαρίων είναι $\leq 1\%$. Σε άνδρες με σύνδρομο Klinefelter (47,ΧΧΥ) ή Klinefelter σε μωσαϊκό οι συχνότητες ανευπλοειδίας στο σπέρμα κυμαίνεται από 2-2,5% και 1,5-7%, αντίστοιχα. Οι φορείς ροβερτσόνιων μεταθέσεων έχουν 3-27% σπερματοζωάρια με ανευπλοειδίες των χρωμοσωμάτων που εμπλέκονται στη μετάθεση, ενώ σε φορείς άλλων αμοιβαίων μεταθέσεων ο κίνδυνος ανέρχεται σε 50%.

Υπογόνιμοι άνδρες με φυσιολογικό καρυότυπο και χαμηλή συγκέντρωση ή ανώμαλες μορφές σπερματοζωαρίων έχουν αυξημένο κίνδυνο παραγωγής ανευπλοειδικών σπερματοζωαρίων, κυρίως των χρωμοσωμάτων του φύλου. Σε υπογόνιμους άνδρες με χαμηλή κινητικότητα σπερματοζωαρίων δεν παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος ανευπλοειδιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- **Martin RH (2003)** Chromosomal abnormalities in human sperm. In *Advances in Male-Mediated developmental toxicity* 518, 181-188. Edited by Robaire B, Hales BE. New York, Plenum Press
- **Shi Q and RH Martin (2001)** Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and infertile men. *Reproduction* 121, 655-666
- **Sun F, Ko E, Martin RH (2006)** Is there a relationship between sperm chromosome abnormalities and sperm morphology? *Reproductive Biology and Endocrinology* 4, 1-5

KISSPEPTIN- ΕΝΑΣ ΝΕΟΣ ΡΥΘΜΙΣΤΗΣ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Κ. ΒΕΝΑΚΗ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ,

ΤΟΜΕΑΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΑΒΗΤΟΥ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ - ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
"ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Τα τελευταία δύο χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον και πλούσια βιβλιογραφία σχετικά με την Kisspeptin, ένα νέο πεπτιδικό παράγοντα που κατέχει προστατευτικό ρόλο για την ομαλή λειτουργία του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- γονάδες, ανεξάρτητα από την Gn-RH.

Η kisspeptin είναι μια πεπτιδική ορμόνη που ανακαλύφθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990. Το ολικό μόριο της αποτελείται από 145 αμινοξέα αρχικά και μετά από διάσπαση προκύπτει το ενεργό τμήμα του πεπτιδίου, γνωστό ως kisspeptin- 54 ή metastin.

Το 1999 επετεύχθη η απομόνωση του υποδοχέα της kisspeptin στον αρουραίο. Η έκφραση του υποδοχέα GPR 54 (G Protein Coupled Receptor), ο οποίος ανήκει στην κατηγορία των G υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης, διαπιστώνεται κυρίως στον υποθάλαμο και την υπόφυση. Όμως εντοπίζεται επί πλέον και σε άλλους ιστούς, όπως στο νωτιαίο μυελό, θύμο, πνεύμονες, καρδιά, ήπαρ, νεφρούς, πάγκρεας καθώς επίσης στον πλακούντα και τους όρχεις.

Η kisspeptin εκκρίνεται από νευρώνες που βρίσκονται στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και είναι σε επαφή με τους νευρώνες του προοπτικού πυρήνα, που εκκρίνουν Gn-RH. Η πρώτη εντόπιση του συστήματος kisspeptin και του υποδοχέα GPR 54, έγινε σε καλλιέργειες κυττάρων αδενοκαρκινώματος μαστού και μελανώματος και βρέθηκε ότι έχει αντιμεταναστευτικές ιδιότητες, δια τούτο αρχικά ονομάστηκε metastin.

Το ενεργό τμήμα του πεπτιδίου αποτελείται από τα 54 αμινοξέα του καρβοξυτελικού άκρου του ολικού πεπτιδίου, το οποίο έχει υποστεί προηγούμενως διάσπαση. Μικρότερα κλάσματα του πεπτιδίου, όπως τα kisspeptin-14, kisspeptin-13, kisspeptin- 10, έχουν επίσης την ικανότητα να συνδέονται με τον υποδοχέα GPR 54 και επομένως θεωρούνται και αυτά βιολογικώς δραστικά. Από αυτά τα πεπτιδία, το δεκαπεπτιδίο kisspeptin- 10, έχει τον μεγαλύτερο βαθμό συγγένειας και σύνδεσης με τον υποδοχέα.

Όπως φαίνεται, το σύστημα kisspeptin – υποδοχέας GPR 54 φέρνει νέα δεδομένα για τον κυρίαρχο ρόλο του υποθαλαμικού παράγοντα Gn-RH στην λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση- γονάδες και τον έλεγχο του αναπαραγωγικού συστήματος. Έχει δειχθεί σε πειραματικά μοντέλα, ότι η κεντρική ή περιφερική χορήγηση Kisspeptin σε πειραματόζωα, προκαλεί αύξηση της έκκρισης των γοναδοτροπινών. Μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται στην LH, ενώ η αύξηση της FSH είναι μικρότερης έκτασης και χρονικά πιο παρατεταμένη, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στα επίπεδα της φυλοσυνδετικής σφαιρίνης (SHBG) και της ανασταλίνης-β.

Η παρουσία της Kisspeptin τόσο σε διάφορα σημεία του εγκεφάλου όσο και σε άλλους περιφερικούς ιστούς, πιθανολογεί την ύπαρξη εμπλοκής του συστήματος σε πολλούς μηχανισμούς ρύθμισης. Υπάρχουν επίσης στοιχεία για την ύπαρξη αναστροφου κυκλώματος μεταξύ στεροειδών του φύλου και Kisspeptin. Επί πλέον υπάρχουν στοι-

χεία ότι η Kisspeptin διεγείρει την έκκριση Gn-RH κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας και πιθανόν αποτελεί το εναρκτήριο έναυσμα για την διαδικασία της ήβης. Τα δεδομένα αυτά, ίσως δείχνουν και πιθανό θεραπευτικό ρόλο της Kisspeptin μελλοντικά στον άνθρωπο αν χρησιμοποιηθεί π.χ. για την διέγερση της διαδικασίας της ήβης.

Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει μεταλλάξεις του υποδοχέα GPR 54. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα GPR 54, συνοδεύονται από υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και καθυστέρηση της ήβης στον άνθρωπο. Αναλυτικά έχουν εντοπιστεί αδρανοποιητικές μεταλλάξεις σε ποσοστό 2-3% ασθενών με ιδιοπαθή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και ποσοστό 25% σε οικογενείς μορφές του συνδρόμου. Επί πλέον υπάρχει ενδιαφέρον και για το ρόλο της Kisspeptin στην κύηση αλλά δεν υπάρχουν ακόμη πολλά σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα. Τέλος, δεν διαπιστώθηκε επίδραση της λεπτίνης επί του συστήματος kisspeptin – υποδοχέας GPR 54.

Συμπερασματικά λοιπόν, η kisspeptin αποτελεί ένα νέο πεπτιδικό παράγοντα με σημαντική επίδραση επί του υποθαλαμικού- υποφυσιακού άξονα με συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον, τόσο για την βιολογική της δράση όσο και για τις κλινικές εφαρμογές που θα υπάρξουν στο μέλλον.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. **S. Messenger, E.E. Chatziaki, D.Ma, A.G.Hendrick, D.Zahn, J.Dixon et al:** Kisspeptin directly stimulates gonadotropin releasing hormone release via G protein coupled receptor 54. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, Feb 1:102(5):1761-6.
2. **W.S.Dhilllo, O.B.Chaoudhri, M.Patterson, E.L.Thompson, K.G.Murphy, M.K.Badman, et al:** Kisspeptin 54 stimulates the hypothalamic- pituitary gonadal axis in human males. J Clin Endocrinol Metab, 2005, Dec 90 (12) :6609-15.
3. **The British Society for Neuroendocrinology,** 2005, <http://www.neuroendo.org.uk>: Neuro-endocrinology Briefing 24: Kisspeptin and its receptor.
4. **M. Kotani, M. Detheux, A. Vandenbergaeerde, D. Communi, J.M. Vanderwinden, E.L. Poul, et al :** The Metastasis Suptressor Gene Kiss-1 Encodes Kisspeptins, the Natural Ligands of the Orphan G Protein-coupled Receptor GPR54. J Biol Chem. 2001 Sep 14; 276(37): 34631-6.
5. **M. Shahab, C. Mastronardi, S.B. Seminara, W.F. Crowley, S.R. Ojeda and T.M. Plant:** Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci USA, Feb 8; 102(6):2129-34.
6. **R.K. Semple, J.C. Achermann, J. Ellery, I.S. Farooqi, F.E. Karet, R.G. Stanhope, et al:** CLINICAL CASE SEMINAR: Two Novel Mssense Mutations in G Protein-Coupled Receptor 54 in a Patient with Hypogonadotropic Hypogonadism. J. Clin Endocrinol Metab, March 2005, 90(3):1849-1855.

ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ

(SELECTIVE ANDROGENS RECEPTOR MODULATORS - SARMS)

ΔΡ ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ Χ. ΝΙΚΟΠΟΥΛΟΥ, ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΑΒΗΤΟΥ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Εισαγωγή

Η έννοια του εκλεκτικού τροποποιητή του υποδοχέα των στεροειδών ορμονών καθιερώθηκε στην επιστημονική συνείδηση με την ευρεία διάδοση και κλινική εφαρμογή του αντίστοιχου παράγοντα των οιστρογονικών υποδοχέων, της ραλοξιφαίνης, στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Παρά το γεγονός ότι η ανακάλυψη των εκλεκτικών αγωνιστών του οιστρογονικού υποδοχέα (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs) βασίστηκε σε εμπειρική βάση, αποτέλεσε το έναυσμα για την έρευνα των μηχανισμών που αφορούν τα μετά τη σύνδεση των στεροειδών ορμονών με τον υποδοχέα τους στάδια ανταπόκρισης και τη σχέση των φαινομένων αυτών με τη βιολογική δράση.

Οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών ανήκουν στην ευρεία ομάδα των πυρηνικών υποδοχέων. Η ειδικότητά τους εκφράζεται σε τρία διαδοχικά επίπεδα: 1) στη σύνδεσή τους με την αντίστοιχη ορμόνη (ή άλλο μόριο), 2) στην δική τους συγγένεια με αυτήν και 3) στην περαιτέρω σύνδεση του συμπλέγματος ορμόνη-υποδοχέα με άλλους τροποποιητικούς παράγοντες, που επηρεάζουν τη βιολογική του συμπεριφορά. Αυτοί διακρίνονται σε διεγερτικούς και κατασταλτικούς. Η διαπίστωση της καθοριστικής σημασίας των τροποποιητικών αυτών παραγόντων στην βιολογική έκφραση της δράσης των στεροειδών ορμονών, αφ' ενός ερμηνεύει την εκλεκτική και πολλαπλή δράση τους στους διάφορους ιστούς στόχους και αφ' ετέρου ανοίγει νέους ορίζοντες στη θεραπευτική χρήση τους. Παράλληλα εντάθηκε η έρευνα, σε βασικό επίπεδο, για τον προσδιορισμό των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν και καθορίζουν όλο το φαινόμενο της βιολογικής δράσης των σχετικών με τους πυρηνικούς υποδοχείς ουσιών (1).

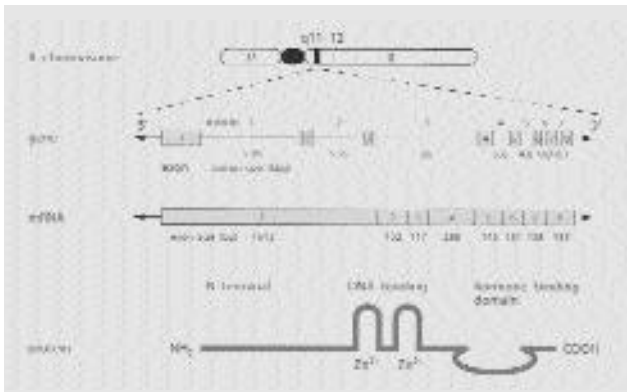
Με βάση τα νεότερα δεδομένα, η κυτταρική απάντηση σε οποιοδήποτε μόριο σύνδεσης με τον υποδοχέα των στεροειδών, εξαρτάται: 1) από την έκφραση του

υποδοχέα και των διαφόρων τύπων του στο κυτταρόπλασμα, 2) από την επίδραση της σύνδεσης του μορίου στην μορφή του συμπλέγματος 3) τη δυνατότητα που έχει η νέα μορφή του συμπλέγματος να προσελκύσει τους τροποποιητές 4) τη σχετική ή απόλυτη παρουσία συγκεκριμένων τροποποιητών στον κάθε ιστό στόχο και 5) τη δραστηριότητα των μεταγραφικών μηχανισμών και την εκλεκτική απάντησή τους στη δράση του τελικού συμπλέγματος ορμόνης ή συνδετικού μορίου-υποδοχέα-τροποποιητή (2).

Ανδρογόνα-Ανδρογονικός υποδοχέας

Ήδη μετά την ταυτοποίηση της δομής του κύριου ανδρογόνου, της τεστοστερόνης, το 1935, άρχισε το ενδιαφέρον της φαρμακευτικής εφαρμογής της, κύρια με στόχο την αξιοποίηση της αναβολικής της δράσης, ενώ παράλληλα, μελετήθηκε η δράση και ο ρόλος των ανδρογόνων, σε όλους τους ιστούς. Σήμερα, τα ανδρογόνα αναγνωρίζονται ως απαραίτητα για την έκφραση του άρρενα φαινότυπου, διαδραματίζοντας πρωταγωνιστικό ρόλο κατά τη φυλετική διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του άρρενος αλλά και την έναρξη και διατήρηση της σπερματογένεσης. Ο κυριότερος εκπρόσωπός τους είναι η **τεστοστερόνη** που ασκεί ίδια δράση ή μετατρεπόμενη, μετά από αναγωγή της, σε **διϋδροτεστοστερόνη**. Η τελευταία αποτελεί ένα παράγωγο με μεγαλύτερη βιολογική δράση, λόγω ισχυρότερης σύνδεσής της με τον ανδρογονικό υποδοχέα. Η συγκέντρωσή της, που καθορίζεται από αυτήν του υπεύθυνου για την παραγωγή της ενζύμου, 5^α-αναγωγάση, είναι μεγαλύτερη στα γεννητικά όργανα-προστάτη και το δέρμα. Τέλος, η δυνατότητα αρωματοποίησης της τεστοστερόνης σε οιστρογόνα, της δίνει τη δυνατότητα παρουσίας και βιολογικής δράσης μέσω του οιστρογονικού υποδοχέα, στους σχετικούς ιστούς-στόχους.

Η δράση των ανδρογόνων, όπως και των υπόλοιπων στεροειδών ορμονών, ασκείται μέσω της σύνδεσής τους με τον υποδοχέα των ανδρογόνων. Ο υποδοχέας αυτός ανήκει στη μεγάλη ομάδα των πυρηνικών υποδοχέων, που παράγονται από ένα, μοναδικού αντίγραφου γονίδιο του χρωμοσώματος X. Το γονίδιο αυτό αποτελείται από 8 εξόνια που κωδικοποιούν τα διάφορα τμήματα του υποδοχέα αυτού (σχήμα 1).



Σχήμα 1: Υποδοχέας Ανδρογόνων

Σε αντίθεση με τον οιστρογονικό υποδοχέα που διακρίνεται σε δύο τύπους, τον Εα και Εβ, μέσω των οποίων καθορίζεται, σ' ένα μεγάλο βαθμό, η εκλεκτικότητα της δράσης των οιστρογόνων, ο ανδρογονικός υποδοχέας εμφανίζει μόνο έναν τύπο, ο οποίος αποτελείται από τρία κύρια λειτουργικά τμήματα. Το **N-τελικό τμήμα** αποτελεί τον κύριο ενεργοποιητή (Activating Factor-1, **AF-1**) της βιολογικής δράσης του μετά τη σύνδεση με την ορμόνη. Το τμήμα αυτό χαρακτηρίζεται από πολυμορφία που οφείλεται στη διαφορετική περιεκτικότητά του σε δύο μόρια καθοριστικής λειτουργικής σημασίας: τη γλουταμίδη και τη γλυκίνη. Αύξηση ή μείωση του αριθμού των μορίων αυτών, διαφοροποιεί την ενεργοποίηση και κατ' επέκταση τη βιολογική δράση του υποδοχέα, μετά τη σύνδεσή με τα ανδρογόνα και αυτό πιθανόν να σχετίζεται με την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων. Το **μεσαίο τμήμα** του υποδοχέα συνδέεται με το DNA μέσω των σχηματιζόμενων δακτυλίων ψευδαργύρου (zinc fingers), ενώ το τρίτο τμήμα του, το **C-τελικό άκρο**, είναι αυτό που συνδέει την ορμόνη, ενεργοποιώντας το σύμπλεγμα για την περαιτέρω δράση του στο DNA. Στο τρίτο τμήμα σήμερα συγκεντρώνεται και το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, καθώς η ενεργοποίησή του συνδέεται άμεσα με το βιολογικό αποτέλεσμα. Το τμήμα αυτό συγκροτείται από δώδεκα έλικες, εκ των οποίων οι έντεκα πρώτες αποτελούν το **θύλακο σύνδεσης** (ligand-binding pocket), ενώ η δωδέκατη είναι ελεύθερη. Παράλληλα περιέχει μία περιοχή ενεργοποίησης, την **AF-2**, μικρότερης όμως σημασίας από την αντίστοιχη AF-1. Σε κατάσταση ηρεμίας, όταν δεν είναι συνδεδεμένο, το

τμήμα αυτό παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του AF-1, αλλά και του δικού του AF-2. Η σύνδεση στο θύλακο επιτελείται μέσω τουλάχιστον 18 αμινοξέων του, με υδροφοβικό δεσμό με το υποψήφιο μόριο. Τουλάχιστον δύο δεσμοί υδρογόνου είναι απαραίτητοι για τη σταθεροποίηση του δεσμού αυτού. Ο ένας, αφορά σύνδεση του οξυγόνου του C-3 του στεροειδικού δακτυλίου με μόριο αργινίνης (Arg-752) του θυλάκου και ο δεύτερος τη σύνδεση της 17β-υδροξυλικής ομάδας του στεροειδούς με ασπαραγίνη (Asn-705). Όπως γίνεται αντιληπτό, οι δύο ως άνω ομάδες είναι απαραίτητες για την έκφραση ανδρογονικής δράσης. Η σύνδεση του υποδοχέα με το αντίστοιχο μόριο, διαφοροποιεί τη στερεοχημική του δομή, με τρόπο καθοριζόμενο από το συνδεδεμένο μόριο. Η διαφοροποίηση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση της δράσης του συμπλέγματος (αγωνιστής), σε μερική ενεργοποίησή της, λόγω της αστάθειας σύνδεσης του σχετικού μορίου (μερικός αγωνιστής), ή αντίθετα σε μη ενεργοποίησή της (ανταγωνιστής). Τελευταίες μελέτες έδειξαν ότι το είδος του συνδεδεμένου με το θύλακο μορίου με την στερεοταξική αλλαγή που επιφέρει καθορίζει και το είδος των βάσεων του DNA που θα μεταγραφούν, δηλαδή επηρεάζει άμεσα τη βιολογική έκφραση του κυττάρου στόχου.

Ο ελεύθερος, μη συνδεδεμένος υποδοχέας βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου στόχου, όπου περιβάλλεται από σύμπλεγμα πρωτεϊνών (heat-shock proteins και ανοσοφυλλίνες-immunophilins). Με τη σύνδεσή του με την ορμόνη και την αλλαγή που επέρχεται στη δομή του, διευκολύνεται η αποδέσμευσή του από τις ως άνω πρωτεΐνες και ακολουθεί διμερισμός, αποκάλυψη του σήματος εντοπισμού πυρηνικής σύνδεσης (nuclear localization signal-NLS) και η μεταφορά του διμερούς πλέον συμπλέγματος στον πυρήνα. Με την είσοδό του στον πυρήνα το σύμπλεγμα μετακινείται σε ένα υποπυρηνικό διαμέρισμα, που ονομάζεται **πυρηνική εστία** (nuclear foci). Η μετακίνηση αυτή είναι απαραίτητη για τη σύνδεση του συμπλέγματος με τους άλλους τροποποιητικούς παράγοντες, ενεργοποιητές ή ανασταλτές και την εκδήλωση της βιολογικής του δράσης. Μόρια που συνδέουν τον υποδοχέα μπορεί να επιτρέπουν μεν τη μετακίνησή του συμπλέγματος στον πυρήνα όχι όμως και τη σύνδεσή του στην πυρηνική εστία, συνεπώς δεν πυροδοτούν την περαιτέρω δράση του και επομένως δρουν ως ανταγωνιστές (3,4).

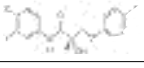
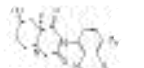
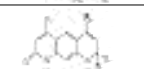
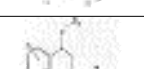
Εκλεκτικοί τροποποιητές των ανδρογονικών υποδοχέων

Η αναγνώριση και κρυσταλλογραφική επιβεβαίωση της σύνδεσης των συγκεκριμένων σημείων του στεροειδικού δακτυλίου με τα αμινοξέα του θυλάκου σύνδεσης του υποδοχέα, εξήγησε αφ' ενός τη διασταυρούμενη αντίδραση των στεροειδών ορμονών μεταξύ τους αφ' ετέρου δε

έδωσε τη δυνατότητα χρησιμοποίησης και άλλων μορίων σύνδεσης, στεροειδών ή μη, που διαθέτουν την αντίστοιχη χημική δομή. Η μετά τη σύνδεση όμως διαμόρφωση του συμπλέγματος, φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με το μόριο σύνδεσης, προσελκύνοντας με τον τρόπο αυτό διαφορετικά μόρια τροποποιητών, ενεργοποιητών ή ανασταλτών, ανάλογα με τον ιστό-στόχο. Η δυνατότητα αυτή επέμβασης στη βιολογική έκφραση των στεροειδών ορμονών, με εξειδίκευσή της στον επιθυμητό ιστό στόχο, αλλά και η δυνατότητα περαιτέρω καθορισμού της έντασης της βιολογικής απάντησης, με τροποποίηση της σταθερότητας σύνδεσης του συμπλέγματος, αποτελεί μια μεγάλη κατάκτηση και συγχρόνως πρόκληση στη σύγχρονη θεραπευτική. Το σημείο κλειδί αυτής της προσπάθειας, έγκειται στην επίδειξη σχέσης μεταξύ του μελετούμενου εκλεκτικού τροποποιητή, με την επιθυμητή βιολογική δραστηριότητα του κυττάρου-στόχου. Προς αυτή την κατεύθυνση μελετώνται δεκάδες παράγωγα (5). Αυτό που έχει ήδη επιδει-

υποδοχέα και επομένως στερούνται άλλων δράσεων όπως αντιγοναδοτροπικής, αντιπρογεστερονικής και αντιοιστρογονικής. Το πλεονέκτημα της αποκλειστικής αυτής σύνδεσης των μη στεροειδών μορίων, αλλά και η δυνατότητα τροποποίησης του μορίου τους, έτσι ώστε να επιτυγχάνονται καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τις φυσικοχημικές, φαρμακοκινητικές και φαρμακολογικές τους ιδιότητες, κατέστησαν τα μόρια αυτά ιδιαίτερα προσφιλή ως αντικείμενο εντατικής έρευνας και μελέτης με στόχο τη θεραπευτική τους χρήση (7,8). Ενώ δε η χρήση των αντιανδρογόνων (ανταγωνιστών) βρίσκεται ήδη σε πλήρη εφαρμογή, ο δρόμος για τον εντοπισμό και την κλινική εφαρμογή των εκλεκτικών αγωνιστών, φαίνεται ακόμη μακρύς.

