



Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής
Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ
Ιατρική Σχολή
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Η ορμονική πρόκληση σπερματογένεσης ΑΠΟΔΙΔΕΙ

Δημήτριος Γ. Γουλής
Επίκουρος καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής ΑΠΘ

Δήλωση συμφερόντων

Δήλωση συμφερόντων

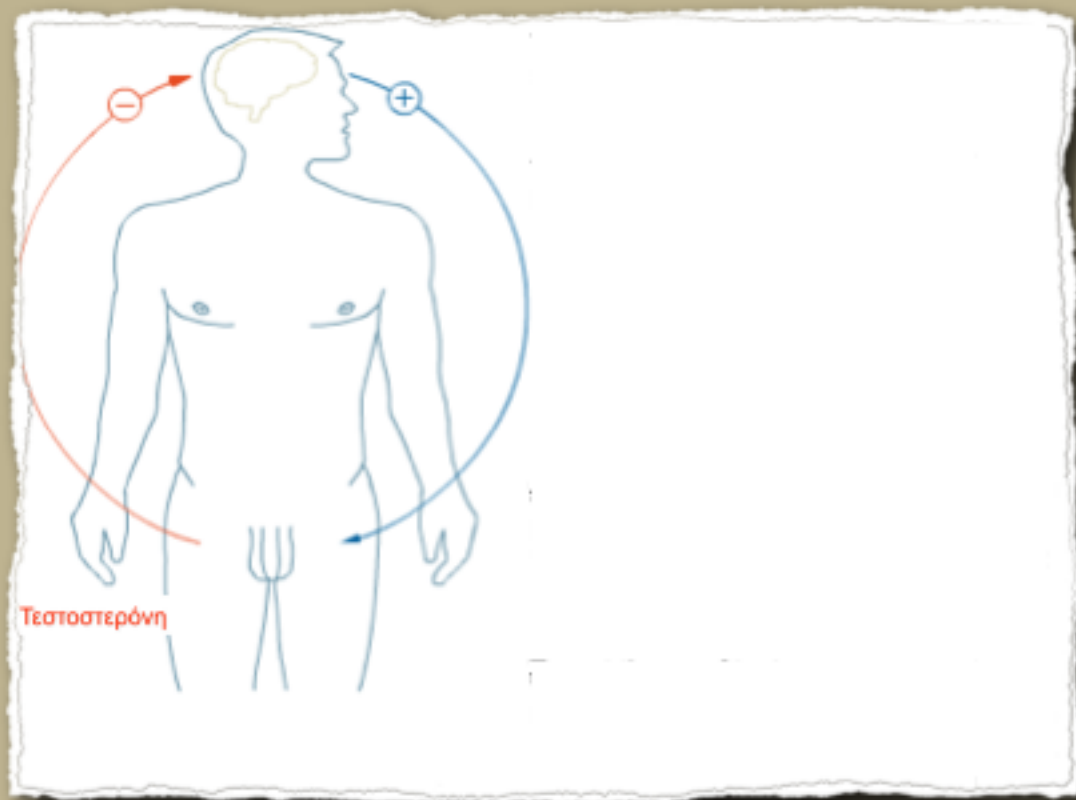
Κατά τα τελευταία τρία έτη έχω λάβει ερευνητικές ή / και εκπαιδευτικές χορηγίες από τις φαρμακευτικές εταιρείες Bayer, Eli-Lilly, Ipsen, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi και Uni-Pharma.

Γεννητικός άξονας στον άνδρα



ipsern, Menarini, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi και Uni-Pharma.

