

Dr hab. n. med. Michał Rabijewski

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Endokrynologiczne przyczyny niepłodności u mężczyzn

Endocrine causes of infertility in men

Abstrakt:

Wśród przyczyn zmniejszonej płodności u mężczyzn ważne miejsce zajmują genetyczne i nabyte zaburzenia endokrynologiczne. Pacjenci z wrodzonym hipogonadyzmem hipogonadotropowym (zespołem Kallmanna), zespołem Klinefeltera oraz innymi genetycznymi zaburzeniami osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej mają opóźnione dojrzewanie, hipogonadyzm oraz azoospermie i wymagają hormonalnej stymulacji dojrzewania, a później indukcji spermatogenezy lub technik wspomaganego rozrodu (zespół Klinefeltera). Zaburzenia spermatogenezy obserwujemy również u chorych z guzami lub chorobami zapalnymi podwzgórza i przysadki. Gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę – prolactinoma, objawia się hipogonadyzmem, zaburzeniami wzwodu oraz zmniejszoną płodnością. Niekiedy zaburzenia płodności obserwujemy u chorych z tzw. czynnościowym hipogonadyzmem, związanym z otyłością, stresem, niedowagą lub nadmiernym wysiłkiem fizycznym oraz po stosowaniu sterydów anabolicznych. Pacjenci z wymienionymi chorobami endokrynologicznymi oraz z zaburzeniami czynności tarczycy nie zawsze mają upośledzoną spermatogenezę, ale często występuje hipoandrogenizm i zaburzenia wzwodu także ograniczające płodność u mężczyzn.

Słowa kluczowe: spermatogeneza, niepłodność, mężczyźni, hormony.

Abstract:

Impairment of fertility is a growing health problem. It should be always considered in relation to both partners, as it affects to a similar extent women and men. Proper development and function of male and female reproductive organs, the processes of egg cell and sperma formation and development as well as of conception and pregnancy maintenance depend on interaction of a number of factors, including hormones. Functioning of ovaries and testes is closely related to the activity of other endocrine glands. Therefore, infertility can be the result of a malfunction of the pituitary, thyroid or adrenals. The article discusses the most common causes of primary hypogonadism as well as hypothalamic and pituitary dysfunctions leading to hypogonadism, in particular gonadotropin deficiency and hyperprolactinemia. Special attention was paid to the endocrine effects of eating disorders, which result in impaired fertility. We also discussed the impact on fertility of the thyroid and adrenal diseases

Key words: spermatogenesis, infertility, men, hormones.

Wprowadzenie

Zaburzenia płodności stanowią narastający problem zdrowotny. Obecnie szacuje się, że nawet 15% par ma problemy z uzyskaniem potomstwa. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia zaburzenia płodności rozpoznajemy, gdy występuje brak ciąży po 12 miesiącach regularnego współżycia bez stosowania antykoncepcji (Gnoth i in., 2005). Ta definicja jest stosowana u par w wieku do 35 lat, natomiast u par > 35 roku życia diagnostyka zaburzeń płodności powinna być podjęta już po 6 miesiącach starań o ciążę, ponieważ potencjał płodności w tym wieku jest już zmniejszony.

Jeżeli para bezskutecznie stara się o ciążę, diagnostykę należy podjąć równolegle u obojga partnerów, ponieważ przyczyny obniżonej płodności dotyczą w podobnym stopniu kobiet i mężczyzn (po około 30%), natomiast u około 20% nieprawidłowości występują u obojga partnerów. Mimo postępu wiedzy nadal u około 20% par zaburzenia płodności mają nieznaną etiologię.

Proces rozwoju i dojrzewania zewnętrznych i wewnętrznych narządów rozrodczych, powstawanie i dojrzewanie plemników, a także poczęcie dziecka uzależnione są od wielu mechanizmów i czynników, wśród których ważne miejsce zajmują hormony. Dlatego też niepłodność może być skutkiem nieprawidłowego funkcjonowania nie tylko jąder, ale też podwzgórza, przysadki, tarczycy czy nadnerczy. Szczególnie negatywny wpływ na płodność u mężczyzn mają patologie układu podwzgórzowo-przysadkowego, prowadzące do hipogonadyzmu i azoospermii (hipogonadyzm hipogonadotropowy, prolactinoma), ale należy pamiętać, że niektóre choroby ogólnoustrojowe i styl życia też mogą wpływać negatywnie na czynność hormonalną podwzgórza i przysadki (otyłość, jadłowstręt, nadmierny wysiłek fizyczny).