Τα χρησιμοποιούμενα μόρια στην έρευνα των SARMS, διακρίνονται σε τέσσερις ομάδες, εκείνες της αρυλ-προπιοναμίδης, δικυκλικής υδαντοΐνης, κινολίνης και τετραϋδροκινολίνης (9) (πίνακας 1).

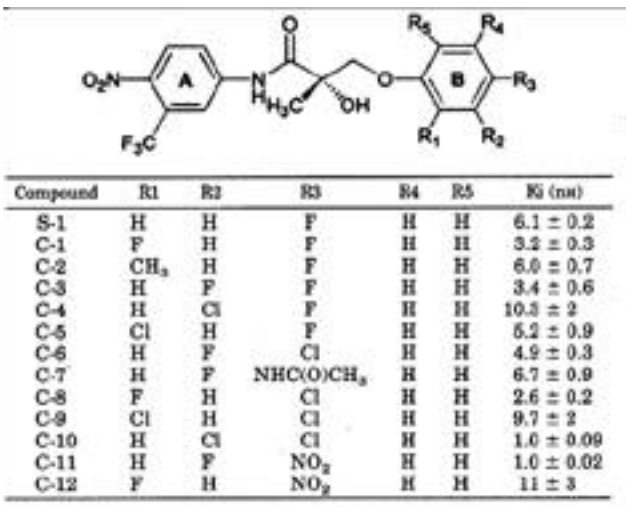
Χημική ένωση	Χημικός τύπος	Όνομα βασικού μορίου	Εταιρεία	Στάδιο Έρευνας
Ανάλογα αρυλπροπιοναμίδης		Ostarine Andrarine	GTx Inc Ortho Biotech	Φάση 1
Ανάλογα δικυκλικής υδαντοΐνης		BMS 564929	BMS	Φάση 1
Ανάλογα κινολίνης		LGD2226	Ligand Pharmaceuticals TAP Pharmaceuticas	Φάση 1
Ανάλογα τετραϋδροκινολίνης		S-40503	Kaken (Japan)	Προκλινική

Πίνακας 1: Εκλεκτικοί τροποποιητές ανδρογονικού υποδοχέα (9)

χθεί είναι η δυνατότητα απομόνωσης παραγόντων με διαφορετική δράση από τον παράγοντα αναφοράς, που για τον ανδρογονικό υποδοχέα είναι συνήθως η διϋδροτεστοστερόνη.

Ο όρος **SARM** (Selective Androgens Receptor Modulator) προτάθηκε από τον Negro-Vilar το 1999 (6), κατ' αντιστοιχία με τον ήδη χρησιμοποιούμενο για τα οιστρογόνα όρο SERM. Χαρακτηρίζει κάθε μόριο που μπορεί να συνδεθεί με τον ανδρογονικό υποδοχέα σε ειδικό ιστό-στόχο και να ασκήσει σ' αυτόν βιολογική δράση, αντίστοιχη των ανδρογόνων. Διακρίνονται σε δύο ομάδες, τόσο ανάλογα με τη δομή τους, στεροειδή ή μη στεροειδή μόρια, όσο και ανάλογα με τη βιολογική τους δράση, ανδρογονική ή αναβολική. Ήδη βρίσκονται σε ευρεία κλινική εφαρμογή παράγωγα με αντιανδρογονική δράση, στεροειδή (οξεϊκή κιπροτερόνη και οξεϊκή μεγεστρόλη) και μη στεροειδή (φλουταμίδα, μπικαλουταμίδα και νιλουταμίδα). Τα τελευταία μόρια χαρακτηρίζονται και ως αμιγή αντιανδρογόνα, καθ' όσον συνδέονται αποκλειστικά με τον ανδρογονικό

Παρά το γεγονός ότι όλα τα μόρια βρίσκονται σε περίπου ανάλογο στάδιο έρευνας και αξιολόγησης, το ενδιαφέρον των περισσότερων ομάδων συγκεντρώνεται στο μόριο της **αρυλ-προπιοναμίδης**, του οποίου παράγωγα είναι τα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιανδρογόνα, κύρια δε της μπικαλουταμίδης (σχήμα 2) (10,11). Η δυνατότητα παρέμβασης στους δακτυλίους A και κύρια B, του ως άνω μορίου (12), έχει συνδεθεί στις προκαταρκτικές μελέτες, τόσο σε κυτταροκαλλιέργειες όσο και σε πειραματόζωα (ποντίκια), με ιδιαίτερα ελπιδοφόρα ευρήματα όσον αφορά την εκλεκτική τους δράση, κύρια την αναβολική στους μυς και τα οστά (13,14). Δύο τέτοια παράγωγα, (Οσταρίνη και Ανδραρίνη) βρίσκονται ήδη σε κλινικές δοκιμασίες στις ΗΠΑ, ενώ έχει αναφερθεί και η παράνομη χρησιμοποίησή τους από αθλητές. Το γεγονός αυτό ανάγκασε τους υπεύθυνους για τον έλεγχο καταχραστικής εφαρμογής ουσιών, (έλεγχος doping), να προτείνουν μεθόδους ανίχνευσής τους στα ούρα, καθώς οι αναβολικές τους ιδιότητες που δε συνοδεύονται από τις παρενέργειες των συνήθων αναβολικών, αναμένεται να τα κάνουν ιδιαίτερα



Σχήμα 2: Μόριο της **αρυλ-προπιοναμίδης** - επί μέρους παράγωγα

δημοφιλή στους ασχολούμενους με τα ανταγωνιστικά αγωνίσματα και μάλιστα πολύ πριν την επίσημη σχετική έγκριση (15). Τέλος, χειρισμοί στο μόριο της αρυλ-προπιοναμίδης, οδήγησαν στον εντοπισμό παραγώγου με εκλεκτική μερική ανδρογονική δράση στο γεννητικό σύστημα του άρρενος, πλήρη αγωνιστική δράση στην υπόφυση, με καταστολή των παραγόμενων γοναδοτροπινών, αλλά και στην περιφέρεια, κύρια όσον αφορά την αναβολική δράση του στους μύες και τα οστά. Το παράγωγο αυτό, που φέρεται με το ερευνητικό του όνομα C-6, συγκεντρώνει όλες τις προϋποθέσεις για χρήση του στην ανδρική αντισύλληψη (16).

Είναι προφανές, ότι κανένα από τα ως άνω παράγωγα δεν υφίσταται αναγωγή ή αρωματοποίηση καθώς δεν είναι στεροειδές.

Θεραπευτικοί στόχοι-Προοπτικές

Η δυνατότητα εκλεκτικής θεραπευτικής παρέμβασης είναι, γενικά, συνώνυμο της ίδιας της εξέλιξης και της προόδου στο χώρο των βιολογικών επιστημών. Η κατανόηση των πολύπλοκων μοριακών μηχανισμών, δεν εξάπτει μόνο την επιστημονική φαντασία και προσδοκία, αλλά δίνει παράλληλα στον κλινικό ιατρό τη δυνατότητα της αιτιολογικής και ίσως ριζικότερης αντιμετώπισης διαταραχών, που είναι αποτέλεσμα όχι μόνο κάποιας νοσογόνου διαδικασίας αλλά και της ίδιας της φυσιολογικής φθοράς, του σκληρού αυτού τιμήματος της επιβίωσης. Η πρώτη εμπειρία από τη χρησιμοποίηση της θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα στις γυναίκες, αλλά και η εφαρμογή, στη συνέχεια, του εκλεκτικού αγωνιστή του οιστρογονικού υποδοχέα, της ραλοξιφαίνης, για την αντιμετώπιση μιας εκ των βασικών συνεπειών της γήρανσης, της οστεοπόρωσης, έδειξε ότι η δυνατότητα επι-

τυχούς παρέμβασης στις διαδικασίες φθοράς είναι εφικτή. Είναι πλέον γεγονός ότι, τα γοναδικά στεροειδή δεν περιορίζονται μόνο στην ειδική τους δράση, αλλά επηρεάζουν, με την παρουσία τους, τη λειτουργία πολλών οργάνων και ιστών. Αυτό αποδεικνύεται όχι μόνο με την ευρεία παρουσία και διασπορά των υποδοχέων τους αλλά και την πολυσυζητημένη σήμερα δυνατότητα ιστικής τους παραγωγής, που συνδέεται με την παρακρινική και αυτοκρινική δράση τους (17).

Τα ανδρογόνα, μέσω των σχεδόν «πανταχού παρόντων» υποδοχέων τους και την τοπική τους παραγωγή από πρόδρομες και λιγότερο δραστικές μορφές, συμβάλουν στην ομαλή λειτουργία πολλών ιστών, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2. Ιστοί Η διαπίστωση της σταδιακής μείωσης των επιπέδων της βιοδραστικότητας των ανδρογόνων με την πάροδο της ηλικίας στους άνδρες, πυροδότησε το ενδιαφέρον για την ευθύνη τους τόσο στην κλινική συμπτωματολογία της γήρανσης, όσο και σε πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που την επιταχύνουν και διευκολύνουν την επιδείνωση των χρόνιων και συχνά θανατηφόρων νόσων.

<ul style="list-style-type: none"> • Προστάτης • Σπερματοδόχοι κύστες • Έξω γεννητικά όργανα (άρρενος και θηλαίος) • Όρχεις • Ωθήκες • Θύλακοι τριχών-Σμηγματογόνοι αδένες-Ιδρωτοποιοί αδένες 	<ul style="list-style-type: none"> • Αρθρικοί χόνδροι • Καρδιακός μυς • Σκελετικοί και λείοι μύες • Αγγεία γαστρεντερικού • Θυρεοειδικά θυλάκια • Φλοιός επινεφριδίων • Ήπαρ • Επίφυση • Τμήματα του εγκεφαλικού φλοιού και υποφλοιϊκών περιοχών (κινητικοί νευρώνες ΣΣ)
---	---

Πίνακας 2. Ιστοί με υποδοχείς ανδρογόνων

Η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα, που από δεκαετία και πλέον δοκιμάστηκε και συζητείται, προσέκρουε σε δύο υπαρκτές δυσκολίες. 1) την απουσία εύχρηστων σκευασμάτων και 2) την παρουσία των ανεπιθύμητων δράσεων, παράλληλα με τις επιθυμητές.

Ο ρόλος των ανδρογόνων στη στυτική λειτουργία, το σεξουαλικό ενδιαφέρον, τη μυϊκή μάζα, την οστική πυκνότητα, κοινός για τα δύο φύλα, δημιουργεί την ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης, κύρια στην τρίτη ηλικία, που όμως πρέπει να είναι εκλεκτική. Ο χώρος είναι μεγάλος και εξηγεί την αναγκαιότητα και το ενδιαφέρον.

Στο ταξίδι προς τη γνώση, δεν υπάρχει Ιθάκη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Katzenellenbogen, J.A., O'Malley, B.W., Katzenellenbogen, B.S.** Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: Intraction with multiple effector sites as a basis for the cell- and promoter-specific action of these hormones. *Molecular Endocrinology*, 10, 119-131, 1996
- Kazmin D, Prytkova T, Cook CE, Wolfinger R, Chu TM, Beratan D, Norris JD, Chang C, McDonnel DP.** Linking ligand-induced alterations in androgen receptor structure to differential gene expression: a first step in the rational design of selective androgen receptor modulators. *Molec Endocrin* 20, 1201-1217, 2006.
- Roy AK, Tyagi RK, Song CS, Lavrovsky Y, Ahn SC, Oh TS, Chatterjee B.** Androgen receptor: structural domains and functional dynamics after ligand-receptor interaction. *Annals of New York Academy of Sciences*, 949, 44-57, 2001.
- Berrevoets CA, Umar A, Brinkmann AO.** Antiandrogens: selective androgen receptor modulators. *Mol Cell Endocrin* 198, 97-103, 2002.
- Bohl CE, Chang C, Mohler ML, Chen J, Miller DD, Swaan P.** A ligand-based approach to identify quantitative structure-activity relationships for the androgen receptor. *J. Med. Chem* 47, 3765-3776, 2004.
- Negro-Vilar A.** Selective Androgen Receptor Modulators (SARMS): A novel approach to androgen therapy for the new millennium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 3459-3462, 1999
- Yin D, He Y, Perera MA, Hong SS, Marhefka C, Stourman N, Kirkovsky L, Miller DD, Dalton JT.** Key structural features of nonsteroidal ligands for binding and activation of the androgen receptor. *Molec Pharmacol* 63, 211-223, 2003.
- Allan GF, Sui Z.** Therapeutic androgen receptor ligands. *Nucl Rec Sign* 1, 1-4, 2003.
- Chen J, Kim J, Dalton JT.** Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators. *Molec Interv* 5, 173-188, 2005.
- Bohl CE, Miller DD, Chen J, Bel CE, Dalton JT.** Structural basis for accommodation of nonsteroidal ligands in the androgen receptor. *J Biol Chem* 280(45), 37747-37754, 2005.
- Yin D, Gao W, Kearbey JD, Xu H, Chung K, He Y, Marhefka CA, Veverka KA, Miller DD, Dalton JT.** Pharmacodynamics of selective androgen receptor modulators. *J Pharmacol Experim Therap* 304(3), 1334-1340, 2003.
- Chen J, Hwang DJ, Chung K, Bohl CE, Fisher SJ, Miller DD, Dalton JT.** In vitro and in vivo structure-activity relationships of novel androgen receptor ligands with multiple substituents in the B-ring. *Endocrinology* 146, 5444-5454, 2005.
- Rosen J, Negro-Vilar A.** Novel, non-steroidal, selective androgen receptor modulators (SARMS) with anabolic activity in bone and muscle and improved safety profile. *J Musculisquel Neuron Interact* 2(3), 222-224, 2002.
- Ke HZ, Wang XN, O'Malley J, Lefker B, Thompson DD.** Selective androgen receptor modulators – Prospects for emerging therapy in osteoporosis. *J Musculisquel Neuron Interact* 5(4), 355, 2005.
- Thevis M, Kamber M, Schänzer W.** Screening for metabolically stable aryl-propionamide-derived selective androgen receptor modulators for doping control purposes. *Rapid Commun in Mass Spectrom* 20, 870-876, 2006.
- Chen J, Hwang DJ, Bohl CE, Miller DD, Dalton JT.** A selective androgen receptor modulator for hormonal male contraception. *J Pharmacol Experim Therapeutics*, 312(2), 546-553, 2005.
- Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME, Kovacic A, Zhou J, Clyne CD.** Estrogen-the good, the bad, and the Unespected. *Endocrine Rev* 26(3), 322-330, 2005.

ΚΑΤΑΤΜΗΣΗ DNA ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ

Γ. ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ

ΒΙΟΛΟΓΟΣ, PHD

Με την εμφάνιση της μικρογονιμοποίησης (ICSI) στα προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης, επικράτησε η τάση να συσχετίζεται η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης περισσότερο με την ποιότητα των ωαρίων ή άλλων γυναικολογικών παραγόντων και λιγότερο με την ποιότητα του σπέρματος. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια εισήχθη στην κλινική πρακτική η άποψη ότι η ποιότητα ή/και η βιωσιμότητα των εμβρύων σχετίζεται πιθανώς με την ακεραιότητα του DNA του σπέρματος – ή αλλιώς με τον βαθμό αλλοίωσης (κατάτμησης) του DNA του κάθε σπερματοζωαρίου.

Το μόριο του DNA έχει τη μορφή διπλής έλικας, που σταθεροποιείται δομικά από πλευρικούς δεσμούς. Το σπάσιμο των πλευρικών αυτών δεσμών προκαλεί αστάθεια στην αλυσίδα του DNA και εκδηλώνεται με το φαινόμενο που είναι γνωστό ως Κατάτμηση. Ωστόσο, η βλάβη αυτή δεν αντικατοπτρίζεται σε καμία από τις βασικές μετρήσιμες παραμέτρους του σπέρματος (αριθμός, κινητικότητα, μορφολογία).

Οι παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν βλάβες στο γενετικό υλικό του σπέρματος, αφορούν μεταξύ άλλων, την έκθεση σε χημικές/τοξικές ουσίες, ακτινοβολία, υψηλές θερμοκρασίες, την ατμοσφαιρική ρύπανση, τη χρήση φαρμάκων, την παρουσία ασθενειών, φλεγμονής ή υψηλού πυρετού, την αυξημένη θερμοκρασία όρχεων, το κάπνισμα, την κακή διατροφή και την προχωρημένη ηλικία του άνδρα. Οι παράγοντες αυτοί δρουν καταστροφικά στο μόριο του DNA των σπερματοζωαρίων μέσω μηχανισμών, οι οποίοι συνδέονται με βλάβες σε ένζυμα-ρυθμιστές της σπερματογένεσης, με τη λειτουργία της απόπτωσης και με το οξειδωτικό στρες.

Υψηλά επίπεδα κατάτμησης DNA στο σπέρμα συσχετίζονται με την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης, είτε μέσω

της μείωσης της γονιμοποιητικής ικανότητας των σπερματοζωαρίων, είτε μέσω της αναστολής ανάπτυξης των εμβρύων ή της μη επιτυχούς έκβασης της εμφύτευσής τους (αποβολής). Ως εκ τούτου, η εκτίμηση της Κατάτμησης DNA των σπερματοζωαρίων με την βοήθεια αξιόπιστων μεθόδων, μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο κυρίως σε περιπτώσεις: ανεξήγητης υπογονιμότητας μεγάλης διάρκειας, χαμηλών ποσοστών γονιμοποίησης, κακής ποιότητας εμβρύων ή αποτυχίας εμφύτευσης σε κύκλους IVF, σε περιστατικά καθ' ἑξίν αποβολών, κ.λ.π.

Η εξέλιξη των αιτιολογικών παραγόντων, οι οποίοι προκαλούν το φαινόμενο της Κατάτμησης DNA και συνδέονται με τον τρόπο ζωής (π.χ. οξειδωτικό στρες), μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ενός υψηλού Δείκτη Κατάτμησης. Σχετικές έρευνες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών (βιταμινών και ιχνοστοιχείων) σε ενδεδειγμένες δόσεις, δύναται να μειώσει την παρουσία υψηλών επιπέδων κατάτμησης DNA σε ποσοστό έως και 25%.

Εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να προκύψει, ακόμα και σε περιπτώσεις όπου ο βαθμός κατάτμησης DNA είναι υψηλός- με σημαντικά μικρότερη, όμως, πιθανότητα. Ο βαθμός επίδρασης ενός υψηλού Δείκτη Κατάτμησης DNA στο σπέρμα, πρέπει να αξιολογηθεί σε συνδυασμό και με την ηλικία της συζύγου. Όταν η σύζυγος είναι νέα σε ηλικία (30-35 ετών) ή στην περίπτωση δωρεάς ωαρίων από νεαρή δότρια, είναι πιθανό ένα υψηλό ποσοστό κατάτμησης DNA (30-40%) να μπορεί να επιδιορθωθεί από το ωάριο. Αντίθετα, οι ενζυμικοί επιδιορθωτικοί μηχανισμοί μπορεί να μην λειτουργούν εξίσου αποτελεσματικά στα ωάρια αναπαραγωγικά μεγαλύτερων σε ηλικία γυναικών, πράγμα που κάνει την πρόγνωση για τα ζευγάρια αυτά λιγότερο αισιόδοξη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Evenson DP, Larson KL and Jost LK.** Sperm Chromatin Structure Assay: Its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl* 2002; 23,1:25-43.
2. **Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L and Giwercman A.** The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2004; 19,6:1401-1408.
3. **Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caruso F, Eleuteri P, Leter G, Ciriminna R, Culasso F, Dondero F, Lenzi A and Spano M.** Full-term pregnancies achieved with ICSI despite high levels of sperm chromatin damage. *Hum Reprod* 2004; 19,6:1409-1417.
4. **Muratori M, Maggi M, Spinelli S, Filimberti E, Forti G and Baldi E.** Spontaneous DNA fragmentation in swim-up selected human spermatozoa during long term incubation. *J Androl* 2003; 24,2:253-262.
5. **Lewis SEM, O'Connell M, Stevenson M, Thompson-Cree L and McClure N.** An algorithm to predict pregnancy in assisted reproduction. *Hum Reprod* 2004; 19,6:1385-1394.
6. **Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG, Thomas AJ and Sharma RK.** Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002; 78,2:313-318.
7. **Alvarez JG, Sharma RK, Ollero M, Saleh RA, Lopez MC, Thomas AJ, Evenson DP and Agarwal A.** Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2002; 78,2:319-329.
8. **Fernández JL, Muriel L, Goyanes V, Segrelles E, Gosálvez J, Enciso M, LaFromboise M and De Jonge C.** Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertil Steril* 2005; 84,4:833-842.
9. **Rodríguez S, Goyanes V, Segrelles E, Blasco M, Gosálvez J and Fernández JL.** Critically short telomeres are associated with sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril* 2005; 84,4:843-845.
10. **Evenson DP and Wixon R.** Comparison of the Halosperm® test kit with the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) infertility test in relation to patient diagnosis and prognosis. *Fertil Steril* 2005; 84,4:846-849.
11. **Agarwal A and Allamaneni SSR.** Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril* 2005; 84,4:850-853.
12. **Schlegel PN and Paduch DA.** Yet another test of chromatin structure. *Fertil Steril* 2005; 84,4:854-859.
13. **Fernández JL, Muriel L, Goyanes V, Segrelles E, Gosálvez J, Enciso M, LaFromboise M and De Jonge C.** Halosperm® is an easy, available and cost-effective alternative for determining sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril* 2005; 84,4:860.
14. **Larson KL, De Jonge CJ, Barnes AM, Jost LK and Evenson DP.** Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000; 15,8:1717-1722.
15. **Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S and Tesarik J.** Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by antioxidant treatment. *J Androl* 2005; 26,3:349-353.
16. **Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA and Perreault SD.** Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 2005; 20,10:2776-2783.
17. **Getzenberg RH, Pienta KJ, Ward WS and Coffey DS.** Nuclear structure and the three-dimensional organization of DNA. *J Cell Biochem* 1991; 47:289-299.
18. **Dadoue J-P.** The nuclear status of human sperm cells. *Micron* 1995;26,4: 323-345
19. **Fuentes-Mascorro G, Serrano H and Rosado A.** Sperm chromatin. *Arch Androl* 2000; 45: 215-225
20. **Evenson DP, Witkin SS, De Harven E and Bendich A.** Ultrastructure of partially decondensed human spermatozoal chromatin. *J Ultrastr Res* 1978; 63: 178-187
21. **Ward WS and Coffey DS.** DNA packaging and organization in mammalian spermatozoa: comparison with somatic cells. *Biol Reprod* 1991; 44: 569-574
22. **Selngman J, Kosower NS, Weissenberg R and Shalgi R.** Thiol-disulfide status of human sperm proteins. *J Reprod Fertil* 1994; 101: 435-443
23. **de Yebra L, Balleca J-L, Vanrell JA, Corzett M, Balhorn R and Oliva R.** Detection of P2 precursors in the sperm cells of infertile patients who have reduced protamine P2 levels. *Fertil Steril* 1998; 69, 4: 755-759
24. **Steger K, Failing K, Klonisch T, Behre HM, Manning M, Weidner W, Hertle L, Bergmann M and Kliesch S.** Round spermatids from infertile men exhibit decreased protamine-1 and -2 mRNA. *Hum Reprod* 2001; 16, 4: 709-716
25. **Host E, Lindenberg S and Smidt-Jensen S.** The role of DNA strand breaks in human spermatozoa used for IVF and ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 559-563.
26. **Host E, Lindenberg S and Smidt-Jensen S.** DNA strand breaks in human spermatozoa: correlation with fertilization in vitro in oligozoospermic men and in men with unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 189-193.
27. **Ellington JE, Evenson DP, Wright RW, Jones AE, Schneider CS, Hiss GA and Brisbois RS.** Higher quality human sperm in a sample selectively attach to oviduct (fallopian tube) epithelial cells in vitro. *Fertil Steril* 1999; 71, 5: 924-929.
28. **Carrell DT and Liu L.** Altered protamine 2 expression is uncommon in donors of known fertility, but common among men with poor fertilizing capacity and may reflect other abnormalities of spermiogenesis. *J Androl* 2001; 22, 4: 604-610.
29. **Agarwal A and Said TM.** Role of chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003; 9, 4: 331-345.
30. **Ahmadi A and Ng S-C.** Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa. *J Exper Zool* 1999; 284: 696-704.
31. **Aitken RJ.** Sperm function tests and fertility. *Int J Androl* 2006; 29: 69-75.