Γεννητικός άξονας στον άνδρα

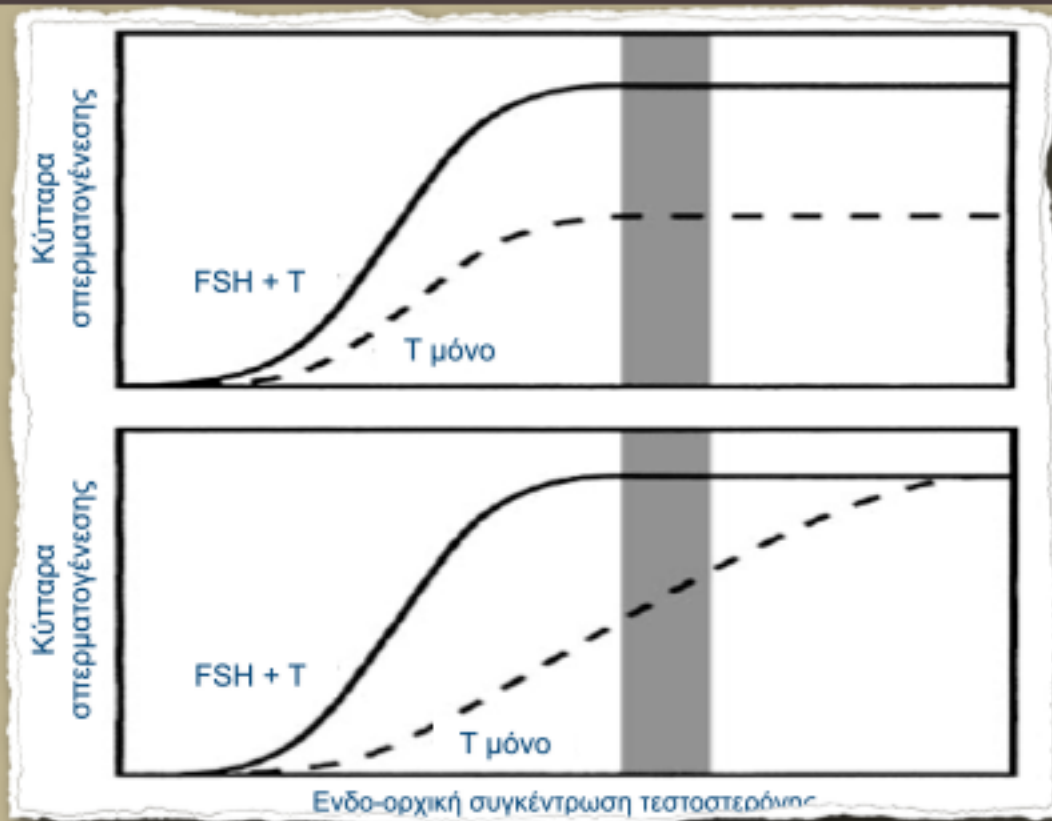


Δράσεις FSH και τεστοστερόνης



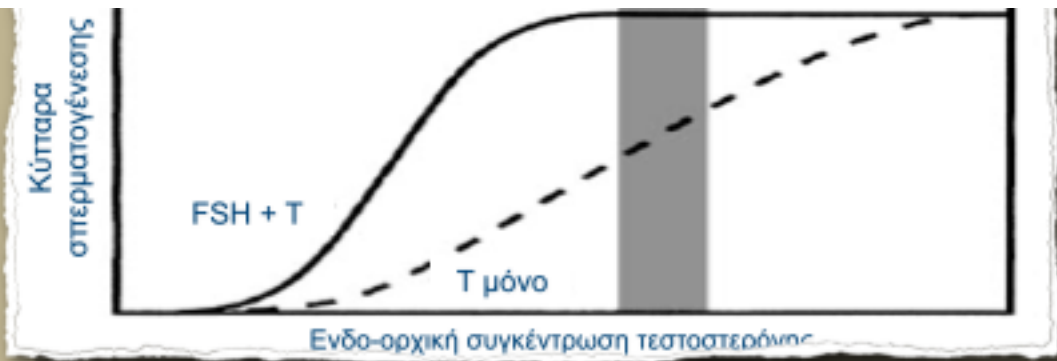


Δράσεις FSH και τεστοστερόνης

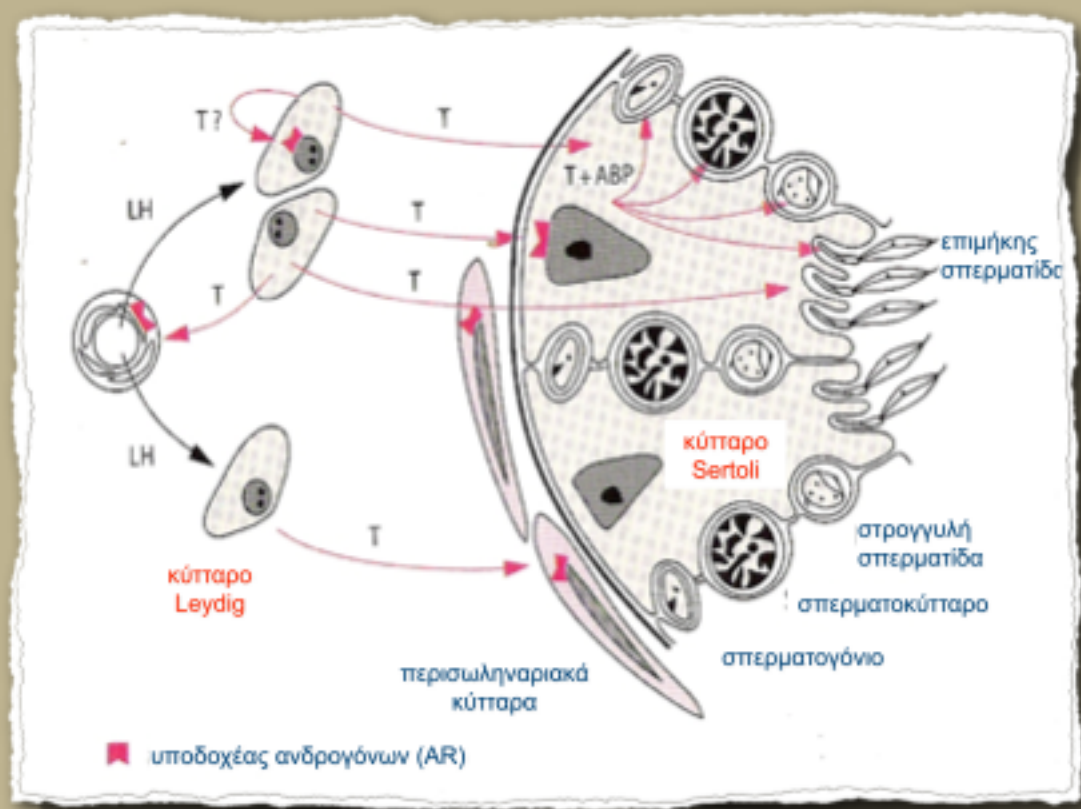


Δράση της τεστοστερόνης



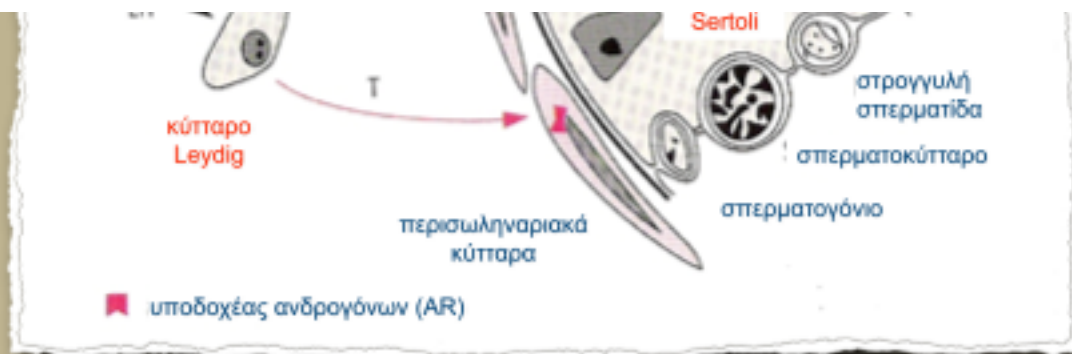


Δράση της τεστοστερόνης



Η τεστοστερόνη ως προ-ορμόνη





Η τεστοστερόνη ως προ-ορμόνη



Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός

Συγγενής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
 ιδιοπαθής μειωμένη ανεπάρκεια νοναδοτροπινών
 ιδιοπαθής ανεπάρκεια γοναδοτροπινών που συνοδεύεται από άλλες συγγενείς ανωμαλίες

Υποδοχέας
ανδρογόνων

Υποδοχέας
ανδρογόνων

Υποδοχέας
οιστρογόνων

Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός

Συγγενής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός

ιδιοπαθής μειωμένη ανεπάρκεια γοναδοτροπινών

ιδιοπαθής ανεπάρκεια γοναδοτροπινών που συνοδεύεται από άλλες συγγενείς ανωμαλίες

ιδιοπαθής ανεπάρκεια γοναδοτροπινών που συνοδεύεται από διανοητική έκπτωση
ελαττωματικά μόρια των γοναδοτροπινών ή του υποδοχέα της LH

ιδιοπαθής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός που συνοδεύεται από ανεπάρκεια και άλλων υποφυσιακών ορμονών

Επίκτητος υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός

νεοπλάσματα του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση»

διηθητικά νοσήματα του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση»

φλεγμονές του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση»

κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

υποφυσιακή αποπληξία

οξεία σοβαρά νοσήματα

χρόνια συστηματικά νοσήματα

συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών

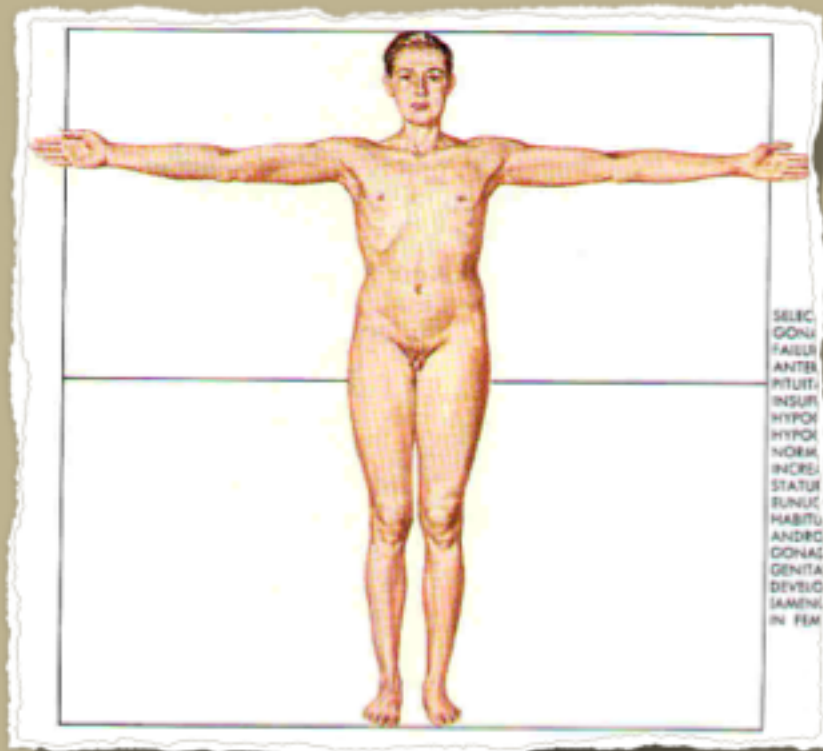
ιδιοπαθής επίκτητος υπογοναδισμός

Σύνδρομο Kallmann



φλεγμονές του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση»
κρानιοεγκεφαλικές κακώσεις
υποφυσιακή αποπληξία
οξεία σοβαρά νοσήματα
χρόνια συστηματικά νοσήματα
συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών
ιδιοπαθής επίκτητος υπογοναδισμός

Σύνδρομο Kallmann



Πρόσκληση σπερματογένεσης



Πρόσκληση σπερματογένεσης

Ποιοί;

Έναρξη μετά την ήβη

Μερικός υπογοναδισμός

Μέγεθος των όρχεων

Προηγούμενη χρήση γοναδοτροπινών

Finkel DM, et al. N Engl J Med 1985; 313:651
Liu PY, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:801

Πρόσκληση σπερματογένεσης

Πώς

Προηγούμενη χρήση γοναδοτροπινών

Finkel DM, et al. N Engl J Med 1985; 313:651
Liu PY, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:801

Πρόσκληση σπερματογένεσης

Πώς

hCG (χοριακή γοναδοτροπίνη)

hrLH (συνθετική LH)

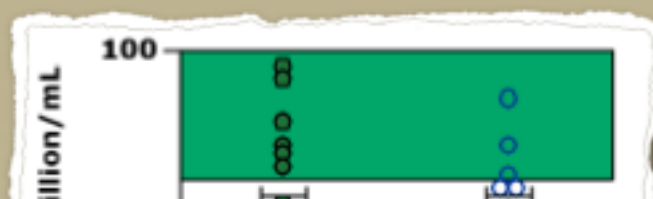
hMG (μετεμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες)

hrFSH (συνθετική FSH)

GnRH (χορήγηση κατά παλμούς, με αντλία)

Schaison G, et al. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1545
Claustrat B, et al. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:1041

Πρόσκληση σπερματογένεσης



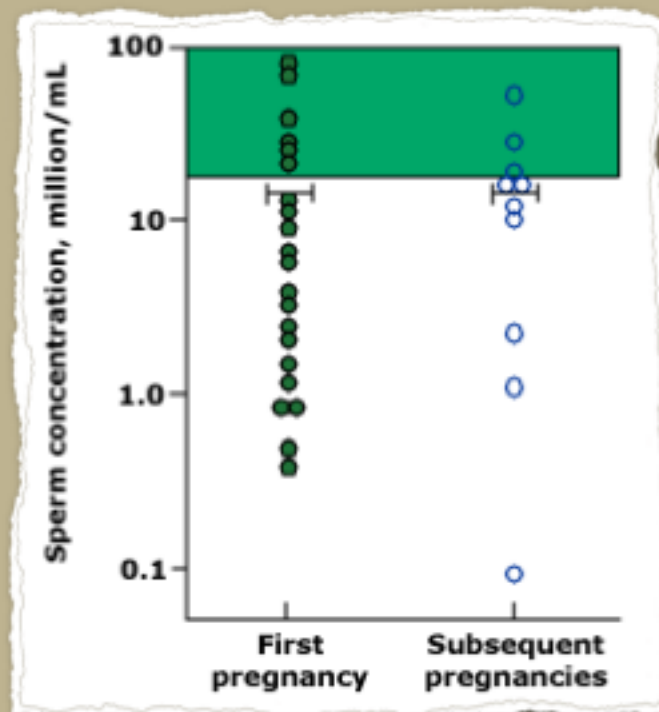
hrFSH (συνθετική FSH)

GnRH (χορήγηση κατά παλμούς, με αντλία)

