

Η επίπτωση των σύγχρονων φαρμάκων  
στυτικής δυσλειτουργίας και πρόωρης  
εκσπερμάτισης καθώς και του τρόπου ζωής  
στη φυσιολογία των σπερματοζωαρίων

Φ. Δημητριάδης

Εκλεγμένος Επ. Καθηγητής Ουρολογίας Α' Ουρολογική Κλινική Α.Π.Θ.

# ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

ΚΑΜΙΑ

Φ. Δημητριάδης

Εκλεγμένος Επ. Καθηγητής Ουρολογίας Α' Ουρολογική Κλινική Α.Π.Θ.



- Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5
- SSRIs
- Life Style
  - endocrine disrupters
  - τσιγάρο
  - ναρκωτικά
  - καθιστική ζωή
  - στρες
  - αλκοόλ
  - κινητά τηλέφωνα



**PDE5**

**PDE5A**

PDE11A4

PDE11A1

**PDE5**

PDE8A

PDE8B

PDE1A

PDE11A

PDE11A2

PDE11A3

Foresta *et al.* 2008

Dousa *et al.* 1999

Kotera *et al.* 1999

Yuasa *et al.* 2001

Kotera *et al.* 1999

Baxendale *et al.* 2005

Michibata *et al.* 2001

Fawcett *et al.* 2000

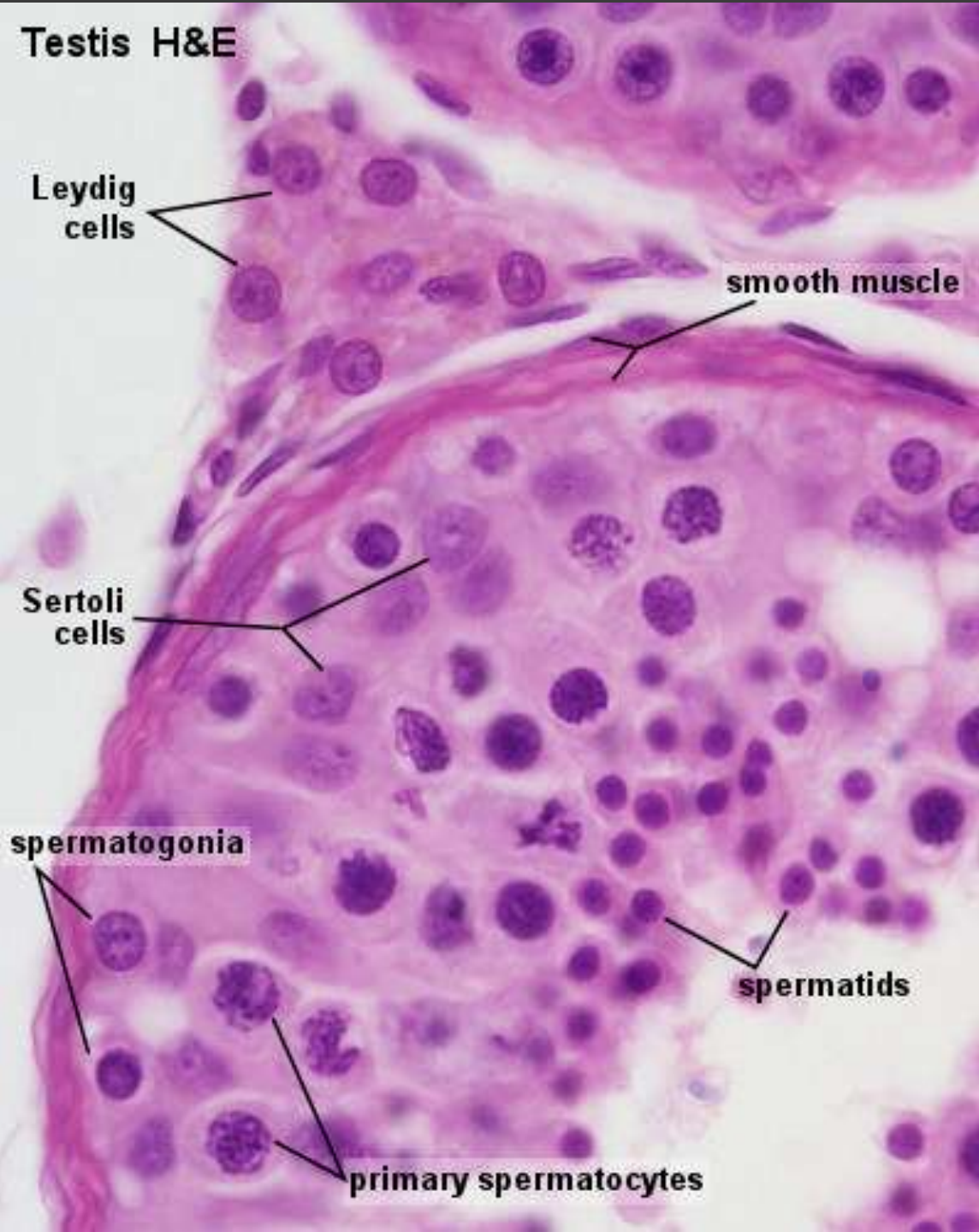
D'Andrea *et al.* 2005

Yuasa *et al.* 2001

**Testis H&E**

**PDE11A  
PDE5 rat**

**PDE3 rat  
PDE4 rat**



**Leydig  
cells**

**smooth muscle**

**Sertoli  
cells**