QUALITY ASSURANCE IN SEMEN ANALYSIS

LARS BJÖRND AHL, MD PHD

CENTRE FOR ANDROLOGY AND SEXUAL MEDICINE, KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL AND INSTITUTE, S-141 86 HUDDINGE, SWEDEN

BACKGROUND

It may seem superfluous to discuss details of laboratory quality issues with mainly clinicians since these matters ought to be solved within the laboratory science without disturbing the receivers of the service. However, understanding of factors that influence the results of semen analysis is essential for every clinician wanting to interpret such results. Such understanding is also important to enable the clinician to recognize which laboratories provide the best service. In addition, laboratories often experience a resistance from the clinical side, when it comes to changes in techniques and in the interpretation of results.

FACTORS INFLUENCING THE RESULTS OF BASIC SEMEN ANALYSIS

Sample collection

Some of the factors that can influence the results of semen analysis are unique for semen; others can also occur in the investigations of blood and other body fluids. In contrast to blood semen is highly heterogeneous at ejaculation. However, the well mixed liquefied semen containing sperm, prostatic fluid and seminal vesicular fluid in the laboratory pot may not at all represent physiology in vivo.

There is a relation between abstinence time and the quantity of volume and sperm, but also the quality and quantity of sexual arousal preceding the sample collection does influence the final quality and composition of the ejaculate.

The quality of the semen sample can also depend on whether the sample is collected at home or in the hospital. Even though the former is often less stressful for the patient,

the sperm can suffer (e.g. transportation causing poor results at investigation due to cold shock, which makes sperm immotile, or delayed examination which can cause an in vitro decrease in motility).

Techniques and equipment

A common feature in laboratory science is to decrease the influence of random factors. When low numbers of cells are assessed the likelihood of random errors to distort the results is much greater. For instance, when 100 cells are investigated the random error can be estimated to $\pm 20\%$, while assessment of 400 cells reduces the random errors to $\pm 10\%$. Thus, irrespective of the competency of the analyst, assessments of low numbers of cells allow a substantial influence of random variability.

Sperm motility declines after ejaculation – faster for some men and slower for other. For the interpretation of results it is therefore important to know how long time after sample collection the motility assessment was done. Also the temperature at which the motility assessment is done will affect the results – in general more rapidly motile sperm at 37°C than at lower temperatures. The reason for recommending analyses to be done at 37°C is that it is difficult (and expensive) to standardize the temperature to "room temperature" (which without control easily can vary between 18 and 28°C). Furthermore, since also the well mixed semen can be very heterogeneous, the recommendation is to assess two separate aliquots and compare the results before accepting the count.

Sperm concentration is best assessed in a counting chamber with easily controllable depth (volume). For shallow chambers (10 - $20\ \mu\text{m}$ deep) with removable cover slip even

minor errors in cover slip application will affect the assessed volume considerably. Shallow chambers with fixed coverslips use capillary force to fill and do not fill uniformly resulting in consistently too low sperm counts. Therefore 100 µm deep haemocytometer chambers are recommended, particularly one type called improved Neubauer chamber.

To measure an exact volume of semen to dilute for sperm concentration assessment it is essential to use a positive displacement pipette – a pipette with a piston in the tip. Ordinary air-displacement pipettes are made for watery liquids. The viscosity of fresh semen is variable, but always higher than that of water. In air-displacement pipettes the volume aspirated into the tip will decrease with higher viscosity. Also for sperm counts duplicate assessments are recommended, but mainly to avoid errors occurring when sampling from the diluted sperm suspension and loading of the counting chamber.

Sperm morphology assessment is a highly controversial topic. There is a consensus that poor sperm morphology is a negative sign in relation to fertility. However, there is a controversy about the criteria used for assessment. The first published morphology assessment schemes were based on microscopic observations on sperm prepared directly from semen. Specific morphological abnormalities were defined, and sperm not matching these criteria were classified as normal. In general sperm were only classified as normal or abnormal with no information where abnormalities occurred. Later the so called strict criteria (Tygerberg strict criteria) were developed. These criteria are based on observations of sperm selected by passing through cervical mucus and to some extent also on sperm bound to zona pellucida. The "strict criteria" are thus an attempt to define the morphology of sperm with fertilizing ability. When assessing sperm morphology according to the "strict criteria", sperm that do not comply with the definition of "normal" morphology are by definition abnormal. The WHO recommends the use of the strict criteria and to record abnormalities in four different categories in each abnormal sperm.

For fresh semen analysis (motility, concentration) phase contrast microscopy (20-40X objective) is essential to be able to see the sperm at all, but for morphology and vitality assessment bright field microscopy (100X objective) is necessary to enable sufficient resolution and focal depth. For sperm morphology it is necessary to stain the sperm. What is seen in the microscope depends on slide preparation and fixation (shrinkage of structures) and which stain is used (different organelles are stained very differently with different techniques). The most common technique is Papanicolaou staining modified specifically for sperm. If general cytology Papanicolaou staining for cervical smears are used sperm will be very poorly stained and the assessments will not be consistent with those from laboratories using the proper

staining technique.

Sperm vitality assessment is mainly of clinical interest when there are very few motile sperm. The question is if the immotile sperm are dead or alive (e.g. immotile cilia syndrome). Fairly simple methods exist where dead sperm take up certain stains, while live sperm (with intact cell membrane) will not be stained. Unfortunately the method presently recommended by the WHO appears to kill a proportion of the sperm. A better method is available in the NAFA-ESHRE Manual and in the next edition of the WHO guidelines the recommended method is likely to be corrected.

Training

Laboratory staff members doing basic semen analysis require proper training. The Special Interest Group in Andrology (SIGA) of ESHRE has developed and implemented a standardized 4-day course introducing laboratory staff as well as medical directors to the recommended techniques and equipment. After such an introduction further in-house training is essential – training that should be integrated with Internal Quality Control. ESHRE-SIGA courses on basic semen analysis were implemented in Greece in 2004 in collaboration between the Hellenic Andrology Society and the ESHRE SIGA and two courses have already been given in Greek language.

Quality Control, Quality Assurance and Quality Improvement

Quality in clinical laboratory services has developed rapidly the last twenty years. In the beginning focus was on Quality Control (QC) – assessment if the services match the quality goals. Soon the wider concept of Quality Assurance (QA) was embraced – including all measures taken by a laboratory in order to maintain the level of quality. However, it is important not only to maintain a level. Implementation of Quality Improvement (QI) will enable the laboratory to continuously assess and improve the quality.

In modern Laboratory Andrology, Quality Control is maintained by several measures and procedures. One major ingredient is the implementation of robust methods where for instance comparison of duplicate assessments reduce the occurrence of random errors. Furthermore, systematic training of technicians and regular Internal Quality Control rounds with repeated assessments of samples with known results and comparison of all staff member's results with the results from experienced technicians all helps the laboratory to detect variation between individuals and drift from one occasion to another

Participation in an External Quality Assessment Programme provides a tool for the laboratory to know if its performance is comparable with that of other laboratories.

National and international External Quality Assessment schemes are also important for a worldwide standardization. It may appear that global standardization only would be important for the few couples moving from one clinic to another, but standardization is actually crucial for all samples analyzed. Methods and guidelines developed in other laboratories are only valid in your own laboratory if you know that your methods and criteria are comparable with those of the original laboratory, and the only way to know that is to participate in an External Quality Assessment Programme together with the developing laboratories.

CONCLUSIONS

For the informed clinician, it is essential that the semen analysis report does not only contain a few odd numbers indicating the sperm concentration, proportion motile, normal and live sperm. Information about completeness of sample collection, abstinence time, time of collection and time when assessment began, total semen volume and total number of sperm in the ejaculate gives the clinician a better base to evaluate the sperm concentration data. Furthermore, information on the numbers of sperm the laboratory routinely base their assessments on, temperature for motility analysis, staining procedures for morphology and vitality assessments, and that Internal Quality Control and External Quality Assessment is implemented, is also important to enable the clinician to interpret the results of semen analysis properly. Global standardization of semen analysis methods is essential for all laboratories wishing to implement guidelines and decision limits validated in other centres.

SELECTED REFERENCES

- **Björndahl L, Barratt CL, Fraser LR, Kvist U, Mortimer D** (2002) ESHRE basic semen analysis courses 1995-1999: immediate beneficial effects of standardized training. *Hum Reprod* 17:1299-1305.
- **Björndahl L, Kvist U** (2003) Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reprod Biomed Online* 7:440-8.
- **Björndahl L, Söderlund I, Johansson S, Mohammadi M, Pourian MR, Kvist U** (2004) Why the WHO recommendations for eosin-nigrosin staining techniques for human sperm vitality assessment must change. *J Androl* 25:671-8.
- **Kvist U, Björndahl L** (eds) (2002) *Manual on Basic Semen Analysis*. ESHRE Monographs (2). Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
- **Mortimer D, Menkveld R** (2001) Sperm morphology assessment—historical perspectives and current opinions. *J Androl* 22:192-205.
- **Mortimer, D.** (1994) *Practical Laboratory Andrology*. Oxford University Press, New York, USA.
- **Pound N, Javed MH, Ruberto C, Shaikh MA, Del Valle AP** (2002) Duration of sexual arousal predicts semen parameters for masturbatory ejaculates. *Physiol Behav* 76:685-9.
- **World Health Organization (WHO)** (1999) *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.

THE ROLE OF SMOOTH MUSCLE IN ERECTION

KEVIN E. McKENNA PhD

PROFESSOR OF PHYSIOLOGY AND UROLOGY, NORTHWESTERN UNIVERSITY FEINBERG SCHOOL OF MEDICINE,
CHICAGO, IL USA

Penile erection is a complex process involving neural and vascular mechanisms operating within a highly specialized anatomical architecture. Smooth muscle cells (SMC) play a critical role in this process. In recent years, there has been significant progress in our understanding of the biology of penile smooth muscle cells in both healthy states and in disease processes.

The SMC are a tightly regulated system. The cells are connected by gap junctions which allow relatively unimpeded electrical and chemical communication, thereby causing the SMC to behave as a functional unit. The system is controlled by multiple relaxant (vasodilatory) and contractile (vasoconstrictive) mechanisms mediated by neural, endothelial and local signals. Optimal erectile function requires a balance between relaxant and contractile mechanisms. Excessive contractile or decreased relaxant function may result in erectile dysfunction, as can changes in penile architecture (eg fibrosis) or systemic blood flow problems. Successful treatment of erectile dysfunction using intracavernous injection therapy and oral phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors have been made possible by the increased understanding of SMC biology.

The abnormalities caused by a variety of disease states have been elucidated. These include excessive contractile activity driven by sympathetic overactivity or the rho kinase system, decreased nitric oxide signaling due to endothelial and/or neural dysfunction, and changes in penile architecture such as decreased endothelial and smooth muscle content and increased fibrosis. When these pathological processes are severe, the effectiveness of current therapies is limited. Therefore, considerable current research is focused on the prevention and reversal of these disease processes.

This work has taken on a greater significance with the

increased awareness that these same pathological processes underly systemic cardiovascular disease. Penile erection requires such optimal neural and vascular function that disease processes manifest as erectile dysfunction before systemic disease is clinically evident. The development of erectile function may be considered an early warning system for cardiovascular disease. Effective interventions are very likely to have significant impacts on both sexual overall health.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΠΕΡΜΙΩΝ ΜΕ ΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Κ.Γ.Μιχαλάκης, **Σ.Χ.Νικοπούλου**, Α.Παππά, Ε.Κούκκου, Ε.Βενάκη, Δ.Α.Αδαμόπουλος.

Ανδρολογικό Ιατρείο Τμήματος Ενδοκρινολογίας, Νοσοκομείο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ», Αθήνα.

Σκοπός: Η ταξινόμηση των διαταραχών του σπέρματος σε σχέση με πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες βάσει της κλασικής κλινικής προσέγγισης και με τη χρησιμοποίηση όλων των διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων σύμφωνα με τις οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, Π.Ο.Υ. (W.H.O., 2000).

Σχεδιασμός: Έγινε ανάλυση του κλινικού υλικού του εξωτερικού Ανδρολογικού Ιατρείου Ενδοκρινολογικού Τμήματος, με στόχο την ταξινόμησή των περιπτώσεων με διαταραχές της σπέρματος, με βάση τα συνήθη αλλά και νέα κριτήρια διερεύνησης και τις κατηγορίες που έχουν προταθεί από την Π.Ο.Υ. Με τη χρησιμοποίηση όμως των νεότερων διαγνωστικών μεθόδων, η ταξινόμηση περιέλαβε και νέες ομάδες, που δεν έχουν επίσημα προταθεί μέχρι σήμερα (π.χ. επιδιδυμοπάθειες, πολυπαραγοντική αιτιολογία κλπ).

Υλικό-Μέθοδοι: Αξιολογήθηκαν 774 περιπτώσεις υπογόνιμων ζευγαριών με παρουσία διαταραχών του σπέρματος. Η διαγνωστική διερεύνηση βασίστηκε στο λεπτομερές ανδρολογικό ιστορικό, την κλινική εξέταση, το σπερμοδιάγραμμα (κριτήρια Π.Ο.Υ. 1999), απεικονιστική προσέγγιση, ενδοκρινικό έλεγχο (συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης ανασταλτίνης-Β) και επί σχετικής ένδειξης, βιοψίας όρχεων, χρωμοσωματικό έλεγχο και μοριακή ανάλυση.

Αποτελέσματα: Με βάση τους αιτιολογικούς παράγοντες που εντοπίστηκαν οι ως άνω περιπτώσεις ταξινομήθηκαν σε 3 μεγάλες ομάδες: (α) μονοπαραγοντικής αιτιολογίας (37.3%), (β) ομάδα δύο παραγόντων (34.0%) και (γ) ομάδα τριών ή περισσότερων παραγόντων.

Στην πρώτη ομάδα, η συχνότητα των αιτιών ήταν: 1. Ιδιοπαθής oligo-ασθενο-τερατο-ζωοσπερμία (40.6%), 2. κισσοκήλη (18.7%), επιδιδυμοπάθεια (12.8%), 4.περιβαλλοντικοί παράγοντες (8.0%), λοιμώξεις (5.3%), επίκτητη ορχική βλάβη (4.8%), 7. συγγενείς ανωμαλίες (3.2%), συστηματικές παθήσεις (2.1%), 9. ενδοκρινικά αίτια (1.6%), διαταραχές στύσης-εκσπερμάτισης (1.3%) και τέσσερες άλλες διαγνωστικές ομάδες με <1%. Στη δεύτερη ομάδα τα συχνότερα αίτια ήταν η επιδιδυμοπάθεια (31.3%), η κισσοκήλη (26.5%) και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (20.6%) με διάφορους συνδυασμούς. Τέλος στην ομάδα των πολλαπλών αιτιών οι κυριότερες αιτίες διαταραχής ήταν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (24.8%), η κισσοκήλη (19.2%) και η επιδιδυμοπάθεια (19.0%).

Συμπεράσματα: Οι διαγνωστικές ομάδες που καταδείχθηκαν στην παρούσα ανάλυση διαφέρουν σημαντικά από τα αντίστοιχα δεδομένα πολύ μεγαλύτερων σειρών από άλλα κέντρα. Στο δικό μας υλικό, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, καταγράφηκαν περισσότεροι του ενός παθογενετικοί παράγοντες. Ως πιθανότερο λόγο αυτής της διαφοράς θεωρούμε τη δυνατότητα που προσφέρει, στη σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση της ανδρικής υπογονιμότητας, η χρήση των νέων διαγνωστικών μεθόδων. Φυσικά, πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν και οι διαφορές μεταξύ των διάφορων πληθυσμών όσον αφορά το περιβάλλον, τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, τις συνθήκες υγείας κλπ. Για το λόγο αυτό, θεωρούμε ότι ανάλογες μελέτες θα πρέπει να υπάρχουν στους διάφορους πληθυσμούς ώστε να καταστεί δυνατή η ουσιαστικότερη αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας.

Βιβλιογραφία: World Health Organization (1999).WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucuw Interaction. CUP. 4th ed., Cambridge.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΩΝ ΑΝΔΡΩΝ ΜΕ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΒΟΡΕΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

Π.-Δ. Κανταρτζή, Δ.Γ. Γουλής, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Σκοπός: Η κίρσοκήλη αποτελεί συχνό αίτιο ανδρικής υπογονιμότητας και ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα θέματα στην Ανδρολογία. Κύριος σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η ανάλυση των κλινικών, ορμονικών και σπερματικών παραμέτρων των ανδρών με κίρσοκήλη.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Εξετάστηκαν αναδρομικά 925 φύλλα ιστορικού ανδρών που εκτιμήθηκαν στο Ιατρείο Ανδρικής Υπογονιμότητας της Α' Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ από το 1991 έως το 2005. Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη αποτέλεσαν η παρουσία κίρσοκήλης κατά την κλινική εξέταση ή η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης διόρθωσης της κίρσοκήλης. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν περιελάμβαναν: ηλικία του άνδρα και της συντρόφου, τύπος και διάρκεια της υπογονιμότητας, μέγεθος των όρχεων, χαρακτηριστικά της κίρσοκήλης (εντόπιση, βαθμός, πλευρά διενέργειας επέμβασης), FSH, LH, προλακτίνη και τεστοστερόνη ορού, παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος και Ολικό Λειτουργικό Κλάσμα (ΟΛΚ), FNA όρχεων καθώς και η τελική αιτιολογική κατάταξη.

Αποτελέσματα: Συνολικά 429 άνδρες (46%) πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη. Η κίρσοκήλη τέθηκε ως μοναδική διάγνωση σε 272 άνδρες (64%), ενώ ιδιοπαθής μη αποφρακτική αζωοσπερμία (ΙΝΟΑ) καταγράφηκε σε 40 άνδρες (9%) (Πίνακας), συνυπάρχουσα λοίμωξη των επικουρικών γεννητικών αδένων σε 77 άνδρες (18%), κρυφορχία σε 16 (4%), απόφραξη των εκφορητικών οδών του σπέρματος σε 7 (2%) και λοιπά αίτια υπογονιμότητας σε 17 (3%).

Παράμετρος	Κίρσοκήλη μόνη	ΙΝΟΑ με κίρσοκήλη	τιμή p
Μέσο μέγεθος όρχεων (mL)	23,5 (5,0)	13,5 (8,0)	< 0,001
Όγκος σπέρματος (mL)	3,7 (2,0)	3,0 (1,5)	ΜΣ
Σπερματοζώαρια			
αριθμός (10 ⁶ /mL)	23,0 (30,5)	0,6 (1,6)	< 0,001
κινητικότητα (%)	30,0 (39,0)	0,0 (5,0)	< 0,001
μορφολογία (%)	25,0 (31,0)	0,0 (10,0)	< 0,001
ΟΛΚ	6,5 (28,0)	0,0 (0,0)	< 0,001
FSH (mIU/mL)	6,5 (5,5)	16,2 (19,0)	< 0,001
LH (mIU/mL)	5,6 (4,3)	8,1 (8,2)	0,001
Προλακτίνη (ng/mL)	6,0 (5,2)	10,7 (11,2)	0,007
Τεστοστερόνη (ng/dL)	537 (250)	366 (353)	ΜΣ

Μόλις το 1,3% των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη παρουσίαζε αζωοσπερμία. Οι άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη εμφάνιζαν στην FNA όρχεων ελαφρές βλάβες (π.χ. υποσπερματογένεση), ενώ οι άνδρες με ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη εμφάνιζαν βαριές βλάβες (π.χ. Sertoli Cell-Only Syndrome - SCOS). Στο σύνολο των ανδρών με κίρσοκήλη που υποβλήθηκαν σε επέμβαση μόνο η προωθητική κινητικότητα ($p = 0,04$) και το ΟΛΚ ($p = 0,01$) παρουσίασαν οριακή αύξηση. Όταν όμως αναλύθηκαν οι υποομάδες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη ή ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή σε καμία από τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος μετά την επέμβαση ($p = \text{ΜΣ}$).

Συμπέρασμα: Αν και η κίρσοκήλη αποτελεί εξαιρετικά συχνό εύρημα μεταξύ των υπογόνιμων ανδρών, η αιτιολογική της σχέση με την υπογονιμότητα είναι δύσκολο να καταδειχθεί. Καθώς η συμβολή της επέμβασης διόρθωσης της κίρσοκήλης στην αποκατάσταση της γονιμότητας έχει τεθεί σε αμφισβήτηση, αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε προσεκτικά επιλεγμένα ομάδα υπογόνιμων ανδρών αφού αποκλεισθεί η συνύπαρξη άλλου αιτίου υπογονιμότητας.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΣΕ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΝΔΡΕΣ

Ε. Σπυρόπουλος, Σ. Μαυρίκος, Ε. Χατζηγιλής, Μ. Μπουρούνης

Ουρολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Σκοπός: Η συσχέτιση μεταξύ επιπέδων PSA και μεταβολικών παραμέτρων ορού με την παρουσία κλινικής κίρσοκλής, σε νέους ενήλικες άνδρες.

Ασθενείς και Μέθοδοι: 52 ενήλικοι άνδρες <40 ετών, ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες: I: (21 άτομα) με κλινική κίρσοκλή - II: (31 άτομα) χωρίς σημεία κίρσοκλής. Όλοι υποβλήθηκαν σε προσδιορισμό των επιπέδων PSA, ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL, VLDL, ολικών λιπιδίων, γλυκόζης ορού καθώς και εκτίμηση του αθηρωματικού δείκτη. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την δοκιμασία Student's t-test (στατιστικό λογισμικό SPSS-11® - $p < 0.05$).

Αποτελέσματα: Με εξαίρεση τα επίπεδα γλυκόζης ορού που ήταν κατά μέσο όρο χαμηλότερα (στατιστικά μη σημαντικά $p=0,49$) στους άνδρες με κίρσοκλή, όλες οι υπόλοιπες παράμετροι που μελετήθηκαν, βρέθηκαν να έχουν υψηλότερες μέσες τιμές στους άνδρες με κίρσοκλή, που δεν διέφεραν όμως σημαντικά σε σχέση με τις αντίστοιχες των ατόμων χωρίς κίρσοκλή όπως: PSA ($p=0,36$) - CHOL ($p=0,26$) - LDL ($p=0,19$) - HDL ($p=0,46$) - VLDL ($p=0,57$) - ολικά λιπίδια ($p=0,63$) - αθηρωματικός δείκτης ($p=0,83$).

Συμπεράσματα: Δεδομένου ότι δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των επιπέδων λιπιδίων ορού, παρά την αυξητική τάση στους άνδρες με κίρσοκλή, καθώς και των επιπέδων γλυκόζης ορού, δεν φαίνεται η εμφάνιση κίρσοκλής να συσχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με τις μεταβολικές αυτές παραμέτρους.

ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΕ ΝΕΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΝΔΡΕΣ

Ε. Σπυρόπουλος, Α. Δελλής, Δ. Μπορούσας, Σ. Αθανασιάδης
Ουρολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

Σκοπός: Η συσχέτιση μεταξύ σωματομετρικών παραμέτρων, μεγέθους γεννητικών οργάνων και κλινικής κίρσοκλής, σε νέους ενήλικες άνδρες.