Schaison G, et al. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1545

Claustrat B, et al. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:1041

Πρόσκληση σπερματογένεσης



Burris AS, et al. Fertil Steril 1988; 50:343

Υπερπρολακτιναιμία

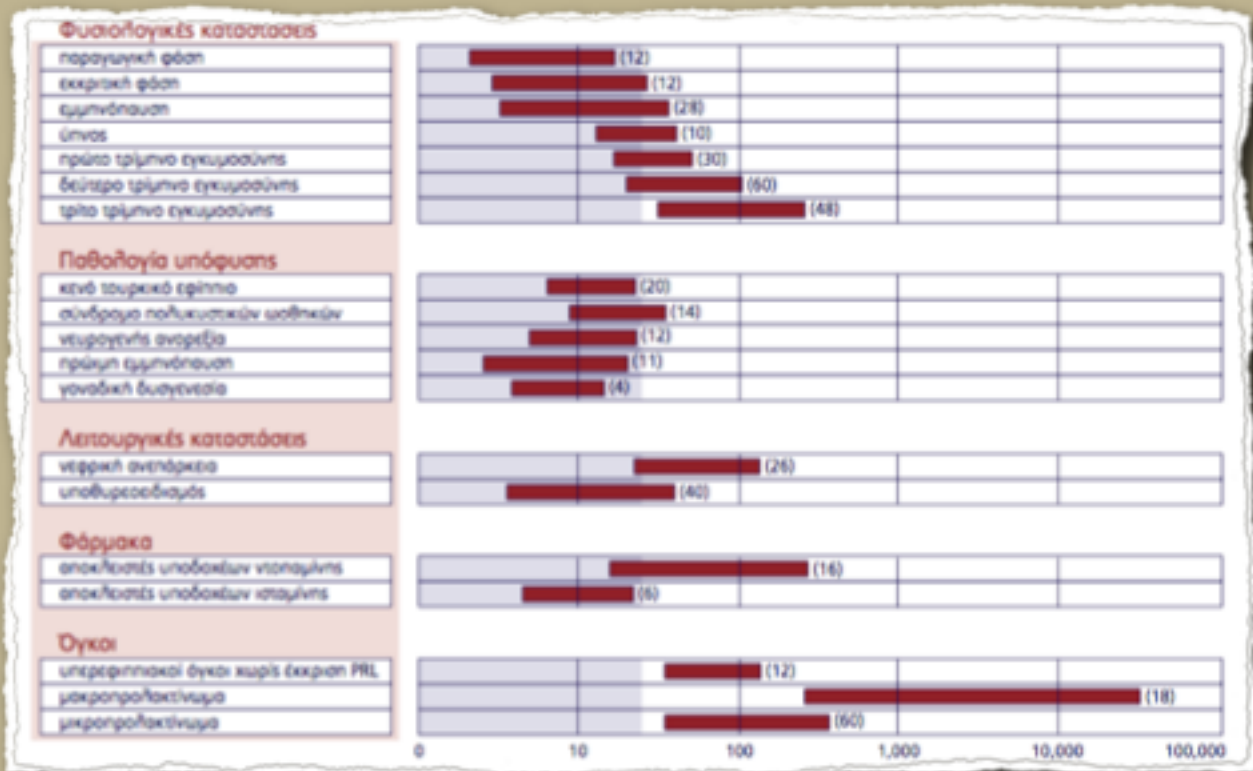
Φυσιολογικές καταστάσεις

παραγωγική φάση	(12)			
εκκριτική φάση	(12)			
εμμηνόπαυση	(28)			
ύπνος	(10)			
πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης	(30)			
δεύτερο τρίμηνο εγκυμοσύνης	(60)			



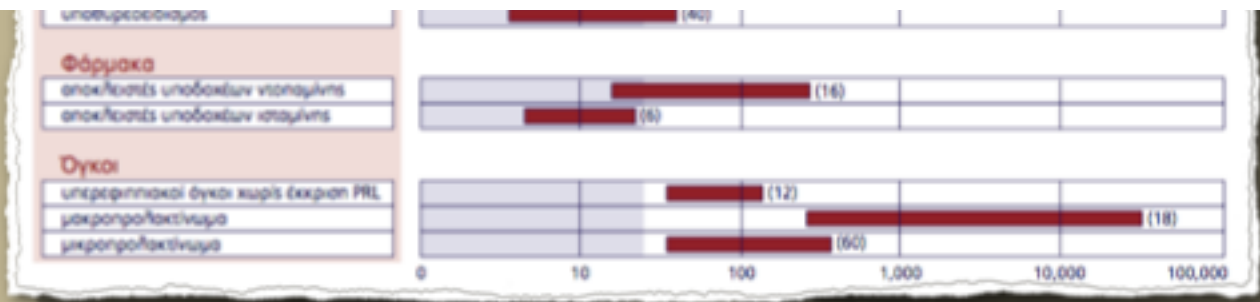
Burris AS, et al. Fertil Steril 1988; 50:343

Υπερπρολακτιναιμία

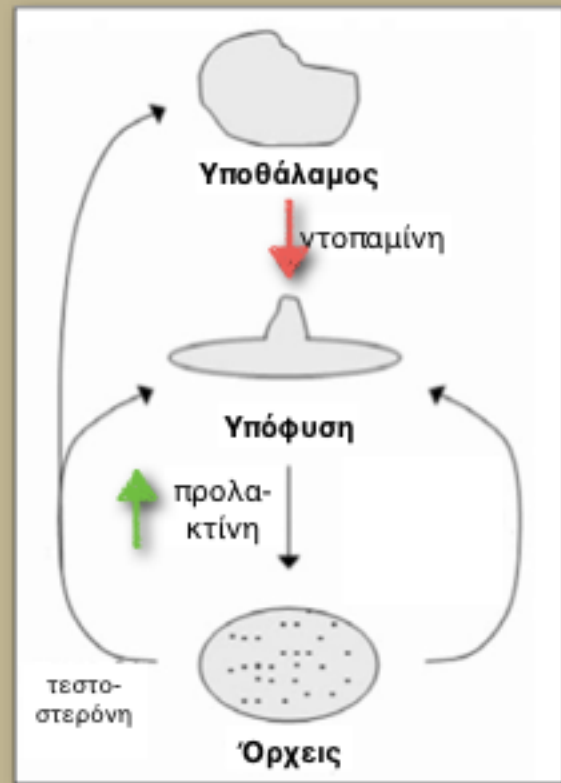
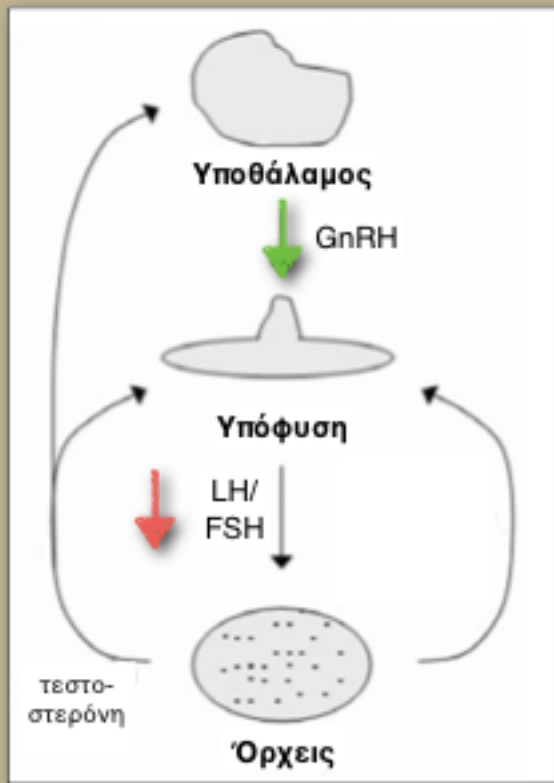


Άξονας υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες



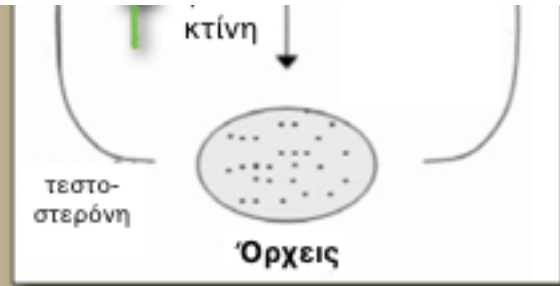
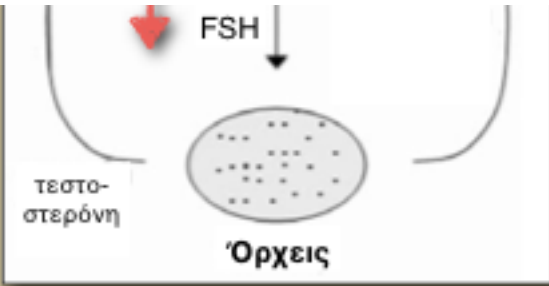