**spermatogonia**

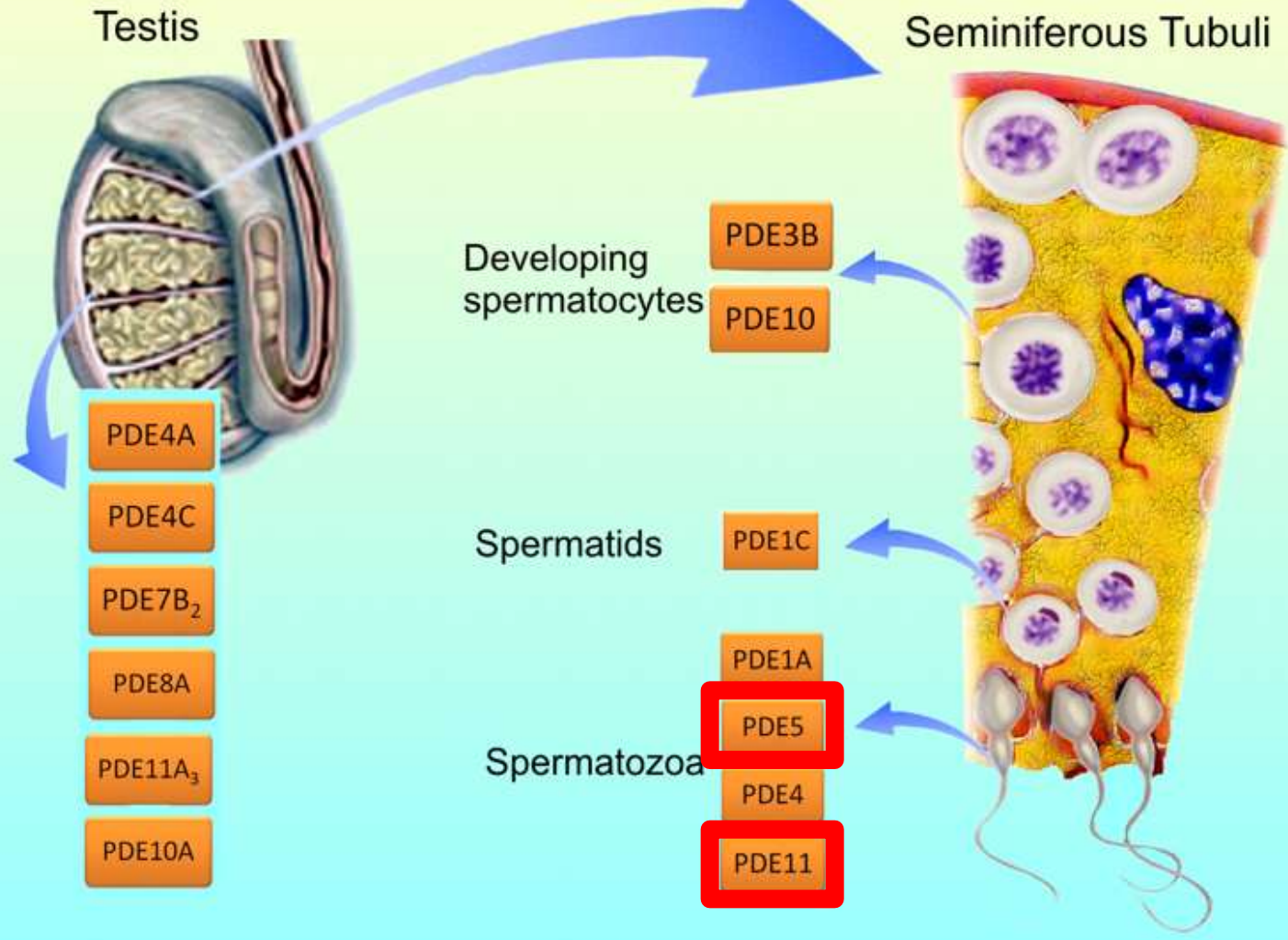
**spermatids**

**primary spermatocytes**

**PDE11A  
PDE5 rat**

*D'Andrea et al. 2005*  
*Scipioni et al. 2005*  
*Swinnen et al. 1989*

# Expression of PDE isoforms



Fisch *et al.* 1998  
Baxendale *et al.* 2001

# Leydig cells

**BJUI**  
BJUI INTERNATIONAL

Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial

Fotios Dimitriadis<sup>\*†</sup>, Stavros Tsambalas<sup>†</sup>, Panagiota Tsounapi<sup>\*</sup>, Hiroshi Kawamura<sup>†</sup>, Evlalia Vlachopoulou<sup>†</sup>, Nikolaos Haliasos<sup>†</sup>, Stavros Gratsias<sup>†</sup>, Takeshi Watanabe<sup>\*</sup>, Motoaki Saito<sup>†</sup>, Ikuo Miyagawa<sup>\*</sup> and Nikolaos Sofikitis<sup>†</sup>

Και η σιλδεναφίλη και η βαρδεναφίλη αύξησαν την εκκριτική λειτουργία των κυττάρων Leydig αφού παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του παράγοντα Ins13 στο ορό μετά τη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων

↑ εκκριτικής λειτουργίας των κυττάρων Leydig

Καλύτερο βιοχημικό  
μικροπεριβάλλον μέσα στα  
σπερματικά σωληνάρια των  