Ασθενείς και Μέθοδοι: 52 ενήλικοι άνδρες <40 ετών, ταξινομήθηκαν σε αυτούς με κλινική κίρσοκλή ($n=21$) και αυτούς χωρίς σημεία κίρσοκλής ($n=31$). Όλοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική εκτίμηση του μεγέθους του προστάτη και των ορχεων, σε μετρήσεις των διαστάσεων του πέους, του ύψους, του βάρους, του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και του μήκους του δείκτη δακτύλου. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την δοκιμασία Student's t-test (στατιστικό λογισμικό SPSS-11® - $p<0.05$).

Αποτελέσματα: Το ύψος, το βάρος και το BMI των ανδρών με κίρσοκλή ήταν σημαντικά μεγαλύτερα σε σχέση με τα άτομα χωρίς κίρσοκλή ($p=0.025$, $p=0.0086$, $p=0,0002$ αντίστοιχα). Το μέγεθος του προστάτη αδένος, του δεξιού ορχεως, ο όγκος σώματος και το ολικό μήκος του πέους καθώς και το μήκος του δείκτη δακτύλου υπερείχαν, όχι όμως σημαντικά, στα άτομα με κίρσοκλή, σε αντίθεση με τον όγκο του αριστερού ορχεως που ήταν μικρότερος ($p=0.55$), στους άνδρες με κίρσοκλή.

Συμπεράσματα: Σε άνδρες με κίρσοκλή, το ύψος, το βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος, εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερες διαστάσεις σε σχέση με τα αντίστοιχα ανδρών χωρίς κίρσοκλή. Ως εκ τούτου, προκύπτει ως πιθανή η υπόθεση αιτιοπαθογενετικής συσχέτισης τους με την εμφάνιση της κατάστασης αυτής.

Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Γκέκας Α.¹, Κωνσταντινίδης Χ.², Καρτσακλής Π.¹, Παλαιοδήμος Η.¹, Ανδρεαδάκης Σ.³, Μπαλτογιάννης Δ.⁴, Σοφικίτης Ν.⁴

¹Γ. Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Ουρολογική Κλινική, Ανδρολογικό Τμήμα

²Εθνικό Ίδρυμα Αποκατάστασης Αναπήρων

³ΙΚΑ Κιλκίς, Ουρολογικό Ιατρείο

⁴Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ουρολογική Κλινική

Σκοπός: : Ως στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) ορίζεται η ανικανότητα της επίτευξης ή/και της διατήρησης ικανοποιητικής σύσης για σεξουαλική επαφή. Το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) προσδιορίζεται από την ύπαρξη τριών τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια 1) περίμετρος μέσης στο ύψος του ομφαλού > 102 εκ., 2) σάκχαρο νήστεως > 110 mg/dL, συστολική αρτηριακή πίεση > 130 mmHg και διαστολική > 85 mmHg, 4) τριγλυκερίδια ορού > 150 mg/dL, 5) HDL χοληστερόλη < 40 mg/dL. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της επίπτωσης του ΜΣ στους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ.

Υλικό και μέθοδος: Έγινε αναδρομική μελέτη των ιατρικών φακέλων των ασθενών με ΣΔ των τελευταίων δυο χρόνων (Απρίλιος 2004 – Απρίλιος 2006). Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών για την μελέτη ήταν τα ακόλουθα 1) ύπαρξη οργανικής Σ.Δ όπως αυτή διαγνώσθηκε και διερευνήθηκε με Triplex πεικών αγγείων μετά από ένεση αγγειοδραστικών ουσιών και αξιολογήθηκε με το IIEF-5 ερωτηματολόγιο 2) παχυσαρκία (ΔΜΣ≥30 kg/m²) και 3) απουσία ιστορικού πυελικού τραύματος ή επέμβασης στη περιοχή. 74 ασθενείς πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν 55,2 έτη (42-67 ετών). Στα ιστορικά των ασθενών υπήρχαν εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης.

Αποτελέσματα: Μεταβολικό Σύνδρομο διαγνώσθηκε σε 68 από τους 74 ασθενείς της μελέτης (91,9%). Η περίμετρος μέσης στο ύψος του ομφαλού ήταν μεγαλύτερη από 102 εκ. σε όλους τους ασθενείς. Τιμές σακχάρου μεγαλύτερες από 110 mg/dL σημειώθηκαν σε 66 ασθενείς (89,2%). Υπέρταση παρατηρήθηκε σε 64 ασθενείς (86,5%). Υπερτριγλυκεριδαιμία (TG ≥150 mg/dL) σε 60 ασθενείς (81,1%) και η HDL χοληστερόλη ήταν κάτω από 40mg/dL σε 64 ασθενείς (86,5%).

Συμπεράσματα: Η επίπτωση του ΜΣ στους παχύσαρκους ασθενείς με οργανική ΣΔ είναι πολύ μεγάλη. Άλλωστε οι συνιστώσες του Μεταβολικού Συνδρόμου είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την Στυτική Δυσλειτουργία.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΩΡΗΣ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗΣ

Γκέκας Α.¹, Ανδρεαδάκης Σ.³, Κωνσταντινίδης Χ.², Καρτσακλής Π.¹, Παλαιοδήμος Η.¹, Μπαλτογιάννης Δ.⁴, Σοφικίτης Ν.⁴

¹Γ. Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Ουρολογική Κλινική, Ανδρολογικό Τμήμα

²Εθνικό Ίδρυμα Αποκατάστασης Αναπήρων

³ΙΚΑ Κιλκίς, Ουρολογικό Ιατρείο

⁴Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ουρολογική Κλινική

Εισαγωγή: Η πρόωρη εκσπερμάτιση αποτελεί την πιο κοινή σεξουαλική δυσλειτουργία στον άνδρα, με μία επίπτωση που φτάνει ακόμα και το 40% σε κάποιες σειρές. Για τη φαρμακευτική θεραπεία αυτής της συνηθούς κατάστασης, έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα οι αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, οι οποίοι έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, σχετικά περισσότερες και σημαντικές παρενέργειες και υψηλό βαθμό υποτροπής, ενώ οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 όπως η Σιλденаφίλη δείχνουν βιβλιογραφικά να έχουν καλή αποτελεσματικότητα και ήπιες παρενέργειες.

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα της Σιλденаφίλης όσον αφορά: 1) την αύξηση του χρόνου ως την εκσπερμάτιση και 2) την αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση της σεξουαλικής ικανοποίησης, με την επίτευξη καλύτερου ελέγχου της εκσπερμάτισης και με τη μείωση του χρόνου για ικανότητα ανάκτησης της στύσης μετά την εκσπερμάτιση, σε άνδρες με πρωτοπαθή Π.Ε. Το σκοπικό ήταν να αξιολογήσουμε τη Σιλденаφίλη σαν μια εναλλακτική φαρμακευτική θεραπεία για την Π.Ε. σε σχέση με τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ούτως ώστε να αποφευχθούν οι παρενέργειες των τελευταίων.

Υλικό και μέθοδος: 24 άνδρες με διαγνωσμένη Π.Ε. μπήκαν στη μελέτη μας, με μέση ηλικία τα 34 έτη (22-54). Όλοι είχαν από την αρχή της σεξουαλικής τους ζωής Π.Ε. με ενδοκολπική διάρκεια έως την εκσπερμάτιση (intra vaginal ejaculatory latency time (IELT)) < 1 λεπτού , αρνητικό για λοίμωξη Stamey-Mears test και δεν παρουσίαζαν στυτική δυσλειτουργία. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας έγινε με τη μέτρηση του IELT και με την ανταπόκριση βάσει των απαντήσεων στο ερωτηματολόγιο για την Π.Ε. (Index of Premature Ejaculation (IPE)). Η αξιολόγηση του IELT έγινε με τη χρονομέτρηση ως την εκσπερμάτιση με ρολόι από τον πάσχοντα. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 8 εβδομάδες με τη σύσταση να έχουν σεξουαλική επαφή τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα. Η δόση της Σιλденаφίλης ήταν 50 mg λαμβανόμενη περίπου 1 ώρα πριν από την επαφή.

Αποτελέσματα: Ο IELT ήταν 0,75 +/- 0,24 min. πριν τη θεραπεία, ενώ ήταν 3,63 +/- 0.55 min. μετά τη θεραπεία. Όσον αφορά τη σεξουαλική ικανοποίηση, οι ασθενείς ανέφεραν βελτιωμένη βαθμολογία συνολικής σεξουαλικής ικανοποίησης (3.1 +/- 0.2 vs. 2.4 +/- 0.2) στο ερωτηματολόγιο για την Π.Ε., αυξημένη ικανότητα ελέγχου της εκσπερμάτισης (2.1 +/- 0.3 vs. 1.2 +/- 0.2), καθώς επίσης και μειωμένο χρόνο ικανότητας ανάκτησης της στύσης μετά από την εκσπερμάτιση (3.2 +/- 0.7 vs. 9.7 +/- 2.8 min). Οι παρενέργειες ήταν οι συνηθέστερες που αναφέρονται για τη Σιλденаφίλη, αλλά δεν ανάγκασαν κανέναν ασθενή να εγκαταλείψει τη μελέτη.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τη μελέτη μας η χορήγηση Σιλденаφίλης είναι χρήσιμη στους ασθενείς με Π.Ε. Η Σιλденаφίλη παρατείνει τον IELT, αυξάνει την ικανότητα ελέγχου της εκσπερμάτισης και βελτιώνει την βαθμολογία της συνολικής σεξουαλικής ικανοποίησης. Τέλος, σημαντικό είναι το ότι μειώνει το μεσοδιάστημα ανάκτησης της στύσης μετά από την εκσπερμάτιση.

ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΣΚΛΗΡΟΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΒΑΛΑΝΙΤΙΔΑΣ

Γκέκας Α.¹, Καρτσακλής Π.¹, Κωνσταντινίδης Χ.², Παλαιοδήμος Η.¹, Ανδρεαδάκης Σ.³, Μπαλτογιάννης Δ.⁴, Σοφικίτης Ν.⁴

¹Γ. Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Ουρολογική Κλινική, Ανδρολογικό Τμήμα

²Εθνικό Ίδρυμα Αποκατάστασης Αναπήρων

³ΙΚΑ Κιλκίς, Ουρολογικό Ιατρείο

⁴Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ουρολογική Κλινική

Εισαγωγή: Η σκληροατροφική βαλανίτιδα (ΒΧΟ: Balanitis xerotica obliterans) είναι μια χρόνια πάθηση, αγνώστου αιτιολογίας η οποία προσβάλλει τη βάλανο, την ακροποσθία, αλλά και την ουρήθρα. Σκοπός μας είναι να παρουσιάσουμε ένα περιστατικό επανορθωτικής χειρουργικής του πέους σε ασθενή με ΒΧΟ.

Υλικό και Μέθοδος: Άνδρας ηλικίας 48 ετών προσέρχεται στο ιατρείο μας πάσχων από (ΒΧΟ). Η διάγνωση είχε τεθεί έξι χρόνια πριν, όταν ο ασθενής μας είχε υποβληθεί σε περιτομή. Στον ένα, τρία και πέντε χρόνια μετά την επέμβαση περιτομής ο ασθενής μας υποβλήθηκε σε συμπληρωματική αφαίρεση σκληρωτικού δέρματος. Η φυσική εξέταση αποκάλυψε ένα "θαμμένο" πέος, με σκληροατροφικές βλάβες στη βάλανο αλλά και στο δέρμα του. Κατά την επέμβαση προχωρήσαμε σε εξαίρεση του σκληρωτικού δέρματος, παρασκευή του δαρτού και αποκάλυψη του σώματος του πέους. Στη συνέχεια έγινε λήψη δερματικού μοσχεύματος μερικού πάχους από τον βραχίονα του ασθενούς το οποίο και συρράφηκε κυκλοτερώς.

Αποτελέσματα: Δεν παρατηρήθηκε καμία περιεγχειρητική ή μετεγχειρητική επιπλοκή. Δεν παρατηρήθηκε φλεγμονή ή νέκρωση του μοσχεύματος. Παρατηρήθηκαν ρικνώσεις του δέρματος, αλλά το αισθητικό αποτέλεσμα ήταν ικανοποιητικό.

Συμπεράσματα: Μετά από αποτυχημένη φαρμακευτική αγωγή με στεροειδή, η περιτομή αποτελεί την θεραπεία εκλογής στην ΒΧΟ. Σε περιπτώσεις με εκτεταμένες βλάβες, η χρήση δερματικών μοσχευμάτων, όχι από την γεννητική χώρα, είναι αναγκαία.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΤΩΝ ΠΟΡΩΝ ΤΟΥ MÜLLER ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Χ. Τσαμέτης, Π.Κ. Ηλιάδου, Π. Πολυχρόνου, Θ. Μίκος, Σ. Γέρου, Β. Παυλίδου, Δ.Γ. Γουλής, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Σκοπός: Η ανασταλτική ορμόνη των πόρων του Müller (AMH) συντίθεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τα κύτταρα Sertoli. Η έκκρισή της γίνεται τόσο προς τον αυλό του σπερματικού σωληναρίου, όσο και προς τη συστηματική κυκλοφορία. Μελέτες έδειξαν ελαττωμένα επίπεδα της AMH στο σπερματικό υγρό υπογόνιμων ανδρών με αζωοσπερμία ή ολιγο-τετατο-ασθενοσπερμία (ΟΤΑ). Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η εκτίμηση των επιπέδων της AMH στον ορό υπογόνιμων ανδρών και η συσχέτισή τους με κλινικές και ορμονικές παραμέτρους.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 35 υπογόνιμοι άνδρες (μέση ηλικία \pm SD: $32,7 \pm 5,7$ ετών - Ομάδα Α) με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή βαρεία ΟΤΑ και 21 υγιείς άνδρες ως μάρτυρες ($32,6 \pm 5,7$ ετών - Ομάδα Β). Η ομάδα Α περιελάμβανε 25 άνδρες με ιδιοπαθή μη αποφρακτική αζωοσπερμία (ΙΝΟΑ - Ομάδα Α1) και 10 άνδρες με γνωστά αίτια υπογονιμότητας (Ομάδα Α2). Σε όλους τους ασθενείς έγινε πλήρης κλινική εξέταση, διενεργήθηκαν τουλάχιστον δύο σπερμοδιαγράμματα και μετρήθηκαν τα βασικά επίπεδα FSH, LH, προλακτίνης, ολικής τεστοστερόνης (Τ), ανασταλτίνης β (Inh-β) και AMH.

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα της AMH διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων Α και Β ($6,5 \pm 4,0$ έναντι $11,8 \pm 4,0$ ng/ml, $p < 0,01$), Α1 και Β ($6,9 \pm 3,9$ έναντι $11,8 \pm 4,0$ ng/ml, $p < 0,05$) και Α2 και Β ($5,5 \pm 4,0$ έναντι $11,8 \pm 4,0$ ng/ml, $p < 0,05$), όχι όμως μεταξύ των Α1 και Α2 ($6,9 \pm 3,9$ έναντι $5,5 \pm 4,0$ ng/ml, $p = 0,35$). Επίσης, διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ AMH και μεγέθους των όρχεων ($r = 0,456$, $p < 0,05$), καθώς και μεταξύ AMH και Inh-β ($r = 0,528$, $p < 0,05$). Αντίθετα, υπήρξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ AMH και FSH ($r = -0,378$, $p < 0,05$), καθώς και μεταξύ AMH και LH ($r = -0,451$, $p < 0,05$).

Συμπεράσματα: Τα βασικά επίπεδα της AMH ορού μπορούν να ενταχθούν ως χρήσιμη παράμετρος στη διαγνωστική προσέγγιση της ανδρικής υπογονιμότητας καθώς τα ελαττωμένα επίπεδα της ορμόνης φαίνεται ότι αντι-κατοπτρίζουν δυσλειτουργία των κυττάρων Sertoli.

Η ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗ-β ΕΙΝΑΙ ΑΝΩΤΕΡΗ ΤΗΣ FSH ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΝΕΥΡΕΣΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΜΕ ΛΕΠΤΗ ΒΕΛΟΝΗ ΣΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

Π. Πολυχρόνου, Θ. Μίκος, Δ.Γ. Γουλής, Γ. Γκριμπίζης, Α. Παπανικολάου, Σ. Γέρου, Δ.Χ. Γουλής, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Σκοπός: Η ανασταλτίνη-β (Inh-β) παράγεται στα κύτταρα Sertoli και ελέγχει με αρνητικό παλίνδρομο μηχανισμό την έκκριση της FSH. Ο ρόλος της Inh-β στη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας δεν έχει πλήρως διεκρινισθεί. Σκοπός της εργασίας ήταν η εκτίμηση της σημασίας των βασικών και των μετά διεγερση επιπέδων της Inh-β σε υπογόνιμους άνδρες τόσο ως δείκτης της λειτουργίας των κυττάρων Sertoli, όσο και ως προγνωστικό παράγοντα ανεύρεσης σπερματοζωαρίων κατά τη βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA) σε υπογόνιμους άνδρες.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Σε 67 υπογόνιμους άνδρες διενεργήθηκε βασικός ορμονικός έλεγχος και δυναμική δοκιμασία Sertoli (EFSERT test: προσδιορισμός επιπέδων Inh-β πριν και μετά 24 και 48 ώρες από τη χορήγηση 300 IU rhFSH ενδομυϊκά). Σε 54 από τους υπογόνιμους άνδρες διενεργήθηκε επίσης και FNA όρχεων. Οι τελικές κλινικές διαγνώσεις των υπογόνιμων ανδρών ήταν: ιδιοπαθής μη αποφρακτική αζωοσπερμία (INOA - n=31, από τους οποίους 5 με πρόωρη έκπτωση των ανδρογόνων - LOH), κισσοκήλη (n=14), κρυψορχία (n=10) και άλλα αίτια (n=12). Ως ομάδα μαρτύρων χρησιμοποιήθηκαν 29 υγιείς άνδρες.

Αποτελέσματα: Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υπογόνιμων ανδρών και των μαρτύρων όσον αφορά τα βασικά ($55,8 \pm 51,2$ vs. $115,7 \pm 54,0$ pg/ml, αντίστοιχα, $p < 0,001$) αλλά όχι τα διεγερμένα επίπεδα Inh-β ($64,6 \pm 71,8$ vs. $69,7 \pm 23,6$ pg/ml, $p = NS$ στις 24 ώρες και $63,3 \pm 79,2$ vs. $87,9 \pm 25,1$ pg/ml, $p = NS$ στις 48 ώρες). Οι ασθενείς με INOA ή με κρυψορχία είχαν τη σοβαρότερη βλάβη στα κύτταρα Sertoli σύμφωνα με τα βασικά επίπεδα της Inh-β, με τους ασθενείς με κισσοκήλη να ακολουθούν. Βρέθηκε σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των βασικών επιπέδων Inh-β και των αποτελεσμάτων της FNA ($r = -0,475$, $p < 0,01$) με τα χαμηλότερα επίπεδα Inh-β να αντιστοιχούν σε βαρύτερες κυτταρολογικές διαγνώσεις (απλασία σπερματικού επιθηλίου – SCOS και αναστολή της σπερματογένεσης). Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic), που εφαρμόστηκε ως προς την εντόπιση σπερματοζωαρίων στην FNA ήταν 0,663 για την FSH και 0,725 για την Inh-β, με τον ουδό Inh-β 54 pg/ml να εμφανίζει ευαισθησία 59% και ειδικότητα 86%. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στις μεταβλητές ηλικία, μέγεθος όρχεων, FSH, T και βασική τιμή Inh-β βρέθηκε ότι μόνο η Inh-β συνεισφέρει σημαντικά στην πρόβλεψη του αποτελέσματος της FNA ($p < 0,001$).

Συμπεράσματα: Τα βασικά επίπεδα ορού της Inh-β φαίνεται να αποτελούν ανώτερη της FSH διαγνωστική παράμετρο της ανδρικής υπογονιμότητας, καθώς αντανακλούν τις εφεδρείες των κυττάρων Sertoli και εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με την κυτταρολογική εικόνα. Από την άλλη μεριά, η εκτίμηση των εφεδρειών των κυττάρων Sertoli όπως εκτιμώνται από το EFSERT δεν φαίνεται να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα.

Η ΕΝΔΕΚΑΝΟΪΚΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΑΝΙΧΝΕΥΕΤΑΙ ΣΤΟ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΪΔΡΟΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΟΡΟΥ

Γ Μητιός, Ε Κούκου, Ν Καπόλλα, Μ Μπουρούνης, Ε Σπυρόπουλος, Σ Νικοπούλου, ΔΑ Αδαμόπουλος
Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο "Ελενα Βενιζέλου", Αθήνα

Η Ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη (ET) χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ταμοξιφαίνη στη θεραπεία της ιδιοπαθούς ολιγοζωοσπερμίας με πολύ καλά αποτελέσματα. Η ευεργετική αυτή δράση θεωρείται ότι οφείλεται, μεταξύ άλλων, σε βελτίωση του επιδιδυμικού περιβάλλοντος και της ποιότητας των σπερματοζωαρίων μέσω της σχετιζόμενης με την ET αύξηση της διΐδροτεστοστερόνης, αλλά πιθανώς και με τοπική δράση των παραγόντων αυτών.

Σχεδιασμός: Τα επίπεδα ET, ολικής τεστοστερόνης (T), διΐδροτεστοστερόνης (ΔHT), οιστραδιόλης, (E₂), SHBG, FSH, LH, και PRL μετρήθηκαν στο πλάσμα αίματος και στο σπερματικό πλάσμα πριν και μετά τη χορήγηση ET (40mg, τρεις φορές ημερησίως για μια εβδομάδα) σε 18 φυσιολογικούς εθελοντές. Τα επίπεδα των στεροειδικών ορμονών μετρήθηκαν επίσης σε εκχύλισμα ορχικού ιστού 5 ατόμων τα οποία είχαν επίσης λάβει ET για μια εβδομάδα πριν τη λήψη της βιοψίας.

Μέθοδοι: Οι μετρήσεις των: T, ΔHT, E₂, SHBG, FSH, LH και PRL έγιναν με μέθοδο AutoDelfia, ενώ της ET με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Οι μετρήσεις στο σπερματικό πλάσμα και τον ορχικό ιστό έγιναν μετά από εκχύλιση.

Αποτελέσματα: Μετά τη λήψη της ET παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της διΐδροτεστοστερόνης πλάσματος (προ: 0.46±0.20, υπό: 1.14±0.74ng/mL, p<0.001), ενώ τα επίπεδα των FSH (προ: 6.0±0.7, υπό 5.1±2.5 U/mL), LH (προ: 5.0±2.0, υπό 4.0±2.0 U/mL), PRL (προ: 5.1±3.7, υπό 4.0±2.0 U/mL), SHBG (προ: 30.0±13.8, υπό: 26.0±12.2 nmol/L), T (προ: 4.88±1.63, υπό: 4.24±1.69 ng/mL) και E₂ (προ: 27.6±8.0, υπό: 26.9±5.4 pg/mL) δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά.