Synteza testosteronu przez komórki Leydiga w jądrach oraz spermatogeneza w nabłonku plemnikotwórczym pozostają pod kontrolą osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej (hypothalamo-pituitary-gonadal axis – HPG). Gonadoliberyna (GnRH) jest dekapeptydem syntetyzowanym w podwzgórzowych neuronach GnRH, uwalnianym pulsacyjnie do krwioobiegu i pobudzającym gonadotropiny w przednim płacie przysadki. Pod jej wpływem uwalniane są hormony gonadotropowe: hormon luteinizujący (LH) oraz hormon folikulotropowy (FSH). Te glikoproteiny odpowiadają za rozwój, dojrzewanie i czynność jąder. Do osiągnięcia prawidłowej spermatogenezy konieczne są obie gonadotropiny – LH wiąże się z receptorem na komórkach Leydiga i pobudza syntezę testosteronu, natomiast FSH łączy się z receptorem na komórkach Sertolego i aktywuje dojrzewanie plemników

podczas spermatogenezy (Weinbauer i in., 2010). Mężczyźni z chorobami układu podwzgórzowo-przysadkowego mają obecnie duże szanse na uzyskanie potomstwa metodami naturalnymi po zastosowaniu hormonalnej stymulacji spermatogenezy.

1. Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Wrodzony izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy (congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism – CHH) ma podłoże genetyczne i objawia się częściowym lub całkowitym brakiem dojrzewania płciowego w związku z upośledzeniem sekrecji gonadotropin wtórnym do braku lub zaburzonego działania GnRH. Objawom tym nie towarzyszą anomalie anatomiczne układu podwzgórzowo-przysadkowego i inne deficyty hormonalne. CHH klasycznie dzielimy na 2 typy: zespół Kallmanna z towarzyszącą anosmią lub upośledzeniem węchu (50-60% przypadków) oraz innymi wadami genetycznymi (zaburzenia budowy czaszki i zębów, hyperteloryzm, clinodactylia, syndactylia, jednostronna agenezję nerki i inne rzadkie wady) oraz tzw. normosmic-IHH (non-Kallmann syndrome), występujący u 40-50% pacjentów z IHH. U tych chorych nie obserwujemy zaburzeń węchu ani innych wad genetycznych. W zespole Kallmanna hiposmia/anosmia wynika z hipoplazji/aplazji opuszek węchowych, a hipogonadyzm jest wynikiem braku GnRH, spowodowanego defektem migracji neuronów GnRH do podwzgórza (Weinbauer i in., 2010).

CHH jest heterogennym zespołem klinicznym, dziedziczonym najczęściej sporadycznie, ale opisano także dziedziczenie sprzężone z płcią (X-linked), autosomalne dominujące i recesywne (Rabijewski, 2011). Częstość CHH wynosi 1/4000 do 1/10 000 mężczyzn (2-5 razy częściej niż u kobiet).

Opisano wiele genów zaangażowanych w molekularny mechanizm choroby. Kodują one neuropeptydy i białka niezbędne do rozwoju i migracji neuronów GnRH oraz uczestniczące w różnych etapach działania GnRH. Mutacje KAL1, FGFR1/FGF8, PROK2/PROKR2, NELF, CHD7, HS6ST1, WDR11 oraz SEMA3A są związane z defektami migracji neuronów GnRH i prowadzą do zespołu Kallmanna. Mutacje genów KISS1/KISS1R, TAC3/TACR3 oraz GNRH1/GNRHR związane są z wydzielaniem i działaniem GnRH i występują u chorych z non-Kallmann syndrome. U około 70% pacjentów z IHH podłoże genetyczne pozostaje nieznane (Silveira i in., 2010).

Klinicznie CHH objawia się hipogonadyzmem, azoospermią i często ginekomastią. Obserwujemy bardzo niskie stężenia testosteronu (<1 ng/mL) oraz obniżone, ale też prawidłowe stężenia LH i FSH. Odpowiedź na stymulację GnRH jest nieprawidłowa, obserwuje się natomiast prawidłowy przyrost testosteronu po

stymulacji hCG. Hipogonadyzmowi mogą towarzyszyć zaburzenia wzroku i słuchu, rozwoju mózdzku oraz wnetrostwo i spodziectwo (Rabijewski, 2011).

Nabyty HH (acquired HH – AHH) może być wynikiem chorób albo zaburzeń funkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego i często współwystępuje niedoczynność innych osi hormonalnych. Do przyczyn należą: sarkoidoza, limfocytowe zapalenie przysadki, histiocytoza i gruczolaki przysadki. Nabyty w wieku dorosłym izolowany HH (adult-onset isolated HH) może być wynikiem stosowanych leków, chorób układowych lub hiperprolaktynemii (prolactinoma). Należy także wykluczyć niedoczynność tarczycy i hemochromatozę (Silveira i in., 2002).

Czynnościowy HH (functional HH – FHH) może występować u chorych narażonych na przewlekły stres, zarówno psychiczny jak i fizyczny (nadmierny wysiłek fizyczny u sportowców, restrykcyjna dieta, jadłowstręt psychiczny) oraz u osób otyłych. U tych chorych zahamowana jest pulsacyjna sekrecja GnRH. Inną częstą przyczyną FHH jest stosowanie dopingu farmakologicznego (steroidów o działaniu androgenowo-anabolicznym) (Corona i in., 2018).