ολιγοασθενοσπερμικών ανδρών

Διέγερση σπερματογένεσης

↑ Επιπέδων ενδοεπιδιδυμικής  
τεστοστερόνης

Βελτίωση της ωρίμανσης του  
σπέρματος στην επιδιδυμίδα  
ολιγοασθενοσπερμικών ανδρών

Καλύτερη  
κινητικότητα σπέρματος

Dimitriadis, Tsiriopoulos et al. 2009

Dimitriadis, Tsambalas et al. 2010

# Sertoli cells

First International Journal of Andrology

**andrologia**

ORIGINAL ARTICLE

**Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil on testicular androgen-binding protein secretion, the maintenance of foci of advanced spermatogenesis and the sperm fertilising capacity in azoospermic men**

F. Dimitriadis<sup>1,2,3</sup>, S. Tsampalas<sup>2</sup>, P. Tsounapi<sup>1,2,3</sup>, D Giannakis<sup>2</sup>, N.Chaliasos<sup>2</sup>, D. Baltogiannis<sup>2</sup>, I. Miyagawa<sup>3</sup>, M. Saito<sup>1</sup>, A. Takenaka<sup>3</sup> & N. Sofikitis<sup>1,2,3</sup>

↑ ABP μετά τη θεραπεία με βαρδεναφίλη

Η χορήγηση βαρδεναφίλης αυξάνει την εκκριτική λειτουργία των κυττάρων Sertoli τόσο στους αποφρακτικούς όσο και στους μη αποφρακτικούς αζωοσπερμικούς άνδρες