Στο σπερματικό πλάσμα η ET ήταν ανιχνεύσιμη σε 6 από τα 12 δείγματα στα οποία μετρήθηκε (11.8±8.0 ng/mL) και μάλιστα σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα του πλάσματος αίματος (12.7±7.6 ng/mL). Στο ίδιο υγρό δεν βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα της E₂ και της T μετά τη χορήγηση της ET (E₂: 73.4±19.3 vs 70.2±24.3, T: 0.6±0.1 vs 0.7±0.2). Δυστυχώς τα επίπεδα της ΔHT στο υγρό αυτό δεν μετρήθηκαν. Τα επίπεδα E₂ και T στο εκχύλισμα του ορχικού ιστού βρέθηκαν υψηλά, (E₂: 92.5±54.3 pg/mL, T: 48.8±16.3 ng/mL διαλύματος εκχύλισης), ενώ η ET ήταν μη ανιχνεύσιμη. Σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων E₂ και T περιφερικού και σπερματικού πλάσματος βρέθηκε τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση της ET (προ: p<0.01, 0.02, υπό: 0.04, 0.02 αντίστοιχα). Επιπλέον ισχυρή συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ E₂ και ΔHT στο περιφερικό (p<0.2, 0.01 αντίστοιχα) και σπερματικό πλάσμα (p<0.001, 0.001 αντίστοιχα) πριν και μετά τη χορήγηση της ET.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση ET αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της ΔHT και πιθανότητα κατ' αυτό τον τρόπο βελτιώνει την επιδιδυμική λειτουργία καθώς και την έκκριση των επικουρικών αδένων. Επιπλέον το γεγονός ότι η ET βρέθηκε μετρήσιμη σε ικανό αριθμό δειγμάτων του σπερματικού πλάσματος και μάλιστα σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα του περιφερικού αίματος αποτελεί ένδειξη σαφούς παρουσίας του λιπόφιλου αυτού παράγοντα στα σχετικά με το σπέρμα λειτουργικά διαμερίσματα του γεννητικού συστήματος. Τα ευρήματα αυτά συνεισφέρουν στην κατανόηση της ευεργετικής δράσης της ET στη δυναμική της σπερματογένεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή ολιγοζωοσπερμία.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ FNA ΟΡΧΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΩΝ ΑΝΔΡΩΝ ΜΕ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ Η ΒΑΡΕΙΑ ΟΛΙΓΟ-ΤΕΡΑΤΟ-ΑΣΘΕΝΟΣΠΕΡΜΙΑ

Θ. Μίκος, Π. Πολυχρόνου, Γ. Γκριμπίζης, Δ.Χ. Γουλής, Α. Παπανικολάου, Ε. Αθανασίου, Π. Σεβαστιάδου, Δ.Γ. Γουλής, Β.Κ. Ταρλατζής, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Σκοπός: Η περιγραφή της εμπειρίας από τη διερεύνηση υπογόνιμων ανδρών με αζωοσπερμία ή βαρεία ολιγο-τερατο-ασθενοσπερμία (ΟΤΑ) με τη χρήση της αναρροφητικής βιοψίας των όρχεων με λεπτή βελόνη (FNA).

Ασθενείς και Μέθοδοι: Από τους 1087 υπογόνιμους άνδρες που μελετήθηκαν στο Εξωτερικό Ιατρείο της Μονάδας Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής από το 1999 έως το 2005 εντοπίστηκαν 78 (7,9%) με αζωοσπερμία και 27 (2,7%) με βαρεία ΟΤΑ. Οι 99 (94,2%) από αυτούς τους άνδρες υποβλήθηκαν σε FNA όρχεων. Τέλος, 15 άνδρες υποβλήθηκαν επιπρόσθετα σε ανοικτή βιοψία των όρχεων σε μεταγενέστερη αντιμετώπιση με μικρογονιμοποίηση [TESE (Testicular Sperm Extraction) – ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection)].

Αποτελέσματα: Η αιτιολογική κατάταξη των υπογόνιμων ανδρών ήταν: Ιδιοπαθής μη αποφρακτική αζωοσπερμία (INOA) με ή χωρίς υπογοναδισμό (n=51, 52%), κρυψορχία (n=14, 14%), συγγενής αγενεσία των εκφορητικών οδών του σπέρματος (n=8, 8%), αποφρακτική αζωοσπερμία (n=7, 7%), κισσοκήλη (n=13, 13%), σύνδρομο Klinefelter (n=2, 2%) και άλλα αίτια (n=4, 4%). Οι κυτταρολογικές διαγνώσεις ήταν: φυσιολογική σπερματογένεση (n=18, 19%), ήπια υποσπερματογένεση (n=16, 17%), βαρεία υποσπερματογένεση (n=24, 24%), ατελής διακοπή της σπερματογένεσης (n=2, 2%), πλήρης διακοπή της σπερματογένεσης (n=14, 14%), πλήρες σύνδρομο κυττάρων Sertoli (Sertoli Cell-Only Syndrome - SCOS) (n=22, 22%) και μη ικανοποιητικό δείγμα (n=3, 2%). Οι κυτταρολογικές διαγνώσεις ειδικότερα στην υποομάδα των 51 ανδρών με INOA ήταν: φυσιολογική σπερματογένεση (n=1, 2%), ήπια υποσπερματογένεση (n=7, 14%), βαρεία υποσπερματογένεση (n=18, 35%), ατελής διακοπή της σπερματογένεσης (n=2, 4%), πλήρης διακοπή της σπερματογένεσης (n=9, 18%), πλήρες SCOS (n=13, 25%) και μη ικανοποιητικό δείγμα (n=1, 2%). Στην υποομάδα των 15 ανδρών που υποβλήθηκαν σε TESE, η θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value – PPV) της διαγνωστικής FNA ως προς την ανεύρεση σπερματοζωαρίων ήταν 86%, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value – NPV) ήταν 75%.

Συμπέρασμα: Η FNA όρχεων αποτελεί σημαντικό βοήθημα στη διαγνωστική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα. Στο 51% των υπογόνιμων ανδρών με INOA ανευρίσκονται σπερματοζωάρια στην FNA όρχεων. Τα σπερματοζωάρια αυτά είναι δυνατόν στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ICSI. Η FNA όρχεων εμφανίζει 86% PPV και 75% NPV στην πρόβλεψη της ανεύρεσης σπερματοζωαρίων κατά την θεραπευτική αντιμετώπιση με TESE - ICSI, υποδεικνύοντας τις ενδεχόμενες περιπτώσεις της εναλλακτικής χρήσης σπέρματος δότη.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΧΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΙΟΨΙΑ ΟΡΧΕΩΣ ΣΕ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΙΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ.

Δ. Μπαλτογιάννης, Κ. Καρακίτος, Ι. Τσιριόπουλος, Π. Τζούμης, Κ. Λουτσάρης, Ν. Γιωτίτσας, Ν. Σοφικίτης
Ουρολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκοπός: Ο ρόλος της μέτρησης της τελομεράσης του ορχικού ιστού (TTA – Testicular Tissue Telomerase Assay) στην πρόβλεψη παρουσίας σπερματοζωαρίων μετά από βιοψία όρχεως πριν και μετά την απολίνωση των σπερματικών φλεβών αξιολογήθηκε.

Υλικό και μέθοδος: Θεραπευτική βιοψία όρχεων και TTA έγινε σε 82 αζωοσπερμικούς άνδρες με κίρσοκήλη. Σπερματοζωάρια μετά από βιοψία όρχεως βρέθηκαν σε 33 άνδρες. Μεταξύ των 49 ανδρών αρνητικών για σπερματοζωάρια μετά από βιοψία όρχεως, οι 22 υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών.

Αποτελέσματα: Η cut-off τιμή TTA των 39 TPGU είχε διαγνωστική ακρίβεια ίση με 90.2% για την πρόβλεψη της ανεύρεσης σπερματοζωαρίων μετά από βιοψία όρχεως πριν την απολίνωση των σπερματικών φλεβών. Εντός της ομάδας των ανδρών που ήταν αρνητικοί για σπερματοζωάρια μετά από βιοψία όρχεως μία cut-off τιμή της TTA ίση με 28 TPGU (πριν την απολίνωση των σπερματικών φλεβών) είχε 84.2% διαγνωστική ακρίβεια να αναγνωρίζει τους άνδρες που θα γίνονταν θετικοί για την ανεύρεση σπερματοζωαρίων μετεγχειρητικά.

Συμπεράσματα: Σπερματοζωάρια μετά από βιοψία όρχεως μπορούν να βρεθούν στο 40% των αζωοσπερμικών ανδρών με κίρσοκήλη. Πριν την απολίνωση των σπερματικών φλεβών, μία cut-off τιμή TTA ίση με 39 TPGU έχει 90.2% διαγνωστική ακρίβεια να υποδείξει τους άνδρες θετικούς/αρνητικούς για σπερματοζωάρια μετά από βιοψία όρχεως. Επιπλέον, πριν την απολίνωση των σπερματικών φλεβών, μία cut-off τιμή TTA ίση με 28 TPGU έχει 84.2% διαγνωστική ακρίβεια να αναγνωρίσει εκείνους τους άνδρες με κίρσοκήλη (που δεν έχουν σπερματοζωάρια στους όρχεις) και οι οποίοι θα γίνουν θετικοί/αρνητικοί για σπερματοζωάρια μετά την απολίνωση των έσω σπερματικών φλεβών.

CHROMOSOMAL ABNORMALITIES, FASL EXPRESSION, AND TELOMERASE ACTIVITY IN TESTICULAR SPECIMENS COLLECTED FROM MEN WITH TESTICULAR CALCIFICATIONS

Saito M.¹, Baltogiannis D.², Tsambalas S.², Giotitsas N.², Watanabe T.¹, Miyagawa I.¹, Sofikitis N.²

¹ *Tottori University, School of Medicine, Department of Urology, Yonago Japan.*

² *Ioannina University, School of Medicine, Department of Urology, Ioannina Greece.*

Introduction: Testicular calcifications represent a risk factor for the development of testicular cancer. We evaluated and compared the percentage of testicular germ cells (GCs) with chromosomal abnormalities, the profiles of FasL expression, and the quantitative telomerase activity (TA) in testicular specimens of three groups of infertile men.

Methods: Group A included infertile patients (n=28) with bilateral testicular calcifications diagnosed via ultrasonography. Group B included non-obstructed azoospermic men (n=83) without testicular calcifications. Group C included obstructed azoospermic men (n=12) without testicular calcifications. Testicular biopsy specimens from each man were processed for a) evaluation of chromosomal abnormalities in GCs (fluorescent in situ hybridization techniques and comparative genomic hybridization procedures were employed using probes against chromosomes 1, 3, 9, 17, 21, X, or Y), b) quantitative measurement of FasL expression in testicular tissue, and c) application of the telomere repeat amplification protocol to quantify the TA. A large number of GCs (n=90-400; either spermatocytes or spermatids) from each man was evaluated for chromosomal profiles. Analysis of variance followed by Duncan test (a probability P smaller than 0.05 was considered to be significant) were employed for statistical analysis.

Results: There were no significant differences in the FasL expression among groups A, B, and C. However, mean TA in testicular tissue was significantly larger in group A (92 TPG Units) than in group B (34 TPG Units) and group C (69 TPG Units). The mean percentage of GCs demonstrating aneuploidies in chromosomes 17, or 1, or X, or Y was significantly larger in group A (17.9, 16.1, 18.4, or 19.9, respectively) than in group B (3.6, 3.2, 6.1, or 8.2, respectively) and C (2.1, 1.8, 2.2, or 2.1, respectively). In contrast, there were no significant differences in the percentage of GCs with abnormalities in chromosomes 3, 9, or 21 among the groups. Three men of group A demonstrated testicular carcinoma in-situ at the time of testicular biopsy. These three men had the highest TA values (larger than 120 TPG Units) within group A at the time of biopsy. Among the latter three men, one man developed testicular invasive carcinoma within a three-year-period following the biopsy.

Conclusions: Infertile men with bilateral testicular calcifications have a significantly larger a) testicular TA and b) percentage of abnormalities in chromosomes 17, 1, X or Y in GCs compared with non-obstructed azoospermic men or obstructed azoospermic men. Further studies are necessary to investigate the roles of germ cell chromosomal abnormalities and the high testicular TA in men with testicular calcifications in the development of testicular carcinoma in-situ.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ HOXA-10 ΚΑΙ HOXA-11 ΚΑΙ Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗΣ ΚΡΥΨΟΡΧΙΑΣ

Παππάς Η., Τσουκανέλης Κ., Συλάκος Α., Τσαμπαλάς Σ., Γιωτίτσας Ν., Γραμμενιάτης Ε., Μπαλτογιάννης Δ., Γιαννάκης Δ., Σοφικίτης Ν.

Εργαστήριο Μοριακής Ουρολογίας και Γενετικής της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής

Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκοπός: Τα homeobox HOX γονίδια έχει προταθεί ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην μορφογένεση του προσθιο-οπίσθιου άξονα των θηλαστικών. Διαδραματίζουν όπως φαίνεται και κάποιο ρόλο κλειδί στην ανάπτυξη του ουρογεννητικού συστήματος. Ελλείμματα του μεταγραφικού παράγοντα Hoxa-10 σε ποντίκια οδηγεί σε μονόπλευρη ή ετερόπλευρη κρυφορχία. Επιπλέον, ο χαρακτηρισμός των HOXA-10/HOXA-11 trans-ετεροζυγωτών αποκάλυψε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο αυτών γονιδίων. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσουμε τον ρόλο των HOXA-10 και HOXA-11 γονιδίων στην ανάπτυξη αμφοτερόπλευρης κρυφορχίας στον άνθρωπο.

Υλικό και μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε εξαγωγή DNA από δείγματα αίματος 31 ανδρών με ιστορικό αμφοτερόπλευρης κρυφορχίας. Ακολούθησε ενίσχυση του DNA με τη χρήση Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (PCR). Στη συνέχεια έγινε ανίχνευση για τυχόν παρουσία μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών. Τα εξόνια 1 των γονιδίων HOXA-10 και HOXA-11 ενισχύθηκαν μέσω της PCR χρησιμοποιώντας 5 ζεύγη ολιγονουκλεοτιδικών εκκινήτων για κάθε εξόνιο. Ακολούθησε ανάλυση SSCP (single strand conformation polymorphism) και μετά από χρώση νιτρικού αργύρου εξετάστηκαν τα πηκτώματα για την ύπαρξη διαφορετικών ηλεκτροφορητικών προτύπων.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση του γενωμικού DNA δεν αποκάλυψε διαφορετικά ηλεκτροφορητικά πρότυπα στα ενισχυμένα τμήματα των γονιδίων των 31 ασθενών δείχνοντας την απουσία μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών.

Συμπεράσματα: Ελέγξαμε για γενετικές παραλλαγές των γονιδίων HOXA-10 και HOXA-11. Είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει τα δύο αυτά γονίδια σε καθαρό πληθυσμό ανδρών με αμφοτερόπλευρη κρυφορχία. Δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις ή πολυμορφισμοί σε κανένα από τα δείγματα. Φαίνεται λοιπόν πως γενετικές παραλλαγές των γονιδίων HOXA-10 και HOXA-11 δεν έχουν κάποιο αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη κρυφορχίας στον άνθρωπο.

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΙΚΡΟΕΛΛΕΙΨΩΝ ΣΤΟ Υ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ: ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΜΕΣΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ

Γιωτίσας Ν., Μαμουλάκης Χ., Γιαννάκης Δ., Μπαλτογιάννης Δ., Τσουνάπη Π., Παρδαλίδης Ν., Σοφικίτης Ν.
Ουρολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια θεωρία όσον αφορά τους ακριβείς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την κάθοδο των όρχεων καθώς και την παθογένεια υπογονιμότητας σε ασθενείς με κρυφορχία. Έχει προταθεί ότι κάποια γονίδια ρυθμίζουν την κάθοδο των όρχεων (πολυπαραγοντικό πρότυπο κληρονομησης, πιθανή εμπλοκή αυτοσωμικών γονιδίων ή γονιδίων του Υ χρωμοσώματος) και τη σπερματογένεση (μικροελλείψεις ευχρωματινικής περιοχής του μεγάλου βραχίονα του Υ χρωμοσώματος, Υq11). Παρόλα αυτά παραμένει ασαφές αν οι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη σπερματογένεση ελέγχουν και την κάθοδο των όρχεων, και αντίστροφα. Πρόσφατα, αναφέρθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης Υq11 μικροελλείψεων σε υπογόνιμους ασθενείς με ετερόπλευρη κρυφορχία οι οποίοι είχαν αναπτύξει αμφοτερόπλευρη ορχική βλάβη. Αυτό δείχνει ότι οι Υq11 μικροελλείψεις μπορεί να καθιστούν τον όρχη μη ικανό να ανταποκριθεί σε φυσιολογικό ερέθισμα/διέγερση ρύθμισης της καθόδου των όρχεων. Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκε η πιθανότητα ότι συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι του Υ χρωμοσώματος, οι οποίοι σχετίζονται με τη ρύθμιση της σπερματογένεσης (AZFa, AZFb και AZFc), να εμπλέκονται στην παραγωγή ουσιών που διεγείρουν ή ρυθμίζουν την κάθοδο των όρχεων.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 170 παιδιά με κρυφορχία. Έγινε εξαγωγή DNA από λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος χρησιμοποιώντας μια salting-out τεχνική και το DNA ενισχύθηκε με τη χρήση Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (STS-PCR). Τα ζεύγη των εκκινητών και των συνθηκών της αντίδρασης επιλέχθηκαν με βάση τους εργαστηριακούς κανόνες για τη μοριακή διάγνωση Υq11 μικροελλείψεων.

Αποτελέσματα: Από τα 170 παιδιά που εξετάστηκαν, συνολικά 219 όρχεις χαρακτηρίστηκαν κρυφορχικοί. Κάποια από τα παιδιά αυτά συμβουλευτήκαν να μην προχωρήσουν σε ορχεοπηξία γιατί οι όρχεις τους ήταν ανασπώμενοι. Σε 49 ασθενείς (98/219 όρχεις, 44,7%) παρατηρήθηκε αμφοτερόπλευρη κρυφορχία και σε 121 (55,3%) ετερόπλευρη με επικράτηση της δεξιάς πλευράς. Ακόμη βρέθηκε ανορχία/ολική ατροφία, ενδο-κοιλιακή θέση (στο ύψος του εσω βουβωνικού στομίου), βουβωνική/υπερ-οσχεϊκή θέση, ανασπώμενοι όρχεις και εκτοπία σε 12 (5,5%), 35 (16%), 125 (57,1%), 29 (13,2%), και σε 18 (8,2%) όρχεις, αντίστοιχα. Οικογενής εμφάνιση σημειώθηκε μόνο σε ποσοστό 5,3% και 3,5% μεταξύ πατεράδων και άρρενων αδελφών των ασθενών, αντίστοιχα. Τα προϊόντα της PCR του αναμενόμενου μεγέθους βρέθηκαν σε όλους τους ασθενείς (N=170) που ανιχνεύθηκαν. Καμία Υq11 μικροελλείψη δεν εντοπίστηκε.

Συμπεράσματα: Η απουσία Υq11 μικροελλείψεων σε όλους τους ασθενείς με πλήρες φάσμα φαινοτυπικών εκφράσεων κρυφορχίας παρέχει ισχυρές αποδείξεις ότι οι Υq11 μικροελλείψεις δεν έχουν άμεσο αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη κρυφορχίας.

ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΤΟΥ (ΤΑΑΑΑ)N ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΠΟΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ ΣΤΟΝ ΠΡΟΑΓΩΓΟ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ S.H.B.G. ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΟΡΧΙΚΗΣ ΚΑΘΟΔΟΥ (ΔΟΚ) : ΑΠΟΥΣΙΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ / ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΣΕ ΜΙΑ ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

Σ.Γρατσίας¹, Χ.Μαμουλάκης¹, Ι.Τσιριόπουλος¹, Κ.Λουτσάρης¹, Δ.Γιαννάκης¹, Α.Γκέκας², Ν.Σοφικίτης¹

¹Ουρολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

²Ουρολογική Κλινική Νοσοκομείου "Άγιος Ανδρέας" Πατρών.

Εισαγωγή: Ο ακριβής μηχανισμός ελέγχου της καθόδου των όρχεων παραμένει αμφιλεγόμενος. Το γονίδιο SHBG (17p12-13) κωδικοποιεί για μια ανδρογόνο-δεσμευτική πρωτεΐνη. Ο πιθανός ρόλος του γονιδίου SHBG στην κάθοδο των όρχεων δεν έχει εκτιμηθεί ποτέ, παρά τον αποδεδειγμένο ρόλο των ανδρογόνων στην βουβωνοσχική φάση της καθόδου. Πρόσφατα, μία πολυμορφική (ΤΑΑΑΑ)n επανάληψη μέσα στην Alu αλληλουχία στο 5' άκρο του προαγωγού του γονιδίου SHBG έδειξε ότι επηρεάζει τη μεταγραφική του λειτουργία. Η παρούσα μελέτη βασισμένη σε οικογενή δείγματα μελετά αν αυτός ο πολυμορφικός δείκτης επηρεάζει το φαινότυπο της διαταραχής της καθόδου των όρχεων.

Ασθενείς και μέθοδοι: Έγινε εξαγωγή DNA από λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος από 174 τυχαία επιλεγμένους, μη συγγενικούς άνδρες με διαταραχές στην κάθοδο των όρχεων και από πρώτου βαθμού συγγενείς τους (συνολικά, 551 δείγματα). Η περιοχή του SHBG γονιδίου πολλαπλασιάστηκε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Τα προϊόντα ηλεκτροφορήθηκαν σε πήκτωμα πολυακρυλαμιδίου 10%. Τα αλληλόμορφα εντοπίστηκαν με χρώση νιτρικού αργύρου. Άλλα δείγματα με γνωστό αριθμό επαναλήψεων (μετά από ανάλυση αλληλουχίας) χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Αφού αποκλείστηκαν οι ελλειπίες διφορούμενοι γονικοί γονότυποι, αναλύθηκαν 143 οικογένειες (429 άνθρωποι: 157 περιπτώσεις με πρόβλημα στην κάθοδο των όρχεων). Τα γενωμικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη μέθοδο AFBAC (affected family-based control) καθώς και με τη μέθοδο ETDT (logistic regression-based extension of the transmission disequilibrium test for multi-allelic marker loci).

Αποτελέσματα: Έξι διαφορετικά αλληλόμορφα που αφορούν τον αριθμό των επαναλήψεων (ΤΑΑΑΑ)n εντοπίστηκαν στον εξεταζόμενο πληθυσμό (n=5-10). Τόσο η μέθοδος AFBAC (γονεϊκά, πατρικά, μητρικά αλληλόμορφα που μεταδίδονται προς μη μεταδιδόμενα σε μη επηρεασμένο παιδί: $p=0.921$, $p=0.979$, και $p=0.745$, αντίστοιχα: πατρικά προς μητρικά αλληλόμορφα μεταδιδόμενα/μη μεταδιδόμενα: $p=0.690$, $p=0.877$) όσο και η μέθοδος ETDT (ανάλυση γονοτύπου και αλληλομόρφων: $p=0.883$, $p=0.615$) απέτυχαν να εντοπίσουν κάποια συσχέτιση ή γενετική σύνδεση μεταξύ των εξετασθέντων επαναλήψεων (ΤΑΑΑΑ)n και της διαταραχής της καθόδου των όρχεων.

Συμπεράσματα: Η απουσία γενετικού συσχετισμού μεταξύ του λειτουργικού πολυμορφισμού επαναλήψεως (ΤΑΑΑΑ)n στην περιοχή του προαγωγού του γονιδίου της ανθρώπινης SHBG και της διαταραχής της καθόδου των όρχεων σε μία μελέτη οικογενών περιπτώσεων συμπεριλαμβανομένου ενός πλήρους φάσματος φαινοτυπικών εκφράσεων είναι μια σαφής απόδειξη που αποκλείει τη συμμετοχή των πολυμορφικών παραλλαγών της (ΤΑΑΑΑ)n στο φαινότυπο της διαταραχής της καθόδου των όρχεων.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΑΝΔΡΩΝ ΜΕ ΟΡΧΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟΤζούμης Π.¹, Καρακίτσιος Κ.¹, Τσιριόπουλος Ι.¹, Τσουνάπη Π.¹, Μπαλτογιάννης Δ.¹, Γκέκας Α.², Σοφικίτης Ν.¹¹Ουρολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων²Ουρολογική Κλινική Νοσοκομείου "Άγιος Ανδρέας" Πατρών.