U pacjentów z AHH i FHH obserwujemy często zaburzenia spermatogenezy oraz hipogonadyzm, ale podstawą ich leczenia, z wyjątkiem rzadkich przypadków idiopatycznego HH w wieku podejrzewaniowym, jest usunięcie przyczyny zaburzeń sekrecji GnRH, a leczenie hormonalne jest stosowane rzadko i nie jest postępowaniem przyczynowym.

CHH najczęściej objawia się opóźnionym dojrzewaniem, a zaburzenia spermatogenezy są dalszym efektem choroby. Aby myśleć w przyszłości o płodności, leczenie należy rozpocząć od stymulacji dojrzewania. Jeżeli pacjent prezentuje objawy opóźnionego dojrzewania w wieku 14 lat (przeddojrzewaniowe stężenia LH, FSH i testosteronu, wielkość jąder <4 ml), niezwłocznie po postawieniu rozpoznania CHH należy rozpocząć leczenie testosteronem, zwykle w postaci domięśniowych estrów (enantan, cypionat lub undecanian) (Palmert i in., 2012). Zwykle zaczynamy od podawania estrów testosteronu (enantan) w dawkach 50 mg co 28 dni i stopniowo zwiększamy dawkę do pełnej dawki (100-200 mg/2 tygodnie) w okresie 18-24 miesięcy. Osiągnięcie pełnej androgenizacji wymaga nawet 3 lat leczenia i zależy od wieku, w którym rozpoczęto terapię. Jeżeli leczenie CHH rozpoczynamy późno (po 16 roku życia) i pacjent prezentuje objawy opóźnionego dojrzewania, a zwłaszcza jego braku, stosujemy wyższe dawki testosteronu (100-200 mg enantanu testosteronu co 28 dni, a następnie co 2-3 tygodnie). Leczenie testosteronem nie powoduje dojrzewania jąder, a jeżeli w jego trakcie obserwuje się powiększanie ich objętości, to świadczy to o odwracalnym CHH (10-20%). Należy

podkreślić, że stymulacja dojrzewania testosteronem u pacjentów z CHH nie zamyka w przyszłości drogi do skutecznej stymulacji spermatogenezy.

Możemy także rozpoczynać leczenie CHH od stymulacji gonadotropinami. Po stwierdzeniu pokwitaniowych stężeń testosteronu (0,1 ng/ml), braku cech dojrzewania i objętości jąder <4 ml rozpoczynamy leczenie od dawki 2x250-500 IU hCG/tydzień podskórnie oraz zwiększamy dawkę o 250-500 IU co 6 miesięcy do maksymalnej dawki 3x2500 IU hCG/tydzień. Celem leczenia jest osiągnięcie „dojrzwaniowych” stężeń testosteronu ($\geq 1,5$ ng/ml, tj. 5,2 nmol/l) po około 6 miesiącach leczenia oraz stężeń $\geq 3,5$ ng/ml (≥ 12 nmol/l) po 12 miesiącach leczenia. Po osiągnięciu stężenia testosteronu $\geq 1,5$ ng/ml dołączamy hMG w dawce 3x75-150 IU/tydzień (Young, 2012). Taki schemat jest możliwy do stosowania u pacjentów rokujących długie leczenie hCG/hMG, co jest trudne ze względów finansowych. Jeżeli jest to niemożliwe, stosujemy go po osiągnięciu pełnej androgenizacji testosteronem z perspektywą bankowania nasienia do czasu wykorzystania w technikach rozrodu wspomaganego lub naturalnego poczęcia potomstwa.

U pacjentów z częściową/prawidłową androgenizacją oraz przeddojrzwaniowym HH stymulację spermatogenezy rozpoczynamy od pełnej dawki hCG – 2x1500 IU hCG/tydzień. Monoterapia hCG może być skuteczna u chorych z objętością jąder > 4 ml. Jeżeli po 6-9 miesiącach leczenia stężenie testosteronu będzie nadal <12 nmol/l, należy zwiększyć dawkę hCG o 500-1000 IU na iniekcję do maksymalnej dawki 3x2500 IU/tydzień. Po 3-6 miesiącach stosowania hCG dołączamy hMG w dawce 3x75-150 IU/tyd. (Rohayem, Nieschlag, 2017).