Άξονας υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες

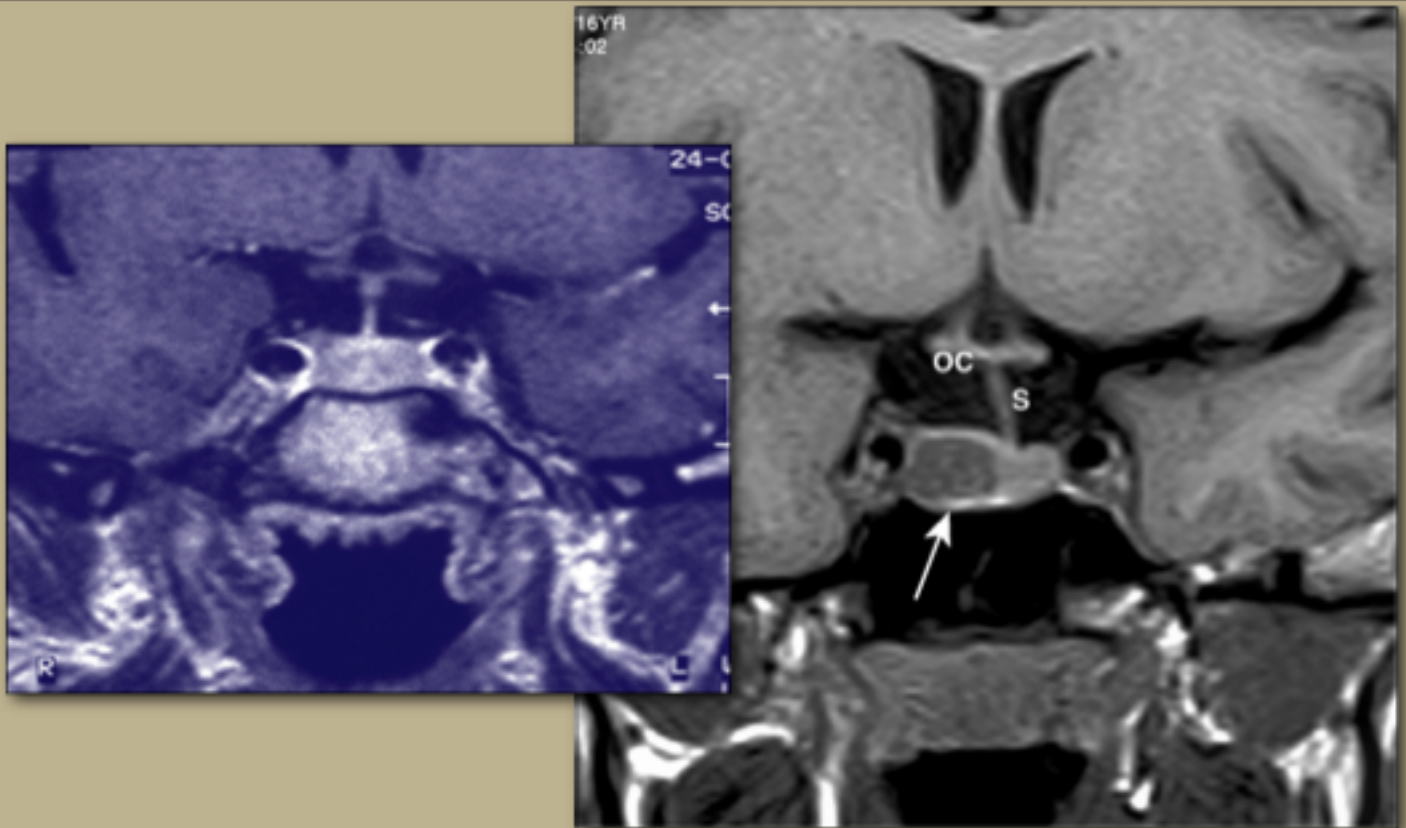


MRI υπόφυσης



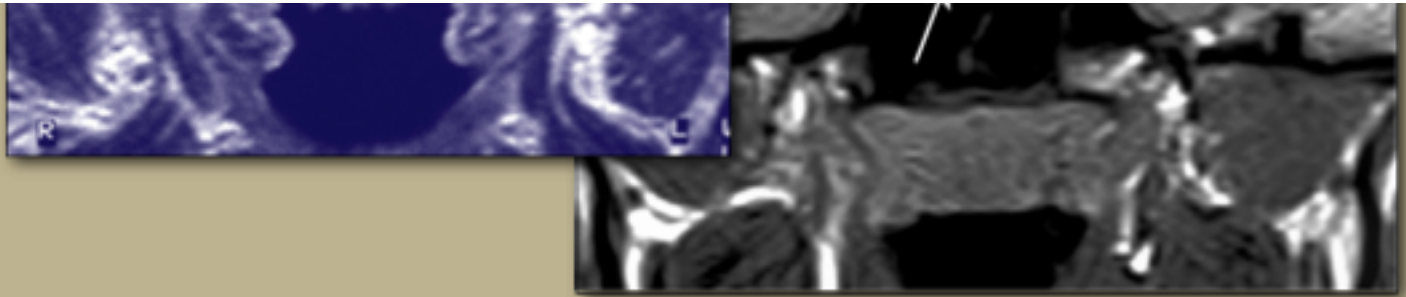


MRI υπόφυσης



Συντηρητική θεραπεία

Διακοπή του φαρμάκου ή ανωνιστές ντοπαμίνης.