Εισαγωγή-Σκοπός Τα σπερματογόνια, τα σπερματοκύτταρα, οι σπερματίδες, τα ωθητικά διπλοειδή βλαστικά κύτταρα και τα κακοήθη κύτταρα στα θηλαστικά είναι θετικά ως προς τη δραστικότητα της τελομεράσης (ΔΤ). Αντίθετα, στη μεγάλη πλειοψηφία τους, τα σωματικά κύτταρα είναι αρνητικά ως προς τη ΔΤ (ή παρουσιάζουν μικρή ΔΤ). Υπολογίσαμε ποσοτικά τη ΔΤ σε δείγματα σπέρματος ανδρών που ήταν ύποπτοι για ορχικό καρκίνο.

Μέθοδοι: Με τη χρήση ενός υψηλής ευαισθησίας πρωτοκόλλου ενίσχυσης των τελομερικών αλληλουχιών, υπολογίσθηκε η ΔΤ σε δείγματα σπέρματος 68 ανδρών με ψηλαφητή ορχική μάζα. Ένα μικρό κυτταρικό κλάσμα από κάθε δείγμα σπέρματος φυγοκεντρήθηκε και επεξεργάστηκε για παρατήρηση υπό laser μικροσκόπιο. Όλοι οι άνδρες χειρουργήθηκαν και διενεργήθηκε ταχεία βιοψία της ορχικής μάζας. Οι άνδρες με ορχικό καρκίνο στο υλικό της ταχείας βιοψίας υποβλήθηκαν σε υψηλή ορχεκτομή.

Αποτελέσματα: 61 άνδρες βρέθηκαν να έχουν ορχικό καρκίνο (group A). 48 άνδρες από το group A είχαν δείγματα σπέρματος θετικά για ΔΤ (group B). Οι υπόλοιποι 13 άνδρες με ορχικό καρκίνο του group A είχαν δείγματα σπέρματος αρνητικά για ΔΤ. Σε κάθε έναν άνδρα του group B η ΔΤ στο σπέρμα ήταν μεγαλύτερη από 93 TPGU/μg πρωτεΐνης. Η μέση τιμή της ΔΤ στο σπέρμα ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη στο group B (161+33 TPGU/μg πρωτεΐνης) συγκριτικά με ένα άλλο group 20 ανδρών χωρίς ορχικό καρκίνο που ήταν θετικοί για στρογγυλά γαμετικά κύτταρα στο δείγμα σπέρματος (42+8 TPGU/μg πρωτεΐνης). Μεταξύ των 7 ανδρών με ψηλαφητή ορχική μάζα που ήταν αρνητικοί για ορχικό καρκίνο, 5 άνδρες είχαν στα δείγματα σπέρματος ΔΤ ίση με 0 TPGU/μg πρωτεΐνης και 2 άνδρες είχαν στο σπέρμα ΔΤ ίση με 32 και 45 TPGU/μg πρωτεΐνης (εξαιτίας της παρουσίας στρογγυλών γαμετικών κυττάρων στα δείγματα σπέρματός τους).

Συμπεράσματα: Ένας υποπληθυσμός ανδρών με ορχικό καρκίνο έχει δείγματα σπέρματος θετικά για ΔΤ. Μια cut-off τιμή για τη ΔΤ σπέρματος ίση με 93 TPGU/μg πρωτεΐνης έχει 80% ακρίβεια για την πρόβλεψη ύπαρξης ορχικό καρκίνο σε άνδρες με ψηλαφητή ορχική μάζα. Άνδρες χωρίς ορχικό καρκίνο, αλλά με δείγματα σπέρματος θετικά για στρογγυλά γαμετικά κύτταρα, εμφανίζουν ΔΤ στα δείγματα σπέρματός τους, όμως αυτή η τιμή της ΔΤ σπέρματος είναι χαμηλή.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΕΡΜΑΤΙΣΜΟ ΤΟΥ DNA ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΛΙΓΟΑΣΘΕΝΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Κ. Πλαστήρα¹, Ρ. Αγγελοπούλου¹, Π. Μσάουελ¹, Κ. Ζανιώτη¹, Α. Λεβέντης², Α. Πλαστήρας¹, Δ. Μαντάς¹, Χ. Κίττας¹

¹Τμήμα Ιστολογίας & Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

²Τμήμα Ουρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας «Ιπποκράτειο» Α'Πε.Σ.Υ.Π. Αττικής

Σκοπός: Συσχετισμός της ηλικίας με τον κερματισμό του DNA και το σπερμοδιάγραμμα ασθενών με ολιγοασθενοζωοσπερμία και σύγκριση αυτών με τους υγιείς μάρτυρες.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 74 ολιγοζωοασθενοζωοσπερμικοί ασθενείς και 69 μάρτυρες. Όλα τα δείγματα του σπέρματος είχαν ληφθεί με την ίδια διάρκεια σεξουαλικής αποχής (4-5 ημέρες), δεδομένου ότι αυτή αποτελεί συγχυτικό παράγοντα στη σχέση ηλικίας-σπερμοδιαγράμματος. Για την ανίχνευση του κερματισμένου DNA, (μέθοδος TUNEL), η χρωματίνη των σπερματοζωαρίων αποσυμπυκνώθηκε και τα επιχρίσματα επώαστηκαν με διάλυμα τελικής τρανσφεράσης, που περιείχε το ένζυμο TdT (Amersham, stock 9 units/ml) και βιοτινυλιωμένη 16 dUTP (1nmol/ml). Ακολούθως, τα δείγματα επώαστηκαν σε διάλυμα Texas Red (1mg/ml) και χρωματίστηκαν με Vectashield - DAPI (1 mg/ml). Η παρατήρηση έγινε με μικροσκόπιο φθορισμού Zeiss – Axioscope. Για τον υπολογισμό της στατιστικής συσχέτισης χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης σειράς του Spearman (r).

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα των στατιστικών συσχέτισεων παρατίθενται στον πίνακα 1. Στους ολιγοασθενοζωοσπερμικούς βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αρνητικές συσχέτισεις της ηλικίας με τον όγκο, τη μορφολογία και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Αντίθετα, η συγκέντρωση και το ποσοστό των αποπτωτικών σπερματοζωαρίων εμφάνισαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία.

Πίνακας 1. Συσχετισμός της ηλικίας με το σπερμοδιάγραμμα και το ποσοστό των αποπτωτικών σπερματοζωαρίων στις δύο ομάδες.

		Όγκος (ml)	Συγκέντρωση (X10 ⁶ /ml)	Φυσιολογική Μορφολογία σπερ/ων (%)	Κινητικότητα (%)	Απόπτωση (% TUNEL θετικά σπερματοζωάρια)
Ασθενείς (n=74)	Ηλικία (Έτη)	r=-0.349* p=0.002	r=0.425* p<0.001	r=-0.430* p<0.001	r=-0.658* p<0.001	r=0.728* p<0.001
Μάρτυρες (n=69)	Ηλικία (Έτη)	r=-0.178 p=0.143	r=0.094 p=0.441	r=-0.144 p=0.238	r=-0.214 p=0.077	r=-0.059 p=0.631

*Στατιστικά σημαντική συσχέτιση (p<0.05)

Συμπεράσματα: Η ακεραιότητα της χρωματίνης των σπερματοζωαρίων, στους ασθενείς με ολιγοασθενοζωοσπερμία, επηρεάζεται από την ηλικία και περισσότερες βλάβες στο DNA παρατηρούνται με την πάροδο αυτής. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η ανίχνευση και η αξιολόγηση του κερματισμού του DNA θα πρέπει να εφαρμόζεται σε αυτή την ομάδα και ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας > 36 ετών.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΙΤΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΜΕ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Ρ. Αγγελοπούλου, Γ. Πασχάλης, Μ. Μπαλλά, Κ. Πλαστήρα, Χ. Κίττας

Τμήμα Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Μελέτη του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον αναπτυσσόμενο προστάτη αρουραίου, με ανίχνευση του πυρηνικού αντιγόνου PCNA, μετά την αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή (ευνουχισμό) σε ηλικία 6 ημερών.

Υλικό και Μέθοδοι: Ανοσοϊστοχημική εντόπιση του PCNA σε αρουραίους ηλικίας 7, 14, 21, 28, 42 και 56 ημερών μετά τη γέννηση (ΗΜΓ), με το μονοκλωνικό αντίσωμα Clone PC10 (Dako). Η εξέταση γίνεται στα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη. Μετρούνται τα αντιδρώντα σε σχέση προς το συνολικό αριθμό αυτών (Δείκτης Σήμανσης επί τοις %) ανά πόρο και οπτικό πεδίο. Για την αποτύπωση κατά Western γίνεται ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα ακρυλαμίδης 15%. Για τη μεταφορά των πρωτεϊνών χρησιμοποιείται μεμβράνη νιτροκυτταρίνης και η εμφάνιση των ειδικών ζωνών, μετά την επώαση με PCNA, γίνεται με χημειοφωταύγεια (ECL+, Amersham). Επαλήθευση των αποτελεσμάτων γίνεται με εφαρμογή της μοριακής τεχνικής RT-PCR με σκοπό την ανίχνευση του γονιδίου που κωδικοποιεί την εν λόγω πρωτεΐνη, στις αντίστοιχες ηλικίες.

Αποτελέσματα: Ο δείκτης σήμανσης PCNA για τα επιθηλιακά κύτταρα υπολογίζεται σε 28,7% στις 7 ΗΜΓ και 26,82% στις 14 ΗΜΓ. Στη συνέχεια, το ποσοστό των αντιδρώντων κυττάρων μειώνεται σημαντικά (8,5% στις 28 ΗΜΓ) και η ελάχιστη τιμή παρατηρείται στις 56 ΗΜΓ (1,54%). Από την αποτύπωση κατά Western, για το PCNA, προκύπτει ότι, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης αυξάνει μέχρι τις 14 ΗΜΓ (μέγιστη οπτική πυκνότητα ανά επιφάνεια, IOD: 0,825672) ενώ, μετά τις 28 ΗΜΓ, η πρωτεΐνη δεν ανιχνεύεται. Τέλος, από την εφαρμογή της τεχνικής RT-PCR παρατηρείται ότι, το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PCNA, ανιχνεύεται από την 7η μέχρι και την 21η ημέρα μετά τη γέννηση. Στις 28 και 42 ΗΜΓ σημειώνεται απουσία του γονιδίου, το οποίο ανιχνεύεται εκ νέου στις 56 ΗΜΓ (11.249 bp).

Συμπεράσματα: Με την εφαρμογή των μοριακών τεχνικών επαληθεύεται ότι, η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή δρα ανασταλτικά στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στον προστάτη, όπως αυτός εκτιμάται από την έκφραση του πυρηνικού αντιγόνου PCNA. Η ελάττωση της έκφρασης του γονιδίου είναι ανάλογη της ηλικίας του ευνουχισμένου πειραματόζωου. Η μιτωτική δραστηριότητα των επιθηλιακών κυττάρων φθίνει, φθάνοντας στο ελάχιστο στις 56 ΗΜΓ.

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ ΣΤΟΝ ΕΝΗΛΙΚΑ ΑΝΔΡΑ: ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΣΥΝΑΝΤΙΛΗΨΗΣ

Ε.Κ.ΒΕΝΑΚΗ, Γ.Θ.ΚΑΦΙΡΗ, Δ.Α.ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΑΒΗΤΟΥ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ - ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
"ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Οδηγίες της Διεθνούς Ανδρολογικής Εταιρείας (ISA), Διεθνούς Εταιρείας για τον Γηράσκοντα Άνδρα (ISSAM) και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρολόγων (EAU).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για τον ρόλο των γοναδικών στεροειδών στη διαδικασία της γήρανσης στον άνδρα. Ενώ στις γυναίκες η ηλικία των 50 ετών θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τη μέση ηλικία εμμηνόπαυσης, ο άνδρας έχει το προνόμιο της διατήρησης της γοναδικής λειτουργίας, που όμως αρχίζει βαθμιαία να περιορίζεται, με ρυθμό και ένταση που εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες.

Το φαινόμενο αυτό αναγνωρίστηκε επίσημα στις αρχές του 20ου αιώνα και αρχικά ονομάστηκε ανδρική κλιμακτήριος, αργότερα ακολούθησε η ονομασία Ανδρική Εμμηνόπαυση και τέλος επικράτησε για αρκετά χρόνια ο όρος Ανδρόπαυση. Το 1994 στο ανδρολογικό συμπόσιο στην Αυστρία προτάθηκε ο περιγραφικός όρος Μερική ανεπάρκεια των ανδρογόνων στον γηράσκοντα άνδρα, PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) ή ADAM (Androgen Deficiency of the Aging Male). Αργότερα προτάθηκε και ο όρος Ανδροπενία (Adamopoulos 1998). Τα τελευταία χρόνια με κοινή συμφωνία χρησιμοποιείται από τις διεθνείς επιστημονικές εταιρείες ο όρος **Late Onset Hypogonadism (LOH) Ώσιμης εμφάνισης υπογοναδισμός** στον άνδρα.

Η Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία ασχολήθηκε με το κομμάτι της ανδρολογίας που αφορά στον γηράσκοντα άνδρα με μεγάλο ενδιαφέρον. Στο Πανελλήνιο Ανδρολογικό Συνέδριο του 1998, αφιέρωσε μία ημέρα στο νέο αυτό τομέα της Ανδρολογίας, ενώ το τεύχος του περιοδικού ANHP του Σεπτεμβρίου 1999, ήταν αφιέρωμα στον γηρά-

σκοντα άνδρα με ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις ειδικών του ελληνικού χώρου.

Οι συστάσεις και οδηγίες που περιγράφονται στη παρούσα ανασκόπηση σχετικά με την διάγνωση και αντιμετώπιση του οψίμου εμφάνισης υπογοναδισμού στον άνδρα, δημοσιεύθηκαν σε πολλά διεθνή ιατρικά περιοδικά ώστε να τύχουν ευρείας ανάγνωσης και να γίνουν γνωστά στην ιατρική κοινότητα. Μετά την δημοσίευση στα International Journal of Andrology, The Journal of Andrology, The Aging Male και European Urology, δημοσιεύονται σήμερα στο περιοδικό ANHP οι σχετικές οδηγίες και συστάσεις, όπως αυτές διατυπώθηκαν στο 4^ο Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας για τον Γηράσκοντα άνδρα, στην Πράγα τον Φεβρουάριο του 2004.

Εισαγωγή

Η ανδρογονική ανεπάρκεια στον γηράσκοντα άνδρα αποτελεί ένα θέμα αυξανόμενου ενδιαφέροντος και συζήτησης σε όλο τον κόσμο. Τα δημογραφικά στοιχεία αποδεικνύουν ξεκάθαρα το αυξανόμενο ποσοστό των μεγαλύτερων ηλικιακών ομάδων στο γενικό πληθυσμό. Τα υπάρχοντα στοιχεία επίσης υποστηρίζουν, ότι η τεστοστερόνη (T) ελαττώνεται προοδευτικά με την ηλικία και ένα σημαντικό ποσοστό ανδρών άνω των 60 ετών έχουν επίπεδα T ορού, που βρίσκονται κάτω από τα κατώτερα όρια νεαρών ενηλίκων ανδρών (ηλικίας 20-30 ετών).

Τα κυριότερα ερωτήματα που προκύπτουν από αυτές τις παρατηρήσεις είναι κατά πόσον οι ηλικιωμένοι υπογοναδικοί άνδρες θα ωφεληθούν από μια θεραπεία χορήγησης T και ποιοι είναι οι πιθανοί κίνδυνοι από μια τέτοια θεραπευτική παρέμβαση.

Την περασμένη δεκαετία διεφάνη το όφελος της θεραπείας των υπογοναδικών ανδρών με ανδρογόνα σε πολλά όργανα-στόχους και πρόσφατες μελέτες δείχνουν τα βρα-

χυπρόθεσμα οφέλη της αγωγής με T σε μεγαλύτερους άνδρες, με ευεργετήματα ανάλογα με αυτά των νεότερων ηλικιών. Όσον αφορά τη μακροχρόνια χορήγηση T σε μεγαλύτερης ηλικίας πληθυσμούς, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για τον κίνδυνο σχετικά με τον προστάτη και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Επί πλέον δεν υπάρχουν ακόμα απαντήσεις σε πολλά ερωτήματα- κλειδιά για τα λειτουργικά οφέλη της θεραπείας, που θα μπορούσαν να καθυστερήσουν την εμφάνιση της έκπτωσης των ανδρογόνων στους ηλικιωμένους.

Οι συστάσεις που περιγράφονται κατωτέρω, ετοιμάστηκαν για τη Διεθνή Εταιρεία Ανδρολογίας (ISA) και τη Διεθνή Εταιρεία για τη Μελέτη του Γηράσκοντος Άνδρα (ISSAM) από μία ομάδα εισηγητών με την ενεργό συμμετοχή ακροατηρίου και αποτέλεσαν το θέμα συζήτησης στο 4ο Διεθνές Συνέδριο για την μελέτη του Γηράσκοντος άνδρα στην Πράγα το Φεβρουάριο του 2004. Τα μέλη της Διεθνούς Εταιρείας Ανδρολογίας κλήθηκαν να σχολιάσουν το προσχέδιο των συστάσεων, μεταξύ δε αυτών και ειδικό από τον ελληνικό χώρο. Εκπρόσωποι της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρολογίας (EAU) συμμετείχαν επίσης στην προετοιμασία του τελικού προσχέδιου αυτού του κειμένου.

Σύσταση 1

Ορισμός του οψίμου εμφάνισης υπογοναδισμού (OEY) (Late Onset Hypogonadism - LOH)

Πρόκειται για ένα κλινικό και βιοχημικό σύνδρομο σε άνδρες προχωρημένης ηλικίας που χαρακτηρίζεται από τυπικά κλινικά συμπτώματα και ελαττωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε κακή ποιότητα ζωής και να επιφέρει δυσμενείς συνέπειες στη λειτουργία άλλων οργάνων.

Σύσταση 2

Κλινική εικόνα

Ο OEY είναι ένα σύνδρομο που **χαρακτηρίζεται** πρωτίτως από:

1. Τα εύκολα αναγνωρίσιμα χαρακτηριστικά της ελάττωσης της σεξουαλικής επιθυμίας καθώς και της ποιότητας και συχνότητας των στύσεων, κυρίως δε των νυκτερινών.
2. Αλλαγές στη διάθεση με συνύπαρξη ελάττωσης της πνευματικής δραστηριότητας, της διανοητικής ικανότητας, των γνωστικών λειτουργιών, της ικανότητας προσανατολισμού στο χώρο, την εύκολη κόπωση, και την καταθλιπτική διάθεση και ευερεθιστότητα.
3. Διαταραχές του ύπνου.
4. Ελάττωση της μυϊκής μάζας συνοδευόμενη από μείωση

του μυϊκού όγκου και ισχύος.

5. Αύξηση σπλαχνικού λίπους, ελάττωση της τρίχωσης του δέρματος και διαταραχές του καλυπτηρίου συστήματος
6. Ελάττωση της οστικής πυκνότητας με συνέπειες οστεοπενία, οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Σύσταση 3

Εργαστηριακή εκτίμηση

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ή ισχυρή υποψία υπογοναδισμού γενικά και OEY ειδικά, ένας πλήρης κλινικός και βιοχημικός έλεγχος είναι απαραίτητος. Συστήνονται οι ακόλουθες βιοχημικές εξετάσεις:

1. Λήψη δείγματος ορού για προσδιορισμό ολικής T και της συνδετικής σφαιρίνης των ορμονών του φύλου (Sex Hormone Binding Globuline - SHBG) πρέπει να πραγματοποιείται από 7:00 έως 11:00 πμ. Οι πλέον ευρέως αποδεκτές παράμετροι για την διάγνωση του υπογοναδισμού, είναι ο προσδιορισμός επιπέδων ολικής T και ο υπολογισμός της βιοδιαθέσιμης T από την ολική και την SHBG ή κατευθείαν μέτρηση της ελεύθερης T αλλά με αξιόπιστη μέθοδο αραιώσης.
2. Δεν υπάρχουν γενικά αποδεκτά κατώτερα φυσιολογικά όρια και δεν είναι σαφές το κατά πόσον επηρεάζονται από γεωγραφικές και εθνικές διαφορές. Παρ' όλα αυτά είναι γενικά αποδεκτό, ότι **επίπεδα ολικής T πάνω από 12 nmol/L (346 ng/dL) ή επίπεδα ελεύθερης T πάνω από 250 pmol/L (72 pg/mL) δεν απαιτούν θεραπεία υποκατάστασης**. Παράλληλα, βασιζόμενοι σε δεδομένα νεοτέρων ανδρών, είναι αποδεκτό ότι επίπεδα ολικής T κάτω από 8 nmol/L (231 ng/dL) και ελεύθερης T μικρότερα των 180 pmol/L (52pg/mL) χρειάζονται παρέμβαση με θεραπεία υποκατάστασης. Από τη στιγμή που η ανεπάρκεια T γίνεται έκδηλη κλινικά, με επίπεδα T ορού από 12 έως 8 nmol/L, μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία σε άνδρες, μετά αποκλεισμό άλλου αιτίου, στο οποίο να αποδίδονται τα ως άνω συμπτώματα. Είναι άλλωστε γνωστό ότι υπάρχουν διαφορές στις χρησιμοποιούμενες μεθόδους καθώς και στα όρια φυσιολογικών τιμών, που ποικίλουν στα διάφορα εργαστήρια για τα επίπεδα ολικής και ελεύθερης T.
3. Η μέτρηση T στο σίελο, φαίνεται να αποτελεί μια αξιόπιστη προσέγγιση προσδιορισμού της ελεύθερης ορμόνης, αλλά δεν μπορεί προς το παρόν να χρησιμοποιηθεί ευρέως καθ' ότι η μέθοδος δεν έχει ακόμα προτυποποιηθεί και τα φυσιολογικά όρια τιμών για τους ενήλικες άνδρες δεν έχουν ακόμα καθορισθεί στα περισσότερα κέντρα ή εργαστήρια αναφοράς.
4. Εάν τα επίπεδα T βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια ή κάτω από αυτά, τότε συνιστάται να γίνει δεύ-

τερος προσδιορισμός και ταυτόχρονα να εκτιμηθούν και τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης ορού (LH) και προλακτίνης.

Σύσταση 4

Συνοδά νοσήματα

1. Είναι γνωστό ότι με την πάροδο του χρόνου προκαλούνται διαταραχές και σε άλλα ενδοκρινικά συστήματα του οργανισμού αλλά η σημασία αυτών των μεταβολών δεν είναι πλήρως κατανοητή. Γενικά ο προσδιορισμός των επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών, κορτιζόλης, DHEA, DHEA-S, μελατονίνης, GH, IGF-1 δεν έχει ένδειξη σε περίπτωση απλού, καθυστερημένης εκδήλωσης, υπογοναδισμού. Εάν όμως υπάρχει υποψία για ενδοκρινικές διαταραχές τότε ο προσδιορισμός των ανωτέρω ή και άλλων ορμονών ανάλογα με την περίπτωση μπορεί να είναι χρήσιμος.
2. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια συχνή πάθηση των ηλικιωμένων ανδρών. Δεν είναι ξεκάθαρη προς το παρόν η επίδραση της T στα επίπεδα σακχάρου αίματος και στην ευαισθησία της ινσουλίνης. Όταν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης και οψίμου εμφάνισης υπογοναδισμός, πρέπει να ρυθμίζεται η υπεργλυκαιμία πριν ή παράλληλα με την έναρξη αγωγής υποκατάστασης.
3. Στους ηλικιωμένους άνδρες που παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία, το λιπιδαιμικό προφίλ και η κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος πρέπει να εκτιμώνται.

Σύσταση 5

Διάγνωση-θεραπεία

Η συνύπαρξη κλινικής εικόνας και βιοχημικής επιβεβαίωσης χαμηλών επιπέδων T ορού, αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση, και εφ' όσον διαπιστωθούν, υπάρχει σαφής ένδειξη για τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης.