U większości pacjentów leczonych hCG bądź hCG/hMG udaje się uzyskać plemniki w ejakulacie. Na sukces stymulacji spermatogenezy wpływają liczne czynniki, jak przebyte wnetrostwo, które zmniejsza szansę stymulacji i wymaga dłuższego leczenia, również objętość jąder <4 ml oraz niskie stężenie inhibiny B zwiastują gorsze wyniki leczenia. Przeprowadzona w 2014 roku metaanaliza badań u pacjentów z CHH wykazała, że w trakcie leczenia hCG/hMG średnia koncentracja plemników wynosiła 5.9 mln/ml (4,7-7,1 mln/ml) oraz w trakcie stymulacji GnRH średnio 4.3 mln/ml (1,8-6,7 mln/ml) (Rastrali i in., 2014), tak, więc znacznie odbiegała od norm WHO, jednak niska koncentracja plemników u tych chorych nie jest najważniejszym predykatorem płodności.

Jeżeli parametry nasienia są stabilne i nie ulegają dalszej poprawie w kolejnych badaniach, a pacjent nie planuje ojcostwa w najbliższym czasie, należy rozważyć bankowanie nasienia. Paroletnie leczenie hCG/hMG jest drogie i w praktyce rzadko stosowane. Bankowanie należy wykonać w czasie stosowania gonadotropin, jeszcze przed przestawieniem chorego na leczenie zastępcze testosteronem. Jednakże ponowna stymulacja spermatogenezy jest skuteczna u

większości chorych i uzyskiwana szybciej niż podczas pierwszego cyklu stymulacji, nawet po długotrwałym leczeniu zastępczym testosteronem. Dlatego bankowanie nasienia jest szczególnie rekomendowane u chorych z bardzo słabą odpowiedzią na stymulację spermatogenezy podczas pierwszego cyklu leczenia lub u chorych pragnących skorzystać z technik wspomaganego rozrodu. Stymulacja spermatogenezy za pomocą hCG zajmuje zwykle 4-6 miesięcy a hMG jest dodawane zwykle, gdy koncentracja plemników nadal utrzymuje się <10 mln/ml i jest zwiększana do dawki maksymalnej (150 IU sc 3/tyd.), jeżeli nie doszło do zapłodnienia lub koncentracja plemników pozostaje <20 mln/ml po 6 miesiącach terapii skojarzonej hCG/hMG. Zwykle do zapłodnienia dochodzi po 2-3 latach leczenia gonadotropinami przy koncentracji plemników między 5 a 20 mln/ml, ale może ono wystąpić przy koncentracji <5 mln/ml (Liu i in., 2009).

Ciąże uzyskuje 40-55% mężczyzn z HH poddanych stymulacji hormonalnej. Do zapłodnienia może dojść u pacjentów z obniżoną liczbą plemników, jeżeli inne parametry nasienia są prawidłowe. Jednak u 12,5% do 20% pacjentów wymaga technik rozrodu wspomaganego. Techniki ART są skuteczniejsze u mężczyzn, u których osiągnięto maksymalne wymiary jąder. Zapłodnienie jest osiągnięte w 50–60% procedur ICSI, a ciąży w około 1/3 cykli (Resorlu i in., 2009). Przy słabej odpowiedzi na stymulację hCG/hMG konieczne jest poddanie pacjenta procedurze TESE-ICSI, w więc biopsji jąder z zapłodnieniem pozaustrojowym. Po uzyskaniu potomstwa albo najwcześniej po ukończeniu 1 trymestru ciąży pacjenci z CHH powinni zostać przestawieni na leczenie zastępcze testosteronem. Wprawdzie sukces pierwszej stymulacji spermatogenezy skraca spodziewany czas uzyskania płodności podczas kolejnej stymulacji, ale nie gwarantuje ponownego sukcesu w przyszłości, dlatego celowym jest standardowe bankowanie nasienia

2. Hipogonadyzm hipergonadotropowy

Charakteryzuje się: zwiększonym stężeniem LH i FSH, niskim stężeniem testosteronu i zaburzeniami spermatogenezy. Test z GnRH wykazuje prawidłową funkcję przysadki w zakresie wydzielania LH i FSH, natomiast test z hCG wykazuje brak wzrostu lub niedostateczny wzrost stężenia testosteronu. Stężenie FSH jest bardziej czułym parametrem niż stężenie LH, ponieważ FSH ma dłuższy okres półtrwania i podlega mniejszym wahaniom związanym z pulsacyjnym rytmem wydzielania.

Spowodowany jest pierwotnym uszkodzeniem gonady, ale może też towarzyszyć różnym chorobom ogólnoustrojowym. W tych przypadkach kliniczne objawy hipogonadyzmu występują na dalszym planie.