Συντηρητική θεραπεία

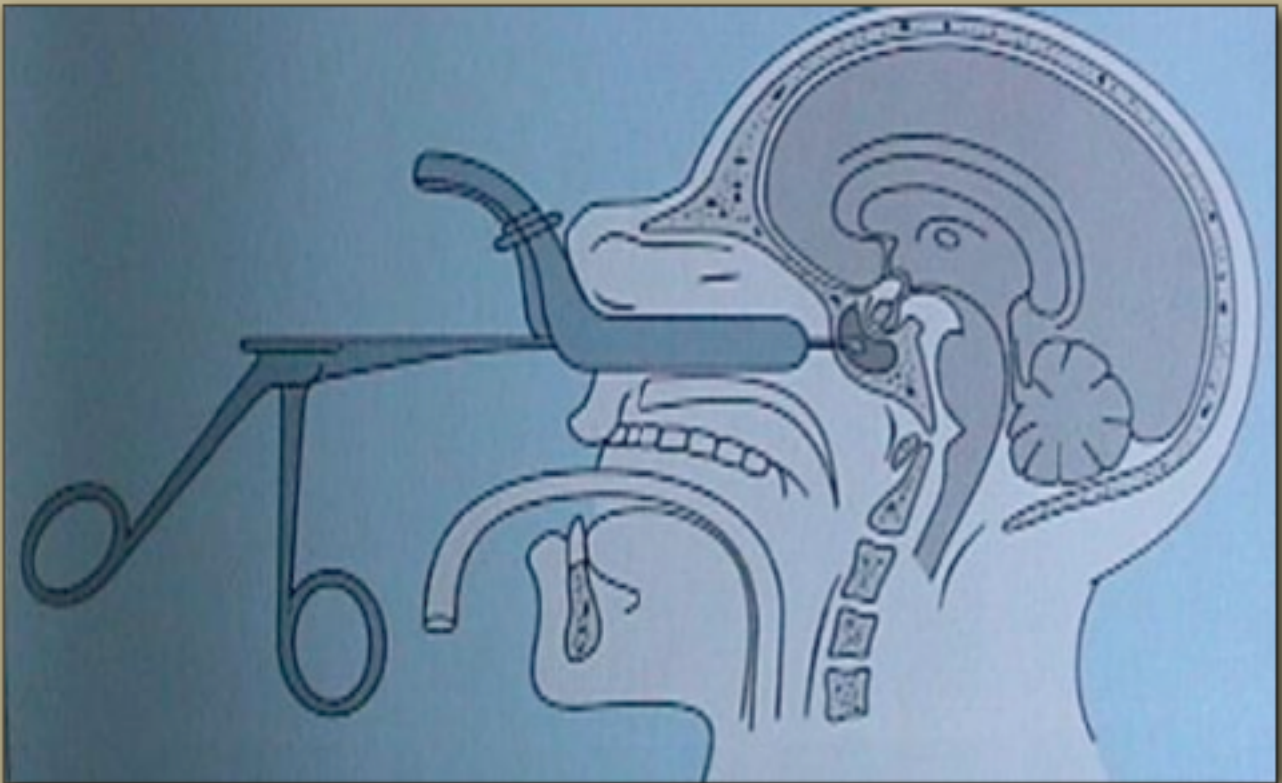
Διακοπή του φαρμάκου ή αγωνιστές ντοπαμίνης, όταν πρόκειται για φαρμακευτική υπερπρολακτιναιμία

Θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης, όταν πρόκειται για ιδιοπαθή υπερπρολακτιναιμία ή προλακτίνωμα

Χειρουργική θεραπεία



Χειρουργική θεραπεία



Θυρεοειδής και γονιμότητα



Θυρεοειδής και γονιμότητα

Endocrine Reviews. First published ahead of print June 23, 2010 as doi:10.1210/er.2009-0041

REVIEW

Thyroid Function and Human Reproductive Health

G. E. Krassas, K. Poppe, and D. Ginoer

Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism (G.E.K.), Panagia General Hospital, 55132 Thessaloniki, Greece; Department of Endocrinology (K.P.), University Hospital Brugmann, 1020 Brussels, Belgium; and Division of Endocrinology (D.G.), Department of Internal Medicine, University Hospital Saint-Pierre, 1000 Brussels, Belgium

TABLE 1. Synopsis of hormonal changes in male and female thyrotoxicosis and hypothyroidism

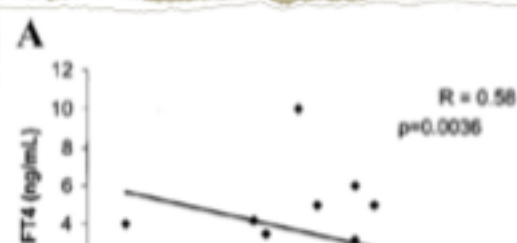
	Thyrotoxicosis		Hypothyroidism	
	Males	Females	Males	Females
SHBG	↑	↑	↓ or N	↓
E ₂	N or ↑	↑	N	↓
Estrone		↑		↓
Production rate of estrogens		→		→ or ↓
Metabolic clearance rate of estrogens or androgens	↓	↓	↓	↓
Free F	↑	→		N

TABLE 1. Synopsis of hormonal changes in male and female thyrotoxicosis and hypothyroidism

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

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

Θυρεοειδής και γονιμότητα

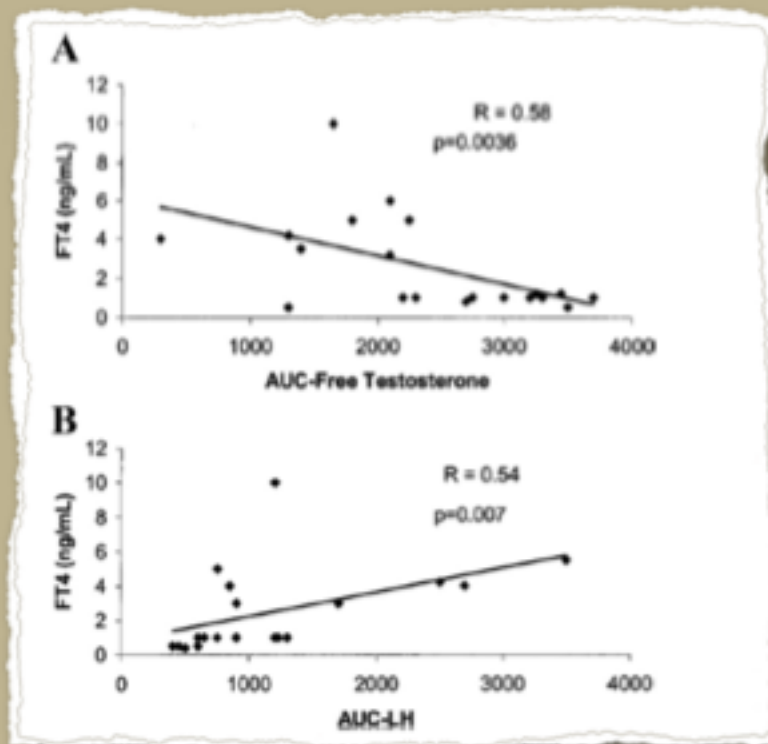


hCG

Progesterone	↑	↓ or →	↓ or →
LH	↑ or →	↑ or →	N
FSH	↑ or →	↑ or →	N
After GnRH			
LH	↑	↑	↓
FSH	↑	↑	↓

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

Θυρεοειδής και γονιμότητα



hCG

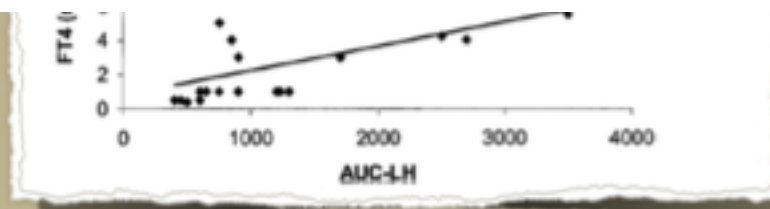
GnRH

Velasquez G, et al. Arch Androl 1987; 38:85

Θυρεοειδής και γονιμότητα

TABLE 2. Characteristics on quality of semen

First author (Ref.)	No. of patients investigated	Results
In thyrotoxic men Clyde (45)	3	Two had severe and one had borderline oligospermia; all had decreased