Σύσταση 6

Αντενδείξεις

1. **Απόλυτη αντένδειξη** στη χορήγηση ανδρογόνων αποτελούν ο **καρκίνος του προστάτη** και του **μαστού**.
2. Άνδρες που παρουσιάζουν:
 - πολυκυτταραιμία,
 - σύνδρομο άπνοιας χωρίς θεραπευτική παρέμβαση,
 - σημαντική καρδιακή ανεπάρκεια,
 - σοβαρή συμπτωματολογία με απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, που είναι προφανής από τον υψηλό βαθμό στη κλίμακα IPSS (International Prostate Symptom Score = Διεθνής βαθ-

μολογία για την συμπτωματολογία του προστάτη),

- κλινικά ευρήματα απόφραξης της ουρήθρας (αυξημένο μετά ούρηση υπόλειμμα ούρων, μειωμένος όγκος ούρησης), τα οποία οφείλονται σε καλοήγη διόγκωση του προστάτη, **δεν πρέπει να θεραπεύονται με ανδρογόνα**. Η μέτρια απόφραξη αποτελεί μερική αντένδειξη. Κατόπιν αποτελεσματικής αντιμετώπισης της απόφραξης, αίρεται η αντένδειξη.
3. Σε περίπτωση απουσίας απόλυτων αντενδείξεων, η ηλικία από μόνη της δεν είναι απαγορευτική στην έναρξη θεραπείας υποκατάστασης.

Σύσταση 7

Σκευάσματα τεστοστερόνης

1. Είναι προτιμότερο να χορηγούνται σκευάσματα φυσικής T για τη θεραπεία υποκατάστασης. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα σκευάσματα ενδομυϊκής, υποδόριας (εμφυτεύματα), διαδερμικής (αυτοκόλλητα ή με την μορφή γέλης), per os και εντός του στόματος (παρειαικής) χορήγησης, τα οποία είναι ασφαλή και αποτελεσματικά. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να έχει επαρκείς γνώσεις ώστε να κατέχει την φαρμακοκινητική, τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του κάθε σκευάσματος. Η εκλογή του σκευάσματος πρέπει να αποτελεί κοινή απόφαση του ασθενούς και του ιατρού.
2. Επειδή η εμφάνιση αντένδειξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι πιθανή (π.χ. καρκίνος του προστάτη) και επιβάλλει την άμεση διακοπή της αγωγής υποκατάστασης με τεστοστερόνη, στα άτομα με ΟΕΥ θα πρέπει να προτιμώνται τα βραχείας διάρκειας σκευάσματα (διαδερμικά, per os, στοματικά) σε σχέση με τα μακράς διάρκειας (ενδομυϊκά, υποδόρια) ή ακόμη τα παρατεταμένης δράσης σκευάσματα.
3. Αυτή τη στιγμή τα στοιχεία που μας επιτρέπουν να εκτιμήσουμε την ιδανική χορηγούμενη δόση από πλευράς αποτελεσματικότητας αλλά και ασφάλειας, είναι ανεπαρκή. Προς το παρόν δεχόμαστε ως θεραπευτικό στόχο, τη διατήρηση των επιπέδων T στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα ενός νέου ενήλικα άνδρα. Επίπεδα άνω των φυσιολογικών ορίων πρέπει να αποφεύγονται. Δεν υπάρχουν στοιχεία μέχρι στιγμής, που να επιβάλλουν προσπάθεια μίμησης του νυχθημερήσιου ρυθμού έκκρισης της T.

Σύσταση 8

Άλλα σκευάσματα

1. Αλκυλιωμένα σκευάσματα ανδρογόνων όπως η 17-μεθυλ-τεστοστερόνη δεν χρησιμοποιούνται πλέον λόγω της ηπατοτοξικότητάς τους.

- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με διυδροτεστοστερόνη στον γηράσκοντα άνδρα, αλλά ούτε και για τη χορήγηση σκευασμάτων με DHEA, DHEA-S, ανδροστενεδιόλη ή ανδροστενεδιόνη.
- Η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) διεγείρει την παραγωγή T από τα κύτταρα Leydig, αλλά σε χαμηλότερο βαθμό στους ηλικιωμένους συγκριτικά με νεότερους άνδρες. Δεδομένου ότι οι πληροφορίες για τη δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης hCG σε προχωρημένης ηλικίας άνδρες είναι ανεπαρκείς, δεν συνιστάται η χορήγηση της σε άτομα με ΟΕΥ.

Σύσταση 9

Διακοπή αγωγής

Σε περίπτωση αποτυχίας βελτίωσης της κλινικής συμπτωματολογίας, συνιστάται διακοπή της αγωγής και επιβάλλεται περαιτέρω διερεύνηση.

Σύσταση 10

Εξέταση προστάτου

Σε άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών, η δακτυλική εξέταση του προστάτου καθώς και ο προσδιορισμός του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) είναι απαραίτητα πριν την έναρξη θεραπείας με T. Στην συνέχεια, κατά την παρακολούθηση επιβάλλεται ο τριμηνιαίος έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και ανά έτος μετέπειτα. Διορθικό υπερηχογράφημα με βιοψία προστάτου ενδείκνυται μόνο εάν η δακτυλική εξέταση ή το PSA ορού είναι παθολογικά.

Σύσταση 11

Παρενέργειες (α)

Η χορήγηση T προκαλεί αίσθημα ευεξίας και καλής διάθεσης. Η εμφάνιση αρνητικής συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνεπάγεται είτε αλλαγή της δοσολογίας ή διακοπή της αγωγής.

Σύσταση 12

Παρενέργειες (β)

Πολυκυτταραιμία μπορεί να εμφανισθεί μερικές φορές κατά τη διάρκεια χορήγησης T. Συνιστάται αιματολογικός έλεγχος προ της έναρξης αγωγής, ανά 3μηνο κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας και ανά έτος στη συνέχεια. Αναπροσαρμογή της χορηγούμενης δόσης μπορεί να είναι αναγκαία.

Σύσταση 13

Οστική πυκνότητα

Είναι γνωστό ότι η οστική πυκνότητα βελτιώνεται υπό αγωγή με T και ο κίνδυνος κατάγματος ελαττώνεται. Δια τούτο εκτίμηση της οστικής πυκνότητας ανά διετία είναι χρήσιμη.

Σύσταση 14

Στυτική δυσλειτουργία

Κάποιοι άνδρες που παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία και χαμηλά επίπεδα T ορού μπορεί να μην ανταποκριθούν επαρκώς στη μεμονωμένη χορήγηση T. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να χορηγηθεί παράλληλα και αγωγή με αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης.

Παρομοίως, άνδρες που παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία και βρίσκονται υπό αγωγή με αναστολέα της 5-φωσφοδιεστεράσης χωρίς να ανταποκρίνονται, μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα T ορού και σε αυτή την περίπτωση συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης.

Σύσταση 15

Καρκίνος του προστάτη

Άνδρες που θεραπεύτηκαν επιτυχώς για καρκίνο του προστάτη και παρουσιάζουν συμπτωματολογία υπογοναδισμού, είναι υποψήφιοι για χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με T, εφ' όσον έχει παρέλθει ένα εύλογο χρονικό διάστημα και δεν υπάρχει υποψία παραμένουσας κακοήθειας. Ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί και να κατανοήσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου και βέβαια η παρακολούθηση να είναι πολύ προσεκτική. Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία που να ευνοούν ή να καταδικάζουν την παραπάνω πρόταση. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να συνδυάσουν σωστή κλινική εκτίμηση καθώς και εκτίμηση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων χορήγησης T, στην προκειμένη περίπτωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η προοδευτική έκπτωση της ανδρικής γοναδικής λειτουργίας προιούσης της ηλικίας, οδηγεί στην όψιμη εγκατάσταση υπογοναδισμού με συνέπειες τόσο στην ποιότητα ζωής όσο και στη λειτουργία άλλων οργάνων.

Η διαπίστωση αυτών των περιπτώσεων μέχρι στιγμής δεν είναι εύκολη και τα κριτήρια μάλλον ασαφή. Υπάρχουν επίσης δυσκολίες σχετικά με την βιοχημική διερεύνηση και επιβεβαίωση του οψίμου ενάρξεως υπογοναδισμού γι' αυτό και η θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να αντιμετω-

πίζεται με επιφύλαξη.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν την μείωση της T με την πάροδο της ηλικίας χωρίς να υπάρχουν πολλές πληροφορίες για τις συνέπειες αυτής της προοδευτικής έκπτωσης. Αλλωστε δεν υπάρχουν ακόμη πολλά δεδομένα για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης.

Λόγω του αυξημένου ενδιαφέροντος που υπάρχει τα τελευταία χρόνια παγκοσμίως για τον γηράσκοντα άνδρα, φαίνεται πως η ανδρογονική ανεπάρκεια κατά την φάση αυτή της ζωής, θα συνεχίσει να απασχολεί επί μακρόν το χώρο της ανδρολογίας αλλά και γενικότερα τον ιατρικό κόσμο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Recommendations.** Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. E.NIESCHLAG, R.SWERDLOFF, H.M.BEHRE, L.G.GOOREN, J.M.KAUFMAN, J.J.LEGROS, B.LUNENFELD, J.E.MORLEY, C.SCHULMAN, C.WANG, W.WEIDNER and F.C.W.WU. *International Journal of andrology*, 28: 125-127 (2005).
2. **Adamopoulos DA.** Andropenia: a more appropriate term for failing reproductive function in aging men. *The Aging Male* 1998;1(2): 149.
3. Αφιέρωμα Ο γηράσκων άνδρας , περιοδικό ANHP, επίσημη έκδοση της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας. Τόμος 1ος, Τεύχος 5°, Σεπτέμβριος 1999.
4. Η γοναδική λειτουργία στον άνδρα μετά την 5η δεκαετία της ζωής. Σ.Χ.Νικοπούλου, *Ανήρ*, 1999 5(1), 11-16.
5. The International Society for the study of the Aging Male. Mission Statement. *The Aging Male* 1999; 2(1) : 6-7.
6. **Kristiansen C.** Testosterone therapy for androgen deficient men. *Endocrine News*, 31, 13-15, 2006.

ΙΑΤΡΙΚΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΝΙΔΗΣ

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας

Αναπληρωτής Εκδότης του περιοδικού ANHP

Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα στη χώρα μας. Υπολογίζεται ότι το 15%, περίπου, των έγγαμων ζευγαριών, που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία, αντιμετωπίζουν πρόβλημα γονιμότητας. Το θέμα αυτό είναι ουσιαστικό για μια χώρα σαν την Ελλάδα, όπου το δημογραφικό πρόβλημα είναι οξύτατο, όπως τονίζεται από όλους τους φορείς.

Τα τελευταία χρόνια, τα ζευγάρια αποφασίζουν να αποκτήσουν παιδιά σε μεγαλύτερη ηλικία, λόγω σπουδών και επαγγελματικής αποκατάστασης. Η γονιμότητα, όμως, επηρεάζεται άμεσα από την ηλικία. Ελαττώνεται, δηλαδή, με την πάροδο των χρόνων, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Για το λόγο αυτό όλο και περισσότερα ζευγάρια καταφεύγουν σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Το κενό που υπήρχε στην Ελληνική Νομοθεσία προσπάθησε να καλύψει πρόσφατο νομοθέτημα. Έτσι, ολοκληρώθηκε και δημοσιεύθηκε στο φύλλο 17/21-01-2005 της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως ο νόμος 3305 για την Ιατρικά Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (ΙΥΑ). Εντούτοις, ο νόμος αυτός παρουσιάζει αδυναμίες και παραλείψεις. Στη διαμόρφωση, δηλαδή, του νομοσχεδίου η προπαρασκευαστική ομάδα σύνταξης του νόμου δεν έλαβε υπόψη της την εμπειρία χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, οι οποίες είχαν νομοθετήσει νωρίτερα. Συγκεκριμένα, στις χώρες αυτές (π.χ. Ιταλία), την ένδειξη για ΙΥΑ λόγω γυναικείου παράγοντα εγκρίνει ο ειδικός γυναικολόγος, την παραπομπή σε ΙΥΑ για ανδρική υπογονιμότητα μη χειρουργικής φύσεως πραγματοποιεί ο ειδικός ενδοκρινολόγος και την ένδειξη για ΙΥΑ σε δυσπερμία χειρουργικής φύσεως εγκρίνει ο ειδικός ουρολόγος.

Ο ρόλος του ενδοκρινολόγου στην ανδρική υπογονιμότητα είναι κριτικός, ως δέκτης του προβλήματος. Πρέπει, επιπλέον, ο ρόλος αυτός να είναι θεσμικός στα πλαίσια του νόμου. Είναι αυτονόητο ότι ο ενδοκρινολόγος, λόγω εκπαίδευσης και κλινικού έργου, γνωρίζει άριστα την ορμονική και αναπαραγωγική λειτουργία του όρχεος και των υπόλοιπων ενδοκρινών αδένων. Κατά συνέπεια, είναι ο πλέον κατάλληλος να λάβει λεπτομερές ιστορικό, να πραγματοποιήσει ειδική κλινική εξέταση, να σχεδιάσει τον απαιτούμενο έλεγχο και να συστήσει τη σωστή θεραπευτική αγωγή.

Ο κ. Δ. Αδαμόπουλος, έγκριτος ενδοκρινολόγος, σχολιάζει λεπτομερώς τις αδυναμίες του νόμου, περιγράφει τις παραλείψεις του και καταθέτει εμπειριστατωμένες προτάσεις για την τροποποίηση και βελτίωσή του. Με τις προτάσεις του κ. Αδαμόπουλου συντάσσεται το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας – Πανελληνίας Ένωσης Ενδοκρινολόγων.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ - ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΟΜΕΑΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΑΒΗΤΟΥ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Προς το περιοδικό ANHP

Είχα πρόσφατα την τιμή να κληθώ να σχολιάσω, σαν Ενδοκρινολόγος, τον νόμο 3305 για την Ιατρικά Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (Ι.Υ.Α.) που δημοσιεύθηκε στο φύλλο 17/21-01-2005 της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως. Στην ίδια εκδήλωση, που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του 5ου Ανδρολογικού Συμποσίου από 17-19 Μαρτίου 2006 στην Πάτρα, σχολίασαν τον ρόλο τους οι Καθηγητές Ν. Σοφικίτης, Ουρολόγος και Θ. Μαντζαβίνος, Γυναικολόγος.

Η εισήγηση έγινε στα πλαίσια ειδικής συνεδρίας με τίτλο «Ο νόμος για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Τι πρέπει να αλλάξει» και εξέφρασε τις προσωπικές απόψεις

και κρίσεις των ομιλητών και όχι των αντιστοίχων επισημονικών εταιρειών.

Η προσωπική μου εισήγηση περιέλαβε τρεις ενότητες

1. Την περιγραφή του ρόλου του ενδοκρινολόγου στα προβλήματα της αναπαραγωγικής λειτουργίας του άνδρα και ιδιαίτερα του υπογόνιμου
2. Παρουσίαση γενικών σχολίων επί του νόμου και παρατηρήσεων επί άρθρων ειδικού ενδιαφέροντος με έκδηλες ανάγκες τροποποίησης του νόμου, και τέλος
3. Προτάσεις, για επανεξέταση του νόμου και των επί μέρους άρθρων του από αντιπροσωπευτική επιτροπή των ενεχομένων ειδικοτήτων της γυναικολογίας, ενδοκρινολογίας και ουρολογίας με συμμετοχή εκπροσώπων και της Ανδρολογικής Εταιρείας.

Πρώτη Ενότητα

α) Η πρόταση για την διαμόρφωση ενός πλαισίου νόμου για την Ι.Υ.Α. απετέλεσε αξιόλογη και επίπονη προσπάθεια, αν και καθυστερημένη, και οι έχοντες την σχετική πρωτοβουλία θα πρέπει να έχουν την σχετική αναγνώριση όλων μας. Βεβαίως, πρέπει εξ αρχής να τονισθεί ότι οι βασικοί κανόνες και προϋποθέσεις για την διαμόρφωση ενός πλαισίου νόμου πλήρους, αντιπροσωπευτικού και μακράς βιωσιμότητας δεν τηρήθηκαν από τους συναδέλφους που πήραν την σχετική πρωτοβουλία. Συνέπεια αυτού ήταν οι τοποθετήσεις των επί μέρους εταιρών στην αναπαραγωγική διαδικασία, οι αντιπαραθέσεις αλλά και οι διάλογοι προ της διαμόρφωσης του νομοσχεδίου, να γίνονται περισσότερο από ένα χρόνο μετά από τη δημοσίευση του νόμου 3305 και σε προχωρημένο στάδιο των εργασιών της Εθνικής Αρχής επί της Ι.Υ.Α.

β) Η κατάσταση αυτή οφείλεται αποκλειστικά στις επιλογές και παραλείψεις της αρχικής ομάδας εργασίας. Κι αυτό, γιατί από το πολύ αρχικό στάδιο, τόσο η Ενδοκρινολογική όσο και η Ανδρολογική Εταιρεία εξεδήλωσαν γραπτώς προς το ΚΕΣΥ το άμεσο ενδιαφέρον τους ζητώντας την συμμετοχή τους με εκπροσώπους τους στις διαβουλεύσεις. Οι προσφορές αυτές αγνοήθηκαν αν και, στην περίπτωση της Ανδρολογικής, υπήρξε δεύτερη επιστολή για το θέμα. Εδώ ίσως, και με μικρή δόση αυτοκριτικής, θα έπρεπε να σημειωθεί ότι ο Ενδοκρινολόγος-μέλος του ΚΕΣΥ δεν είδε τις ακριβείς διαστάσεις του θέματος, δεν αντελήφθη ακριβώς τον επιχειρούμενο αποκλεισμό των ενδοκρινολόγων, δεν κατανόησε πλήρως την ουσία του εγχειρήματος και συνεπώς δεν κινητοποίησε την Ενδοκρινολογική Εταιρεία. Συνέπεια του σχεδιασμού της αρχικής ομάδας εργασίας υπήρξε, κατά την κρίση μας, ο περιορισμός της προσφοράς και αξίας του έργου της και η αυτο-υπονόμευση της αποδοχής αλλά και μακροβιότητας του νόμου.

γ) Για λόγους ενημέρωσης των γυναικολόγων και ουρολόγων συναδέλφων θα επιχειρήσω να διαγράψω σε αδρές γραμμές τον ρόλο του ενδοκρινολόγου στην αναπαραγωγική διαδικασία γενικότερα, και στην ανδρική υπογονιμότητα ειδικότερα, και παραπέμπω στις κατευθυντήριες οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.) επί του θέματος (WHO, 1993; 1999; 2000).

Βέβαια, δεν απαιτείται ειδική προσπάθεια για να δειχθεί ότι ο ενδοκρινολόγος λόγω εκπαίδευσης και κλινικού έργου γνωρίζει άριστα την ορμονική και αναπαραγωγική λειτουργία του όρχεος όπως και εκείνη των λοιπών ενδοκρινών αδένων. Κατά συνέπεια είναι κατάλληλος να λάβει το λεπτομερές ιστορικό, να πραγματοποιήσει την ειδική κλινική εξέταση, να σχεδιάσει τον απαιτούμενο έλεγχο και, τέλος, να κατηγοριοποιήσει τα αίτια, ώστε να οδηγηθεί στη σωστή θεραπευτική επιλογή.

Φαίνεται λοιπόν ότι ο ρόλος του στην ανδρική υπογονιμότητα είναι όχι μόνο κομβικός, σαν υποδοχέας του προβλήματος, αλλά πρέπει να είναι θεσμικός στα πλαίσια του νόμου. Ειδικότερα, ο θεσμοθετημένος ρόλος του θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Τον έλεγχο κάθε διαγνωστικής και θεραπευτικής προσπάθειας που έχει γίνει από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων σε δυσπερμία μη χειρουργικής αιτιολογίας σαν προϋπόθεση για την έγκριση της παραπομπής σε Ι.Υ.Α. και ασφαλιστική κάλυψη των εξόδων.
- Την ευθύνη για βραχύχρονη εκπαίδευση του επισημονικού προσωπικού των Μονάδων Ι.Υ.Α. σε Ενδοκρινολογικά Τμήματα χωρίς όμως η στοιχειώδης αυτή άσκηση να δίνει το δικαίωμα της παραπομπής του δυσπερμικού άνδρα για Ι.Υ.Α. στους εκπαιδευθέντες.

Συμπερασματικά, ο ρόλος του ενδοκρινολόγου που παραλείπεται παντελώς, και όχι πάντως από αμέλεια ή άγνοια, στον νόμο περί Ι.Υ.Α., είναι κεντρικός και αναμφισβήτητος και περιλαμβάνει την ευθύνη της διαπίστωσης του προβλήματος, της επιλογής κατάλληλης μη χειρουργικής θεραπευτικής παρέμβασης και της παραπομπής για Ι.Υ.Α. μετά συνεννόηση με ειδικό γυναικολόγο και ουρολόγο σύμβουλο.

Δεύτερη Ενότητα

Στον γενικό σχολιασμό του νόμου και των επί μέρους άρθρων, ο συγγραφέας εκφράζει προσωπικές μόνο απόψεις.

1. Το πλαίσιο του νόμου είναι, όπως είθισται, γενικό και περιορίζεται στην αντιμετώπιση των πρακτικότητων της Ι.Υ.Α. Όμως, εξουσιοδοτεί την Αρχή όπως με ρυθμιστικές παρεμβάσεις αναλάβει πλήρως την διαμόρφωση των επί μέρους κανόνων λειτουργίας της.

Εδώ γίνεται εξ αρχής αντιληπτό ότι υπάρχει εσωστρέφεια και μονομέρεια στην συγκρότηση της Αρχής, που βεβαίως αποτελεί συνέπεια της τακτικής αποκλεισμού των συναφών με το θέμα ειδικοτήτων της Ενδοκρινολογίας και της Ουρολογίας. Έτσι, τα μη νομικής παιδείας μέλη της Επιτροπής και ένας εκ των Προέδρου-Αναπληρωτού προέρχονται αποκλειστικά από την Γυναικολογία. Εν τούτοις, όπως προκύπτει από όλα τα γνωστά στατιστικά στοιχεία η υπογονιμότητα του ζευγαριού βαρύνει εξ ίσου και τους δύο εταίρους στην αιτιολογία τους.

2. Στην διαμόρφωση του νομοσχεδίου, η προπαρασκευαστική ομάδα απέτυχε να επωφεληθεί ή αγνόησε την εμπειρία χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ε.Ε.) όπως η Ιταλία, που αρκετά νωρίτερα νομοθέτησε ως ακολούθως:

- α. Την ένδειξη για Ι.Υ.Α. στη γυναίκα εγκρίνει ο ειδικός γυναικολόγος
- β. Την παραπομπή σε Ι.Υ.Α. για μη χειρουργικής φύσης ανδρική υπογονιμότητα πραγματοποιεί ο ειδικός ενδοκρινολόγος και
- γ. Την ένδειξη για Ι.Υ.Α. σε χειρουργικής φύσεως δυσπερμία εγκρίνει ειδικός ουρολόγος, ο οποίος έχει και την ευθύνη των παρεμβάσεων στον όρχι.

3. Ο νόμος δεν προβλέπει την συγκρότηση κέντρων αναφοράς με γεωγραφική κατανομή στον ελληνικό χώρο, ώστε να υπάρχει επίβλεψη, έλεγχος αλλά και τεχνική αρωγή των Μονάδων Ι.Υ.Α.

Συνολικά, γίνεται φανερό ότι ο νόμος έχει προετοιμασθεί με σαφή προσπάθεια ανάθεσης του έργου των Ι.Υ.Α. σε μία ειδικότητα, με σκανδαλώδη αγνόηση των προβλημάτων που σχετίζονται με το ήμισυ των ενδείξεων ανδρικής φύσεως και βέβαια με απουσία αναφοράς στην Ευρωπαϊκή Εμπειρία.