Zespół Klinefeltera jest najczęstszą przyczyną hipogonadyzmu hipergonadotropowego. Związany jest on z występowaniem dodatkowego chromosomu X (kariotyp 47,XXY). Występuje z częstością 0,1-0,2% w ogólnej populacji (1/400-1/1000 płodów męskich wg różnych danych) i u 20% mężczyzn z azoospermią. Około 80% prezentuje kariotyp 47,XXY, 20%-47,XXX, 47,XXXXY, 48,XXYY, 46XY/47XXY lub nieprawidłowe chromosomy X. W około 10% przypadków jest zdiagnozowany prenatalnie, w 25% w dzieciństwie i młodości, ale aż w 65% nie jest zdiagnozowany. Często zespół Klinefeltera, jak i inne uwarunkowane genetycznie anomalie prowadzące do hipogonadyzmu pierwotnego o dyskretnych cechach klinicznych, rozpoznajemy w trakcie diagnostyki zaburzeń płodności. Przebiega z dysgenezą, zwłóknieniem i hialinizacją kanalików plemnikotwórczych, powodując ich zarośnięcie i w konsekwencji azoospermię. Występuje też nieprawidłowa budowa komórek Leydiga i zmniejszenie syntezy testosteronu. Przyczyną zespołu Klinefeltera jest brak rozdzielenia się chromosomów podczas mejozy u matki.

Objawy zespołu Klinefeltera są bardzo zróżnicowane. Zwykle nie występują przed okresem dojrzewania. Rzadko występuje opóźnione dojrzewanie płciowe o 1-2 lata. Po okresie dojrzewania prącie i moszna pozostają małe, jądra także są małe (do 4 ml) i twarde. U 80% chorych zmniejszone jest owłosienie twarzy i tułowia, ginekomastia występuje w 70%. Charakterystyczną cechą są zaburzenia proporcji ciała — długie kończyny dolne w stosunku do długości tułowia oraz większy rozstaw kończy górnych niż wzrost. Najczęściej występuje azoospermia, ale jeżeli genotyp 47,XXY występuje tylko w jądrach, to może być zachowana płodność. Z powodu niedoboru testosteronu podwyższone są stężenia LH i FSH, co powoduje wzrost poziomu estradiolu i ginekomastię. U pacjentów z zespołem Klinefeltera ryzyko raka gruczołów piersiowych wzrasta 20-krotnie (Rabijewski, 2011).

W leczeniu zespołu Klinefeltera stosujemy wyłącznie androgeny, ale reakcja na nie jest indywidualna, niektórzy pacjenci prezentują oporność receptorową na androgeny. Mimo leczenia u niektórych chorych gęstość mineralna kości pozostaje niska i obserwujemy zwiększone ryzyko złamań patologicznych. Ginekomastia jest leczona operacyjnie. Od paru lat dostępna jest technika M-TESE (*microscopic testicular sperm extraction*), która polega na biopsji jąder pod kontrolą mikroskopową i poszukiwaniu pojedynczych plemników do wykorzystania w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego. Naturalne zapłodnienie i stymulacja hormonalna spermatogenezy u tych chorych nie jest możliwa (Nieschlag, 2013).

3. Hiperprolaktynemia – prolactinoma

Hiperprolaktynemia niewielkiego stopnia może być związana z brakiem hamującego oddziaływania podwzgórzowej dopaminy na prawidłowe komórki laktotropowe przysadki w następstwie upośledzenia jej syntezy lub transportu z podwzgórza do przysadki w przebiegu guzów podwzgórza, chorób naciekowo-zapalnych i urazów czaszki. Związana może być także z przyjmowaniem leków wpływających na podwzgórzowo-przysadkowe wydzielania PRL (Zgliczyński i in., 2011).

Wysokie stężenia PRL, przekraczające 150-200 ng/mL przemawiają za gruczolakiem laktotropowym przysadki – *prolactinoma*. Objawami *prolactinoma* poza występującym często zmniejszeniem libido i dysfunkcją erekcyjną oraz ginekomastią mogą być bóle głowy i ograniczone pole widzenia związane z obecnością guza przysadki. Hiperprolaktynemia może upośledzać wydzielanie GnRH, a przez to gonadotropin, hamuje także receptory gonadotropinowe w gonadach, co w konsekwencji upośledza spermatogenezę i czynność dokrewną jąder. *Prolactinoma* u mężczyzn rozpoznawana jest późno, gdy guz ma charakter makrogruczolaka, ale z reguły dobrze reaguje na leczenie agonistami dopaminy. Nie należy rozpoczynać leczenia testosteronem u chorych z *prolactinoma* i hipogonadyzmem przed wdrożeniem leczenia agonistami dopaminy, ponieważ może to doprowadzić do zwiększenia wielkości guza. W leczeniu stosujemy agonistów receptorów dopaminergicznych D2 (bromokryptyna, kabergolina lub quinagolid). Celem leczenia jest normalizacja osi podwzgórzowo-przysadkowej i zmniejszenie wielkości guza, co skutkuje przywróceniem spermatogenezy.