GnRH

Velasquez G, et al. Arch Androl 1987; 38:85

Θυρεοειδής και γονιμότητα

TABLE 2. Characteristics on quality of semen

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

Θυρεοειδής και γονιμότητα

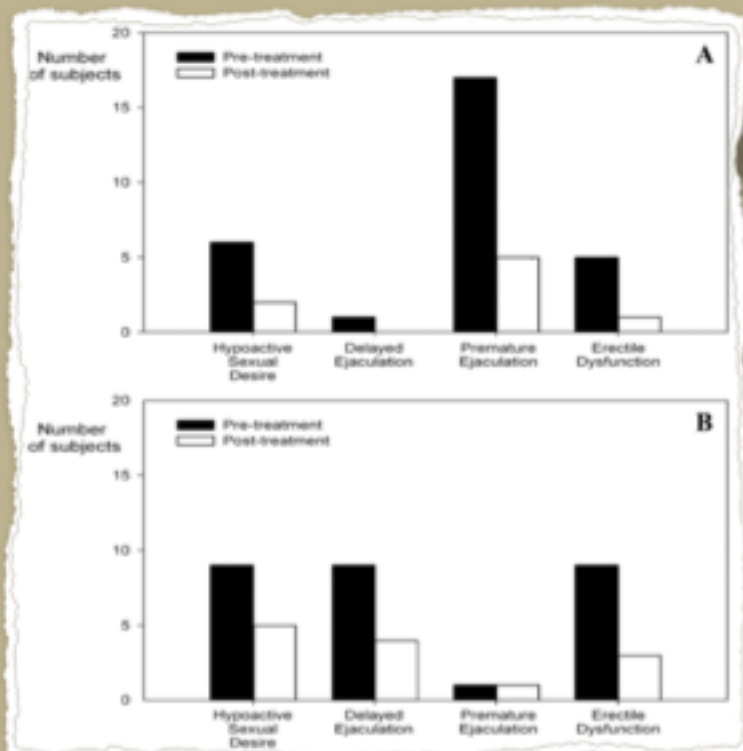


Hyperthyroidism

De la Baize (93)	0
Wortzman (94)	8
Corrales Hernandez (95)	10
Jaya Kumar (96)	8
Krassas (97)	25

histological abnormalities found in all in testicular biopsies.
 Seven of eight patients showed varying degrees of testicular atrophy.
 No abnormalities found.
 Five of eight patients had sperm analysis done. No original data.
 Morphology was the only sperm parameter significantly affected. Motility was also affected, but differences were not statistically significant.

Θυρεοειδής και γονιμότητα



Hyperthyroidism

Hypothyroidism

Carani C, et al. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6472

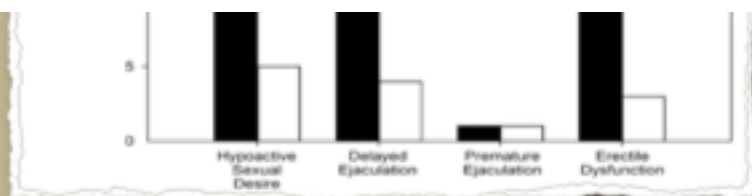
Πρόκληση σπερματογένεσης

Πάθηση

Θεραπεία

Σύνδρομο Kallmann

Γοναδοτροπίνες



Hypothyroidism

Carani C, et al. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6472

Πρόκληση σπερματογένεσης

Πάθηση

Σύνδρομο Kallmann

Προλακτίνωμα

Υπερθυρεοειδισμός

Υποθυρεοειδισμός

Θεραπεία

Γοναδοτροπίνες

Αγωνιστές ντοπαμίνης

Αντιθυρεοειδική αγωγή

L-θυροξίνη

Ιδιοπαθής δυσπερμία

ANDROLOGIA

ORIGINAL ARTICLE

An empiric treatment for idiopathic oligozoospermia revisited: a 20-year investigative saga

E. Koukkou, E. Billa, N. Kapoila, A. Pappa, E. Venaki, L. Andreou, S. C. Nicopoulou & D. A. Adamopoulos

Department of Endocrinology, Andrology Clinic, Diabetes and Metabolism, "Elena Venizelou" Hospital, Athens, Greece

Ιδιοπαθής δυσπερμία

ANDROLOGIA

ORIGINAL ARTICLE

An empiric treatment for idiopathic oligozoospermia revisited: a 20-year investigative saga

E. Koukkou, E. Billa, N. Kapolla, A. Pappa, E. Venaki, L. Andreou, S. C. Nicopoulou & D. A. Adamopoulos

Department of Endocrinology, Andrology Clinic, Diabetes and Metabolism, "Elena Venizelou" Hospital, Athens, Greece

Keywords

Oligozoospermia—tamoxifen citrate—testosterone undecanoate

Correspondence

E. Koukkou, Endocrine Department, "Elena Venizelou" Hospital, 2, E. Venizelou Square, GR-115 21 Athens, Greece.

Tel: +30210-6411156;

Fax: +30210-6411156;

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

Accepted: January 4, 2012

doi:10.1111/j.1439-0272.2012.01286.x

Summary

A series of studies aiming at introducing an effective treatment for idiopathic oligozoospermia was conducted in a step-wise fashion spanning over a 20-year period. The concept was that co-administration of an accessory gland-stimulating androgen, testosterone undecanoate (40 mg t.i.d.) and the FSH raising anti-oestrogen tamoxifen citrate (10 mg b.i.d.) may improve sperm parameters. A prerequisite for such an effect was the demonstration that testosterone undecanoate had no suppressing action on pituitary-testicular axis. In this context, initial studies demonstrated no change in basal or stimulated gonadotrophin and testosterone secretion in short- or long-term protocols. Two subsequent trials with this combination showed a marked improvement of sperm parameters and pregnancy incidence, with a seasonal variation noted in response to treatment, this being higher during the cold seasons of autumn and winter. Regarding the mechanism of testosterone undecanoate's action, a recent study from our unit showed that its administration resulted in a marked rise of serum DHT levels. Because this steroid is an epididymal function promoter, it appears that its contribution in the combination is mediated mainly through its DHT raising effect. By and large, this empiric approach for the treatment of idiopathic oligozoospermia was satisfactorily documented after a 20-year investigative saga.