Συνέπεια αυτών των μεθοδεύσεων είναι ο ψηφισθείς νόμος να μην μπορεί να αντιμετωπίσει τις επιπτώσεις της μη αντιπροσωπευτικής έκφρασής του και συνεπώς να δεχθεί την δίκαιη αμφισβήτηση των αποκλεισθέντων επιστημονικών εταίρων. Και επειδή η έχουσα την εξουσιοδότηση εφαρμογής και διαμόρφωσης των κανονιστικών ρυθμίσεων Αρχή, ως μονομερής, έχει άγνοια του γνωστικού πεδίου στο ήμισυ των ενδείξεων θα πρέπει να βασισθεί για επί μέρους ρυθμίσεις σε συναφείς ειδικότητες. Όμως, τότε η συμβολή μας θα είναι έμμεση, και θα γίνεται κατ' ανάθεση και παραχώρηση και όχι σαν θεσμικό δικαίωμα των ενδοκρινολόγων και ουρολόγων.

4. Ειδικά σχόλια

Άρθρο 4

Προϋποθέσεις εφαρμογής των μεθόδων Ι.Υ.Α.

1. Οι μέθοδοι Ι.Υ.Α. εφαρμόζονται σε ενήλικα πρόσωπα μέχρι την ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής του υποβοηθούμενου προσώπου. Σε περίπτωση που το υποβοηθούμενο πρόσωπο είναι γυναίκα, ως ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής νοείται το πεντηκοστό έτος.

Άρθρο 4, παρ. 1: ως ανώτερη ηλικία εφαρμογής των Ι.Υ.Α. ορίζεται το 50ο έτος της ηλικίας των γυναικών. Όμως, από στοιχεία πρόσφατης έρευνας, ποσοστό περίπου 9-10% των Ελληνίδων βρίσκονται ακόμη σε προεμμηνόπαυση στα 50 ενώ ποσοστό 1,5% συνεχίζει μετά τα 54 χρόνια (Adamopoulos et al., 2002). Υπάρχει, συνεπώς ανάγκη επαναδιατύπωσης του άρθρου με διάφορο τρόπο.

Άρθρο 5

Ενημέρωση και συναινέσεις

1. Τα πρόσωπα που επιθυμούν να προσφύγουν ή να συμμετάσχουν στις μεθόδους Ι.Υ.Α. ενημερώνονται από το επιστημονικό προσωπικό των Μ.Ι.Υ.Α. λεπτομερώς και με τρόπο κατανοητό, ως προς τη διαδικασία, τις εναλλακτικές λύσεις, τα αναμενόμενα αποτελέσματα και τους πιθανούς κινδύνους από την εφαρμογή των μεθόδων αυτών. Η ενημέρωση αυτή καλύπτει επίσης τις κοινωνικές ηθικές, νομικές και οικονομικές συνέπειες της εφαρμογής των μεθόδων Ι.Υ.Α.

Άρθρο 5, παρ. 1: Επιβάλλεται έγγραφη ενημέρωση των ενδιαφερομένων για Ι.Υ.Α. Όμως εκ της σύνθεσης της Μονάδος, η ενημέρωση περιορίζεται μόνο στις γυναίκες. Το ποιος και με ποια εφόδια θα χειρισθεί την ενημέρωση ατόμων με ανδρική υπογονιμότητα δεν περιγράφεται στο άρθρο.

Άρθρο 8

7. Οι δότες πρέπει να είναι ενήλικες με πλήρη δικαιοπρακτική ικανότητα. Προκειμένου για διάθεση σπέρματος, ο δότης πρέπει να μην έχει συμπληρώσει το τεσσαρακοστό έτος της ηλικίας του, ενώ προκειμένου για διάθεση ωαρίων η δότρια πρέπει να μην έχει συμπληρώσει το τριακοστό πέμπτο έτος της ηλικίας της. Τα ανωτέρω όρια ηλικίας μπορούν να αυξηθούν μέχρι την ηλικία των πενήντα και σαράντα ετών αντίστοιχα σε περίπτωση διάθεσης γονιμοποιημένων ωαρίων, ή όταν συντρέχει σπουδαίος λόγος, ύστερα από απόφαση της Αρχής.

Άρθρο 8, παρ. 7: Ως όριο ηλικίας δότη ορίζεται το 40ο έτος. Αυτό όμως είναι ανεπαρκές και αναξιόπιστο κριτήριο. Περισσότερη σημασία, στις σημερινές συνθήκες, έχουν παράμετροι όπως το ιστορικό υγείας (γενικής και αναπαραγωγικής) και οι παράγοντες επιβάρυνσης του σπέρματος του δότη (επάγγελμα, περιβάλλον, συνήθειες, χρήση καπνού-οινοπνεύματος, άλλων ουσιών, κλπ.)

Άρθρο 16

4. Για τη χορήγηση άδειας ίδρυσης και λειτουργίας

Μ.Ι.Υ.Α., η ελάχιστη στελέχωση της περιλαμβάνει:

α. έναν ιατρό μαιευτήρα-γυναικολόγο, με τουλάχιστον 5ετή πείρα στο γνωστικό αντικείμενο της Ι.Υ.Α. σε αναγνωρισμένο κέντρο της Ελλάδας ή του εξωτερικού, ως υπεύθυνο,

β. έναν επιστήμονα των βιοϊατρικών επιστημών, πτυχιούχο πανεπιστημιακής εκπαίδευσης, με τουλάχιστον διετή πείρα στο γνωστικό αντικείμενο της Ι.Υ.Α. σε αναγνωρισμένο κέντρο της Ελλάδας ή του εξωτερικού,

γ. μια μαία, με τουλάχιστον διετή πείρα στο γνωστικό αντικείμενο της Ι.Υ.Α.,

δ. έναν ιατρό αναισθησιολόγο, αν εφαρμόζονται από τη Μ.Ι.Υ.Α. μέθοδοι που απαιτούν αναισθησία.

Άρθρο 16, παρ. 4: Η προβλεπόμενη επιστημονική στελέχωση εξαντλείται σε γυναικολόγο και βιολόγο χωρίς πρόβλεψη για ενδοκρινολόγο και ουρολόγο σύμβουλο της Μονάδας. Εκ των πραγμάτων, είναι αναγκαία είτε η διεύθυνση της ομάδας είτε η σύσταση άλλου σώματος ειδικών επιλογής υπογόνιμων ανδρών προ Ι.Υ.Α.

Άρθρο 21

Συγκρότηση της Αρχής

1. Η Αρχή συγκροτείται από τον Πρόεδρο και οκτώ μέλη. Ως Πρόεδρος ορίζεται: Καθηγητής ή Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Ε.Ι., εν ενεργεία ή μη είτε σε γνωστικό αντικείμενο της μαιευτικής-γυναικολογίας, με πείρα στην Ι.Υ.Α.

2. Ο Πρόεδρος της Αρχής διορίζεται με Προεδρικό Διάταγμα, που εκδίδεται με πρόταση του Υπουργικού Συμβουλίου, ύστερα από εισήγηση του Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και γνώμη της Επιτροπής Θεσμών και Διαφάνειας της Βουλής. Με την ίδια διαδικασία επιλέγεται και διορίζεται ο αναπληρωτής του Προέδρου.

Τα μέλη της Αρχής, καθώς και οι αναπληρωτές τους, διορίζονται με απόφαση του Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

3. Η θητεία του Προέδρου, των μελών της Αρχής και των αναπληρωτών τους είναι τετραετής και μπορεί να ανανεωθεί μία μόνο φορά. Κανείς δεν μπορεί να υπηρετήσει περισσότερα από οκτώ συνεχόμενα έτη στην ίδια θέση.

4. Η σύνθεση των μελών της Αρχής ανανεώνεται κατά το ήμισυ ανά τετραετία. Στο τέλος της πρώτης θητείας, τέσσερα μέλη της Αρχής, τα οποία κληρώνονται από τον Πρόεδρο, παρουσία όλων των μελών της, αμέσως μετά τη λήψη της απόφασης επιλογής τους, διορίζονται για επιπλέον θητεία δύο ετών. Ο Πρόεδρος της Αρχής και ο αναπληρωτής του διορίζονται πάντοτε για πλήρη θητεία.

5. Σε περίπτωση θανάτου, παραίτησης ή έκπτωσης μέλους της Αρχής διορίζεται νέο μέλος για το υπόλοιπο της θητείας. Η θητεία των μελών της Αρχής παρατείνεται αυτοδικαίως μέχρι το διορισμό νέων.

6. Ο Πρόεδρος και τα μέλη της Αρχής διορίζονται με ισάριθμους αναπληρωτές, οι οποίοι πρέπει να διαθέτουν τις ίδιες ιδιότητες και προσόντα. Εφόσον Πρόεδρος της Αρχής οριστεί Καθηγητής ή Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Ε.Ι., εν ενεργεία ή μη, σε γνωστικό αντικείμενο του δικαίου, ο αναπληρωτής του πρέπει να είναι υποχρεωτικά Καθηγητής ή Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Ε.Ι., στο γνωστικό αντικείμενο της Μαιευτικής - γυναικολογίας και αντίστροφα.

Άρθρο 21, παρ. 1: Ως Πρόεδρος της Αρχής ορίζεται Πανεπιστημιακός λειτουργός. Ο περιορισμός είναι καταχρηστικός καθώς αποκλείει άλλα άτομα από τον ευρύτερο Δημόσιο ή Ιδιωτικό Τομέα με ίσα ή καλλίτερα προσόντα για την περίπτωση. Επί πλέον ο πρόεδρος ορίζεται και δεν επιλέγεται από υποψηφίους με σχετικό ενδιαφέρον.

Συνεπώς, προτείνεται η ακόλουθη επαναδιατύπωση:

Ο Πρόεδρος, ο Αναπληρωτής και τα μέλη της Αρχής επιλέγονται από το ΚΕΣΥ και από κατάλογο υποψηφίων Πανεπιστημιακών, εκ του ΕΣΥ ή και Ιδιωτών γιατρών μετά αξιολόγηση των προσόντων τους.

Άρθρο 21, παρ. 1: Ως Πρόεδρος ορίζεται Καθηγητής ή Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Ε.Ι. εν ενεργεία ή μη. Το ηλικιακό όριο για όλους τους υπαλλήλους του Δημόσιου Τομέα κυμαίνεται από 65-67 χρόνια. Στην παρούσα περίπτωση, αν επιλεγεί Πανεπιστημιακός με σύνταξη στα 67, θα αναλάβει την Αρχή στα 68 και θα συνεχίσει μέχρι της ηλικίας των 76 ετών (βετής θητεία).

Προτείνεται τροποποίηση με την οποία επιτρέπεται οι υποψήφιοι να είναι μόνο εν ενεργεία και, λόγω της 8-τους διάρκειας της θητείας, το ανώτερο όριο κατά τον διορισμό να είναι 60 χρόνια.

Άρθρο 21, παρ. 6: Ως Πρόεδρος ορίζεται πρόσωπο είτε σε γνωστικό αντικείμενο του δικαίου είτε στο γνωστικό αντικείμενο της μαιευτικής-γυναικολογίας με πείρα σε Ι.Υ.Α. Όμως, λόγω του ειδικού αντικείμενου, της αυξημένης ευθύνης αλλά και της βαρύτητας στην απόφαση του Προέδρου (διπλή ψήφος) προτείνεται ο Πρόεδρος να επιλέγεται εκ των γιατρών και ο Αναπληρωτής από το χώρο των νομικών.

7. Ως μέλη της Αρχής ορίζονται:

α. ένας Καθηγητής Α.Ε.Ι., τουλάχιστον της βαθμίδας του μόνιμου Επίκουρου, σε γνωστικό αντικείμενο του δικαίου,

β. ένας Καθηγητής ιατρικού τμήματος Α.Ε.Ι., τουλάχιστον της βαθμίδας του μόνιμου Επίκουρου, στο γνωστικό αντικείμενο της μαιευτικής-γυναικολογίας, με πείρα στην Ι.Υ.Α.,

γ. ένας Καθηγητής Α.Ε.Ι., τουλάχιστον της βαθμίδας του μόνιμου Επίκουρου, στο γνωστικό αντικείμενο της βιολογίας ή βιοχημείας ή εμβρυολογίας ή γενετικής, με πείρα στην Ι.Υ.Α.,

δ. ένα πρόσωπο με κύρος και εμπειρία στον τομέα της βιοηθικής και της προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων,

ε. ένας μαιευτήρας-γυναικολόγος του Εθνικού Συστήματος Υγείας ή του ιδιωτικού τομέα, με πείρα στην Ι.Υ.Α.,

στ. ένας επιστήμονας στο γνωστικό αντικείμενο της βιολογίας ή βιοχημείας ή εμβρυολογίας ή γενετικής του Εθνικού Συστήματος Υγείας ή του ιδιωτικού τομέα, με πείρα στην Ι.Υ.Α.,

ξ. ένας ψυχολόγος με πείρα στη συμβουλευτική των υπογόνιμων ατόμων,

η. ένα πρόσωπο που έχει υποβληθεί σε μεθόδους Ι.Υ.Α.

Άρθρο 21, παρ. 7(α-στ): Στα βιοιατρικά μέλη της Επιτροπής περιλαμβάνονται εκτός του Προέδρου ή Αναπληρωτού και τέσσερις εκπρόσωποι γυναικολογίας, βιολογίας ή γενετικής, αλλά απουσιάζουν ενδοκρινολόγος και ουρολόγος. Η σύνθεση αυτή χρειάζεται άμεση διερεύνηση με τις απαραίτητες ως άνω ειδικότητες.

Άρθρο 21, παρ. 7(β): Το μέλος θα πρέπει να προέρχεται όχι μόνο από Α.Ε.Ι. αλλά και από τον ευρύτερο δημόσιο τομέα. Εδώ σημειώνεται ότι πρέπει να διερευνηθεί η επιτροπή με προσθήκη Ενδοκρινολόγου και Ουρολόγου με ειδικό ενδιαφέρον.

Άρθρο 21, παρ. 7(ζ): Ο/η ψυχολόγος πρέπει να προέρχεται από τον ευρύτερο δημόσιο τομέα, να έχει ειδική πείρα και να επιλέγεται όπως τα άλλα μέλη.

Άρθρο 21, παρ. 7(η): Το προτεινόμενο πρόσωπο εκ του χώρου των ατόμων που έχουν υποβληθεί σε Ι.Υ.Α. δεν καθορίζεται ως προς το φύλο και την ιδιότητα. Προτείνεται να επιλέγεται εκπρόσωπος από οργανωμένο σύλλογο ασθενών και να είναι εναλλάξ γυναίκα ή άνδρας.

2. Η Αρχή συνεδριάζει ύστερα από πρόσκληση του Προέδρου. Ο Πρόεδρος υποχρεούται να συγκαλέσει την Αρχή ύστερα από αίτηση τεσσάρων τουλάχιστον μελών της.

Άρθρο 22, παρ. 2: Η πρόσκληση της Αρχής σε συνεδρίαση ορίζεται ότι γίνεται μόνο από τον Πρόεδρο.

Προτείνεται ότι σε περίπτωση κωλύματος (ασθένεια, άδεια, κλπ) ο Αναπληρωτής πρέπει να έχει την δυνατότητα σύγκλησης της Αρχής.

Τρίτη ενότητα

Ο καθορισμός νομοθετικού πλαισίου για τη ρύθμιση των θεμάτων της Ι.Υ.Α. υπήρξε απόλυτα αναγκαίος, όμως η διαμόρφωση του νομοσχεδίου και ο τελικός νόμος έγιναν μονομερώς, με εσωστρέφεια και αποκλεισμό των λοιπών συναφών ειδικοτήτων, της ενδοκρινολογίας και ουρολογίας.

Ουσιαστικά ο ψηφισθείς νόμος εξουσιοδότησε μια ιατρική ειδικότητα, την γυναικολογία, να διαχειρισθεί απολύτως και κατά την αποκλειστική της κρίση τα θέματα της Ι.Υ.Α., παρέχοντάς της δικαιοδοσία εντελώς έξω από το γνωστικό της αντικείμενο. Η κατάσταση αυτή πρέπει να αλλάξει άμεσα και μέχρι να τροποποιηθεί ο νόμος, οι προτάσεις μας είναι:

α. Η Αρχή να περιορίσει τις δραστηριότητές της σε απολύτως αναγκαία θέματα όπως καταγραφή των κέντρων, οργάνωση της λειτουργίας τους, κλπ.

β. Οι άμεσα ενδιαφερόμενες Εταιρείες Ενδοκρινολογική, Ουρολογική και Ανδρολογική να ορίσουν εκπροσώπους τους σε μια ομάδα εργασίας επί των αλλαγών του νόμου.

γ. Οι συμφωνημένες αλλαγές να υποβληθούν για έγκριση στο Δ.Σ. των σχετικών εταιρειών και το τελικό κείμενο προτάσεων να υποβληθεί στο ΚΕΣΥ και να ενημερωθεί ο αρμόδιος Υπουργός.

δ. Στην επιστολή προς το ΚΕΣΥ θα πρέπει να επισημαίνονται:

- οι εγγενείς αδυναμίες του νόμου που ήταν προϊόν εσωστρεφούς προπαρασκευαστικής ομάδας εργασίας και των προτάσεών της.

- Η ανάγκη καταγραφής της διπλής φύσεως του προβλήματος που καθιστά την παρουσία ενδοκρινολόγου και ουρολόγου σαν ισότιμο μέλος της ομάδας.

- Τροποποιήσεις επί μέρους άρθρων-παραγράφων που διορθώνουν ήσσονος, αλλά ουσιαστικές, προβλέψεις του νόμου.

ε. Στις κύριες προτάσεις περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- άμεση διεύρυνση της Αρχής με ισότιμη συμμετοχή δύο (2) επί πλέον μελών, ενός Ενδοκρινολόγου και ενός Ουρολόγου με εκπαίδευση στην Ανδρολογία.

- Ανοικτή διαδικασία υποβολής υποψηφιοτήτων για όλες τις θέσεις με προέλευση από όλους τους χώρους (Πανεπιστημιακό, Δημόσιο, Ιδιωτικό) και επιλογή αντί ορισμού.

στ. Με την ευκαιρία της πρότασης για την τροποποίηση του νόμου ίσως είναι χρήσιμο και εκ παραλλήλου οι τρεις Εταιρείες με πρόσκληση και των Γυναικολόγων, των Ειδικών στις μεθόδους Ι.Υ.Α. και των Γενετιστών-Εμβρυολόγων να προτείνουν την δημιουργία μιας αντιπροσωπευτικής ομάδας εργασίας με στόχο την διαμόρφωση μιας Εθνικής Στρατηγικής για την Αναπαραγωγική Υγεία των Ελλήνων.

2^ο ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ “ΒΑΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ”

Στις 4-8 Ιουλίου 2006 πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης το 2^ο Πανελλήνιο Σεμινάριο «Βασικής εξέτασης σπέρματος». Το σεμινάριο αυτό ανήκει στο σχετικό κύκλο που οργανώθηκε, προ τριετίας, από το τμήμα Ανδρολογίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE-SIGA). Όπως ήδη είναι γνωστό, το σεμινάριο αυτό έγινε στην Ελλάδα, μετά από ανάθεσή του για τον Ελληνικό χώρο στην Εμβρυολόγο και μέλος της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας κ. Θεοδοσία Ζεγκινιάδου, σε συνεργασία με την Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία και είναι το 2ο που γίνεται με την οργανωτική και εκπαιδευτική ευθύνη των Ελλήνων εκπαιδευτών.

Το σεμινάριο υπήρξε και φέτος ιδιαίτερα επιτυχές. Σ' αυτό συνέβαλαν η ιδιαίτερα προσεγμένη οργάνωση από την υπεύθυνη της ομάδας κ. Θ. Ζεγκινιάδου και τον Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου, κ. Βύρωνα Ασημακόπουλου, μέλος της εκπαιδευτικής ομάδας, υπεύθυνου του πρακτικού μέρους, το φιλόξενο και άρτια εξοπλισμένο εργαστήριο της Φυσιολογίας καθώς και η αξιοποίηση του επιστημονικού και θεωρητικού μέρους από τους Έλληνες εκπαιδευτές. Σημαντικός όμως συντελεστής υπήρξε και το υψηλό ενδιαφέρον και η επιμέλεια των συμμετεχόντων. Στόχος δεν ήταν μόνο η εμφάνιση στη συγκεκριμένη εξέταση και τη διαγνωστική της δυνατότητα στην ανδρική υπογονιμότητα, αλλά και των προβληματισμών και προοπτικών που δίνονται μέσα από τη σωστή και υπεύθυνη προσέγγισή της από όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες, όπως παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια του θεωρητικού-κλινικού μέρους, από το μέλος της ομάδας κ. Σ. Νικοπούλου, Ενδοκρινολόγο, αναπλ. Διευθύντρια, τ. πρόεδρο της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας.

Το σεμινάριο περιελάμβανε θεωρητική εκπαίδευση και εκτενή και εντατική πρακτική εξάσκηση. Η προκαταρκτική αξιολόγηση δείγματος σπέρματος (Pre-test), έδωσε στους συμμετέχοντες τη δυνατότητα να συγκρίνουν τα αρχικά αποτελέσματά τους, με αυτά κατά τη διάρκεια της επί μέρους άσκησης μετά τη θεωρητική τους εκπαίδευση και

φυσικά με αυτά της τελικής τους αξιολόγησης, που έγινε τόσο σε θεωρητικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο.

Η εκπαιδευτική ομάδα εκφράζει τις θερμές ευχαριστίες στον πρόεδρο της ESHRE-SIGA Δρ Lars Björndahl για τη συνεχή υποστήριξή του στις προσπάθειές της καθώς και τη συνεργατιά του κ. Inger Söderlung, του ανδρολογικού εργαστηρίου του νοσοκομείου Karolinska και της ομάδας εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου, της οποίας η βοήθεια στο πρακτικό μέρος υπήρξε ιδιαίτερα πολύτιμη.

Ευχαριστεί επίσης τον πρόεδρο της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας καθηγητή Ν. Σοφικίτη για την αμέριστη συμπαράστασή του σε όλες τις φάσεις των προσπαθειών της.

Ευχαριστεί τέλος, ιδιαίτερα θερμά, για την εξαιρετική φιλοξενία το Διευθυντή του Εργαστηρίου Φυσιολογίας του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης Καθηγητή κ. Ν. Νικολέττο. Ο καθηγητής τιμώντας το σεμινάριο με την παρουσία του, εξέφρασε την ευχή και την πρόθεση να αποτελέσει αυτή η επιστημονική συνάντηση στην Αλεξανδρούπολη την αρχή μιας συνεχούς ενημέρωσης στον τόσο ευαίσθητο τομέα της ανθρώπινης αναπαραγωγής, όπου η γνώση δεν είναι ποτέ αρκετή να λύσει τα προβλήματα που υπάρχουν, αλλά και που συνεχώς τίθενται.

Η εκπαιδευτική ομάδα, στο πνεύμα της διατήρησης του γόνιμου διάλογου και της συνεργασίας όλων των ειδικοτήτων με ενδιαφέρον στο χώρο της ανδρολογίας, πνεύμα που τόσα χρόνια υπηρετεί με συνέπεια η Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία, υπόσχεται να συνεχίσει τις προσπάθειές της επί τα βελτίω, δίνοντας την ευκαιρία σε περισσότερους συναδέλφους με σχετικό ενδιαφέρον να το παρακολουθήσουν στο μέλλον.

Η εκπαιδευτική ομάδα
Θεοδοσία Ζεγκινιάδου
Βύρωνα Ασημακόπουλου
Σταματίνα Νικοπούλου

Αλεξανδρούπολη, 8 Ιουλίου 2006

IFFS 2007

WORLD CONGRESS

29 April - 3 May 2007

Durban South Africa

International Federation of Fertility Societies

e-mail: carolr@turnergroup.co.za

ASA 32nd

Annual Meeting

April 21-24, 2007

Hyatt Regency Tampa

Tampa, Florida

American Society of Andrology

www.andrologysociety.org