3. Inne gruczolaki przysadki i szypuły

Zaburzenia spermatogenezy i hipogonadyzm może także występować w przebiegu innych nowotworów okolicy siodła tureckiego, upośledzających czynność podwzgórza i przysadki. Należy tu wymienić guzy pochodzenia dysontogenetycznego, głównie czaszkogardlaki (craniopharyngioma), guzy wydzielające podjednostkę alfa hormonów glikoproteinowych lub beta podjednostki LH i FSH oraz nieczynne hormonalnie gruczolaki przysadki. Rozpoznanie gonadotropinoma ułatwia wykazanie podwyższonego stężenia podjednostki alfa i podwyższonego stężenia FSH wobec niskich wartości LH oraz paradoksalnego przyrostu wydzielania alfa-podjednostki i gonadotropin po TRH. Wyrazem klinicznym są zaburzenia neurologiczne, bóle głowy z ograniczonym polem widzenia i niedoczynność przysadki w tym hipogonadyzm z zaburzeniami potencji. Leczenie jest operacyjne,

wspomagane agonistami dopaminy. Należy podkreślić, że wszystkie zmiany guzowate przysadki i okolicy siodła tureckiego mogą powodować tzw. „efekt masy” i istotnie pogarszać funkcje przysadki. Ponieważ gonadotropiny przysadki są najbardziej wrażliwe na ten efekt, pierwszym objawem zmian chorobowych okolicy przysadki i szypuły są zwykle cechy hipogonadyzmu oraz zaburzenia spermatogenezy.

Hipogonadyzm może być objawem chorób naciekowych podwzgórza i przysadki (sarkoidoza, gruźlica, histiocytowa i hemochromatoza), a także zapaleń limfocytarnych (autoimmunoagresja) i nieswoistych mózgu.

4. Hipogonadyzm czynnościowy i jego konsekwencje

Znane jest zjawisko występowania hipogonadyzmu czynnościowego (hipogonadotropowego) podczas długotrwałego stresu i wysiłku fizycznego. Podłożem tych zmian jest wpływ kortykoliberyny (CRF) wydzielanej w dużych ilościach, która poprzez zwiększenia aktywności β -endorfin w podwzgórzu hamuje wydzielanie GnRH. Z drugiej strony zwiększa stężenie kortyzolu, który hamuje czynność gonadotropową przysadki, zmniejszając produkcję testosteronu. Również niedobór masy ciała w przebiegu anoreksji może prowadzić do zmniejszenia stężenia LH i niedoboru testosteronu (Becker, 1999). Z drugiej strony znaczna otyłość powoduje nasilenie aromatyzacji testosteronu do estradiolu w obwodowej tkance tłuszczowej i w konsekwencji zahamowanie syntezy gonadotropin oraz zmianę stosunku T/E2 i względny hipogonadyzm. Wyrazem opisanych zaburzeń jest nie tylko istotny klinicznie niedobór testosteronu, ale również w różnym stopniu upośledzona spermatogeneza. Tym niemniej czynnościowy hipogonadyzm występuje częściej u kobiet i może powodować wtórne zaburzenia owulacji.

Hipogonadyzm czynnościowy (hipogonadotropowy) może być wyrazem ciężkich schorzeń ogólnoustrojowych (cukrzyca, niewydolność nerek i wątroby, AIDS), depresji czy choroby alkoholowej. U chorych na AIDS niedobór testosteronu jest związany z niskimi stężeniami gonadotropin (co wskazuje na upośledzenie funkcji przysadki), ale u części chorych stwierdza się podwyższone stężenia LH i FSH, co wskazuje na upośledzenie czynności jader.

5. Tarczyca a spermatogeneza

Wiele czynników hormonalnych wpływa na powstawanie i dojrzewanie komórek Sertolego w jądrze, w tym hormony tarczycy, wydaje się, że trijodotyronina (T3), główny hormon tarczycowy działający na poziomie receptorów tkankowych,

istotnie reguluje powstawanie komórek Sertolego w życiu płodowym i warunkuje osiągnięcie ich dojrzałości w życiu dorosłym. Hormony tarczycy wpływają również na dojrzewanie i czynność komórek Leydiga i steroidogenezę (Wajner i in., 2009).

W wieku przeddojrzewaniowym u pacjentów z niedoczynnością tarczycy obserwuje się podwyższone stężenia LH i FSH mimo nadal niskich stężeń testosteronu. U dorosłych mężczyzn z niedoczynnością tarczycy wykazano objawy hipogonadyzmu, ale stężenia LH i FSH były albo podwyższone, albo obniżone (Wortsman i in., 1987). Natomiast stężenie gonadotropin są zwykle prawidłowe u chorych z nadczynnością tarczycy. Wykazano natomiast zwiększoną odpowiedź LH i FSH na GnRH u chorych z tyreotoksykozą. W kilku badaniach wykazano obniżenie stężenia testosteronu u chorych z niedoczynnością tarczycy, natomiast obserwowano prawidłowe stężenia wolnego testosteronu, co może wiązać się ze zmianami w stężeniu globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Tyroksyna podczas leczenia niedoczynności tarczycy lub jej nadmiar w nadczynności tarczycy powodują wzrost stężenia SHBG i w konsekwencji obniżenie stężenia wolnego testosteronu, co może powodować kliniczne objawy hipogonadyzmu, w tym zaburzenia wzrodu. Wykazano również zmniejszoną odpowiedź testosteronu na stymulację hCG u chorych z niedoczynnością tarczycy, co świadczy o upośledzeniu czynności komórek Leydiga u tych chorych (Wajner i in., 2009).