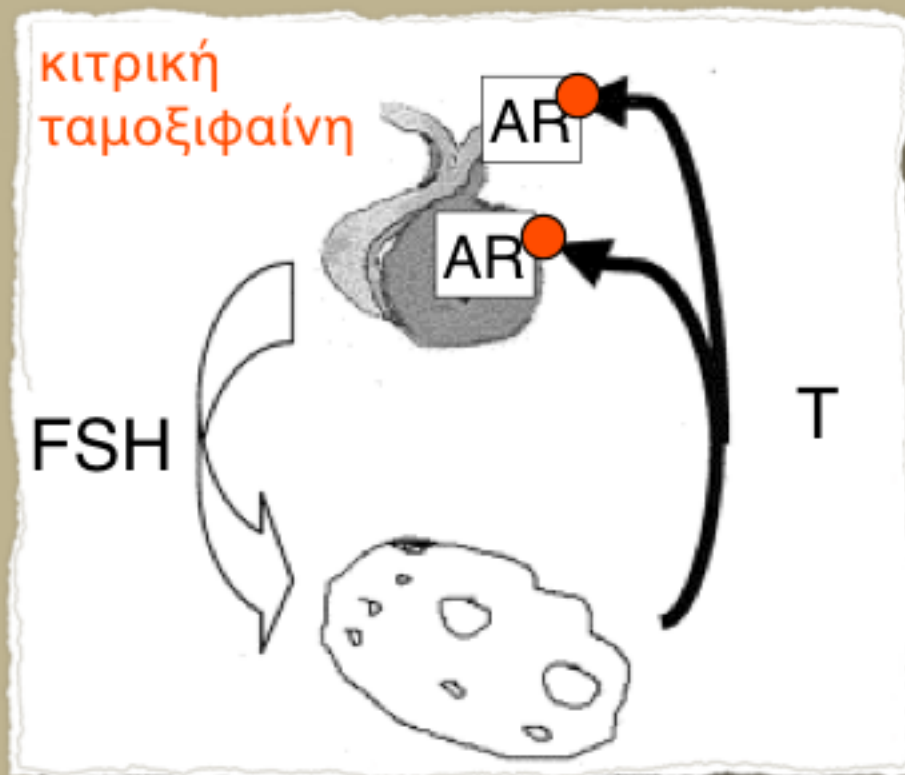
Ιδιοπαθής δυσπερμία

ΚΙΤΡΙΚΗ
ταμοξιφαίνη



subsequent trial with this combination showed a marked improvement in sperm parameters and pregnancy incidence, with a seasonal variation noted in response to treatment, this being higher during the cold seasons of autumn and winter. Regarding the mechanism of testosterone undecanoate's action, a recent study from our unit showed that its administration resulted in a marked rise of serum DHT levels. Because this steroid is an epididymal function promoter, it appears that its contribution in the combination is mediated mainly through its DHT raising effect. By and large, this empiric approach for the treatment of idiopathic oligospermia was satisfactorily documented after a 20-year investigative saga.

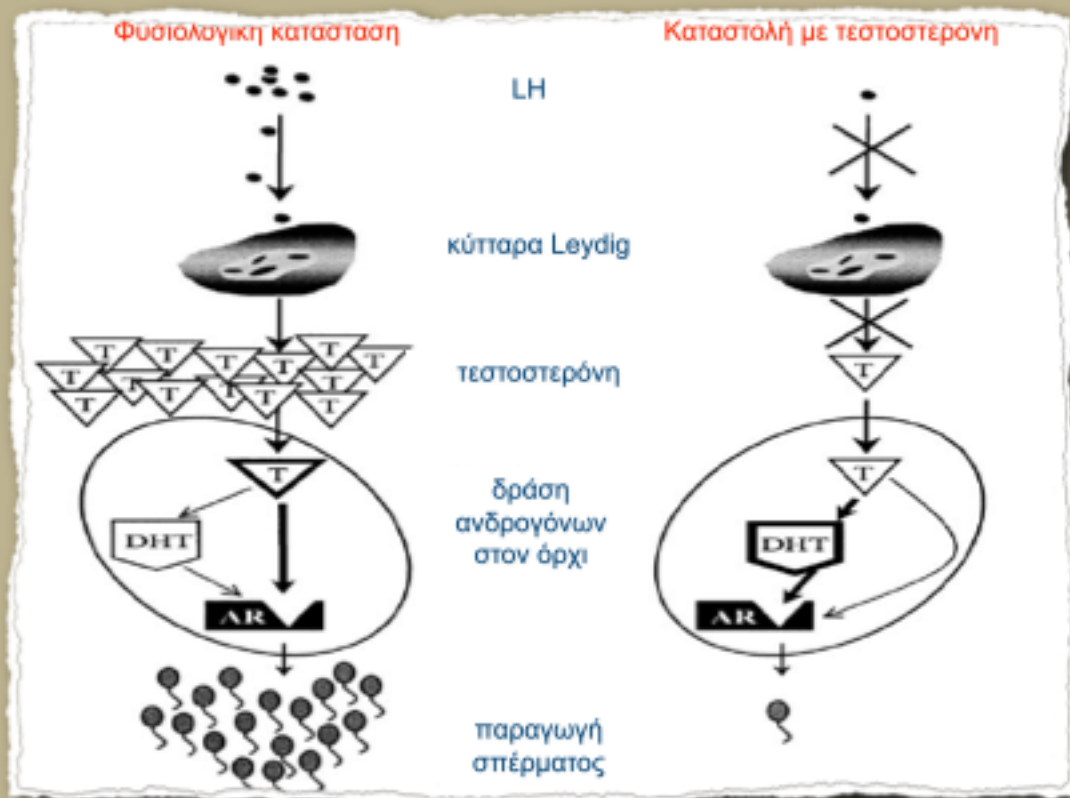
Ιδιοπαθής δυσπερμία



Δράση μέσω DHT



Δράση μέσω DHT



Συμπέρασμα

Μία σειρά ενδοκρινικών παθήσεων (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, προλακτίνωμα, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός) οδηγούν, με διάφορους



Συμπέρασμα

Μία σειρά ενδοκρινικών παθήσεων (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, προλακτίνωμα, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός) οδηγούν, με διάφορους μηχανισμούς, σε διαταραχές της σπερματογένεσης

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αιτιολογική θεραπεία (αποκατάσταση της ορμονικής διαταραχής) εμφανίζει εξαιρετικές πιθανότητες αποκατάστασης της σπερματογένεσης

Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική
Αριστετέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Καθηγητής Β.Κ. Ταρλατζής



Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής

Επίκουρος καθηγητής Δ.Γ. Γουλής
Ομότιμος καθηγητής Ι. Παπαδήμας

Διδάκτορες και
υποψήφιοι διδάκτορες

Χ. Τσαμέτης
Π. Πουλάκος



Εμφανίσι οξαιρτικός κούατοήτος απόκαταστάσης της σπερματογένεσης

Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική
Αριστετέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Καθηγητής Β.Κ. Ταρλατζής



Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής

Επίκουρος καθηγητής Δ.Γ. Γουλής

Ομότιμος καθηγητής Ι. Παπαδήμας



Διδάκτορες και υποψήφιοι διδάκτορες

Χ. Τσαμέτης

Π. Πουλάκος

Β. Σκάρπα

Α. Καπράρα

Π.Κ. Ηλιάδου

Ι. Λίτσας

Π. Αναγνωστής

Γ. Μηντζιώρη

Κ. Τουλής

Β. Χαριζοπούλου

Ε. Τσίρου

Ε. Ταουσάνη

Δ. Σαββάκη

Δ. Τσιτλακίδης