Należy także pamiętać, że niskie T₃, wysokie TSH i podwyższone stężenie prolaktyny u chorych z niedoczynnością tarczycy mogą bezpośrednio hamować steroidogenezę w komórkach Leydiga (Rojdmark i in. 1988). Natomiast u chorych z nadczynnością tarczycy obserwujemy nie tylko zwiększone stężenie SHBG, ale także obniżony klirens testosteronu, ale wobec prawidłowych stężeń wolnego testosteronu (zwiększone SHBG), nie obserwujemy klinicznych objawów nadmiaru androgenów. U chorych z nadczynnością tarczycy również zwiększona konwersja testosteronu do estradiolu utrzymuje prawidłowe stężenia tego hormonu w surowicy. Te podwyższone stężenia estradiolu powodują obniżenie libido i ginekomastię.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy w wieku prepubertalnym obserwuje się zmiany morfologiczne w jądrach, skutkujące pogorszeniem parametrów spermatogenezy (Laron i in., 1970). Wykazano włóknienie i hialinizację kanalików nasiennych, zmniejszenie ich średnicy, zcieńczenie i obrzęk. Natomiast u dorosłych mężczyzn niedoczynność tarczycy ma mniejszy wpływ na morfologię jąder. Wykazano natomiast korelację pomiędzy mianem przeciwciał aTPO a astenozoospermią oraz dodatnią korelację między stężeniem tyroksyny a koncentracją plemników (Meeker i in., 2007). U mężczyzn z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa wykazano oligozoospermię i zmniejszenie ruchliwości plemników,

a także asthenospermię, hypospermię i necrospermię. Zmiany parametrów spermogramu są odwracalne po wyrównaniu czynności tarczycy.

U pacjentów z nadczynnością tarczycy obserwuje się przedwczesny wytrysk oraz obniżone libido, natomiast niedoczynność tarczycy współistnieje z obniżeniem libido, zaburzeniami wzwodu i anorgazmią.

6. Otyłość a męska płodność

Jedną z wielu przyczyn zwiększenia częstości zaburzeń spermatogenezy wśród mężczyzn jest otyłość i jej konsekwencje metaboliczne. Rozpatruje się wiele mechanizmów, poprzez które nadmierna masa ciała i związane z nią choroby (cukrzyca typu 2, dyslipidemia) negatywnie wpływają na zdolność mężczyzn do rozrodu. Otyłość i zaburzenia metaboliczne odgrywają niekorzystną rolę w patogenie zaburzeń seksualnych na tle miażdżycy.

Dane pochodzące z badania *The Danish National Birth Cohort Study* wykazały, że wśród ponad 47 800 par oczekiwanie na ciążę wynosiło ponad 12 miesięcy znacznie częściej u mężczyzn z BMI > 30 kg/m² (Ramlau-Hansen i in., 2007). Te dane stają się jeszcze istotniejsze wobec faktu, że obecnie 65% populacji światowej żyje w krajach borykających się z problemem otyłości. Wykazano niezbitą korelację pomiędzy BMI a gorszą koncentracją i ruchliwością plemników (Eisenberg, 2014).

Najważniejsze mechanizmy powodujące pogorszenie jakości nasienia u otyłych mężczyzn to: hipogonadyzm hipogonadotropowy, zwiększona aromatyzacja testosteronu do estradiolu w tkance tłuszczowej, niskie stężenie SHBG, pogorszenie "jakości" materiału genetycznego w związku z uszkodzeniami DNA oraz zaburzenia wzwodu na tle zmian miażdżycowych i hormonalnych (Kozakowski, Dodek, 2017).

Otyłość z immunologicznego punktu widzenia można traktować jako stan zapalny, charakteryzujący się nadmierną syntezą cytokin zapalnych (adipocytokin), jak TNF α czy interleukina 6 (Il-6), które hamują produkcję kisspeptyny niezbędnej do prawidłowej syntezy gonadoliberyny (GnRH). Dodatkowy wzrost aromatyzacji testosteronu do estradiolu nasila niekorzystny wpływ otyłości na czynność podwzgórza. Otyłość powoduje również oporność na leptynę, która zwiększa syntezę GnRH. Z kolei zmniejszenie syntezy FSH powoduje zmniejszenie syntezy inhibiny B w komórkach Sertolego, której rolą jest stymulowanie komórek Leydiga do syntezy testosteronu, a z drugiej strony, jest markerem spermatogenezy. Jej niedobór u chorych z otyłością jest znacznikiem zaburzeń czynności nabłonka plemnikotwórczego i komórek Sertolego (Kozakowski, Dodek, 2017).

Badania oceniające wpływ otyłości na jakość nasienia są trudne do interpretacji, tym niemniej zaobserwowano, że otyłość znacznie nasila problemy z uzyskaniem ciąży metodami wspomaganego rozrodu, zwiększa ilość poronień (Bakos i in., 2011) oraz zmniejsza liczbę urodzonych dzieci po zabiegach IVF wśród otyłych ojców. Wykazano również korelację pomiędzy BMI a zwiększeniem syntezy wolnych rodników tlenkowych (ROS), które uszkadzają strukturę DNA w plemnikach i błony komórkowe w komórkach germinalnych oraz negatywny wpływ wysokiego BMI na ruchliwość plemników, reakcję akrosomalną oraz na implantację zarodków (La Vignera i in., 2012).

Bibliografia:

- Bakos H.W., Henshaw R.C., Mitchell M., Lane M. (2011), Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology, *Fertility and Sterility*, 95(5), 1700-1704.
- Becker A. (1999), Eating Disorders, *The New England Journal of Medicine*, 341, 614-616.
- Corona G., Rastrelli G., Reisman Y. i in. (2018), The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism, *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(3), 277-292.
- Eisenberg M.L., Kim S., Chen Z. i in. (2014), The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study, *Human Reproduction*, 29(2), 193-200.
- Gnoth C., Godehardt E., Frank-Herrmann P. i in (2005), Definition and prevalence of subfertility and infertility, *Human Reproduction*, 20(5), 1144-1147.
- Kozakowski J., Dodek P. (2017), Impairment of male fertility – a consequential problem of our time. The impact of obesity and related metabolic disorders, *Postępy Nauk Medycznych*, 12, 674-678.
- La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E., Calogero A.E. (2012), Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters, *Journal of Andrology*, 33(1), 53-58.
- Laron Z., Karp M., Dolberg L. (1970), Juvenile hypothyroidism with testicular enlargement, *Acta Paediatrica Scandinavica*, 59, 317-322.
- Liu P.Y., Baker H.W., Jayadev V. i in. (2009), Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(3), 801-808.

- Meeker J.D., Godfrey-Bailey L., Hauser R. (2007), Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic, *Journal of Andrology*, 28(3), 397-406.
- Nieschlag E. (2013), Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated, *Deutsches Arzteblatt International*, 110(20), 347-53.
- Palmert M.R., Dunkel L. (2012), Clinical practice. Delayed puberty, *The New England Journal of Medicine*, 366(5), 443-453.
- Rabijewski M. (2011), *Hipogonadyzm w mężczyźnie*, (w:) *Endokrynologia*, W. Zgliczyński (red.), Medical Tribune Polska.
- Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Nohr E.A. i in. (2007), Subfecundity in overweight and obese couples, *Human Reproduction*, 22(6), 1634-1637.
- Rastrelli G., Corona G., Mannucci E. i in. (2014), Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study, *Andrology*, 2(6), 794-808.
- Resorlu B., Abdulmajed M.I., Kara C. i in. (2009), Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotrophic hypogonadism? A comparison between idiopathic and secondary hypogonadotrophic hypogonadism, *Human Fertility*, 12, 204-208.
- Rohayem J., Nieschlag E. (2017), *Stimulation of spermatogenesis in hypogonadal men*, (w:) *Male hypogonadism*, I.J. Winters, I.T. Huhtaniemi (red.), 423-436, Berlin: Springer.
- Rojdmark S., Berg A., Kallner G. (1988), Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism, *Hormone Reserche*, 29(5-6), 185-190.
- Silveira L.F., MacColl G.S., Bouloux P.M. (2002), Hypogonadotropic hypogonadism, *Seminars in Reproductive Medicine*, 20(4), 327-338.
- Silveira L.F., Trarbach E.B., Latronico A.C. (2010), Genetics basis for GnRH dependent pubertal disorders in humans, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 324(1-2), 30-38.
- Wajner S. M., Wagner M. S., Maia A. L. (2009), Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function, *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 53(8), 976-982.
- Weinbauer G.cF., Luetjens C.cM., Simoni M. i in. (2010), *Physiology of testicular function*, w: *Andrology: male reproductive health and dysfunctions*, red. Nieschlag E., Behre H. M., Nieschlag S., Springer, Berlin, 11-59.
- Wortzman J., Rosner W., Dufau M.L. (1987), Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism, *The American Journal of Medicine*, 82(2), 207-212.

Young J. (2012), Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(3), 707-718.

Zgliczyński W., Witek P., Zdunowski P. (2011), Guzy przysadki. Prolaktyнома i hiperprolaktynemia, w: *Wielka Interna. Endokrynologia. Część I*, A. Antczak, M. Myśliwiec, P. Pruszczyk (red.), 67-74, Tom 11, Wyd. I. Medical Tribune.