# Sertoli cells

Θετική δράση των PDE5-inhibitors σε

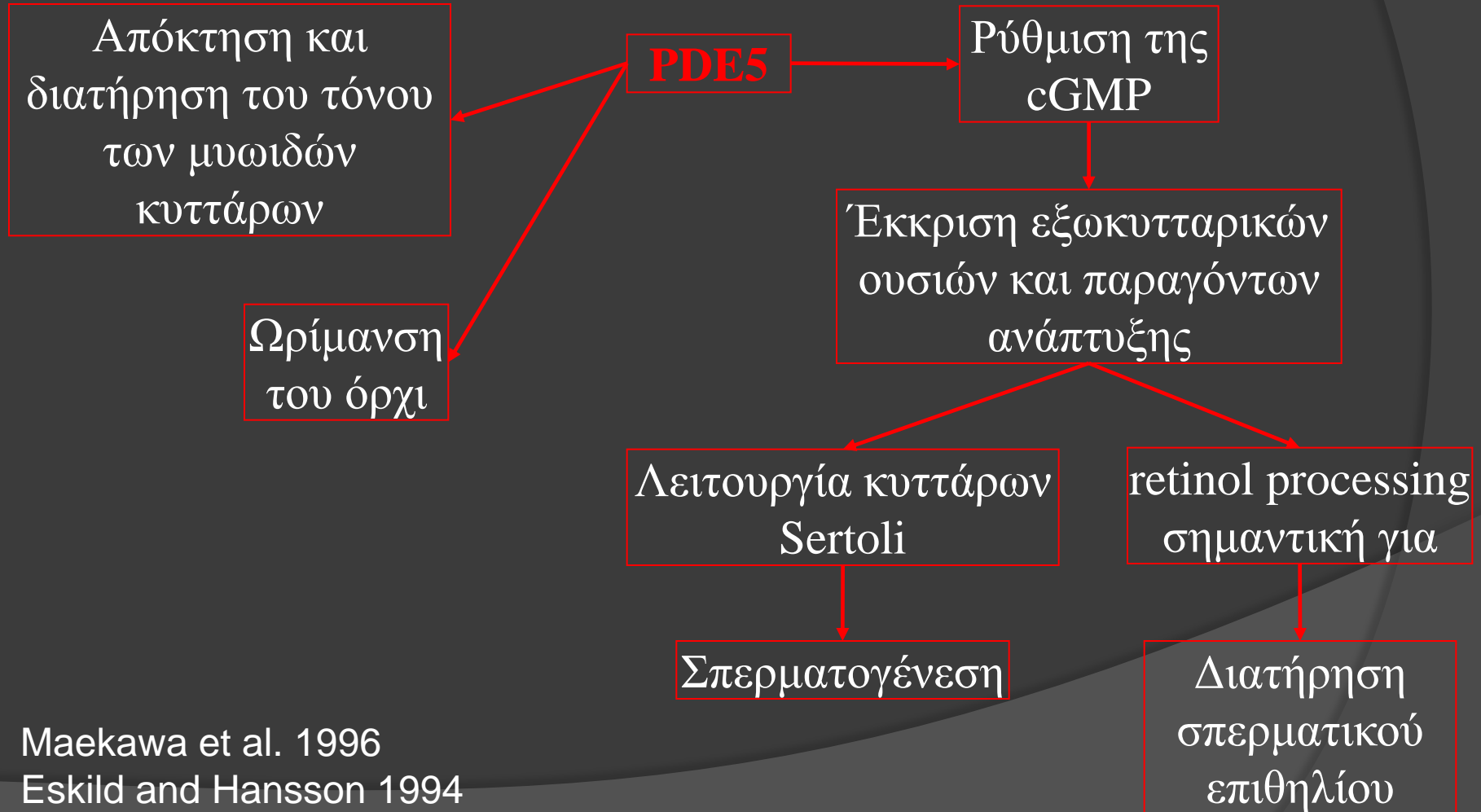
Εκκριτική λειτουργία  
κυττάρων Leydig

Peritubular cells

↑ Εκκριτική λειτουργία κυττάρων Sertoli

# Peritubular cells and myofibroblasts

Η cGMP επηρεάζει την μεταφορά των σπερματοζωαρίων μέσω της χαλάρωσης των περισωληναριακών κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου

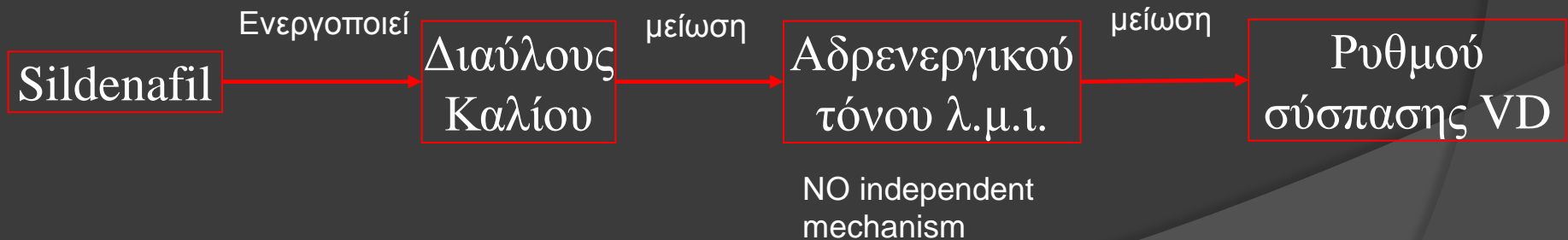


Maekawa et al. 1996

Eskild and Hansson 1994

# Vas deferens

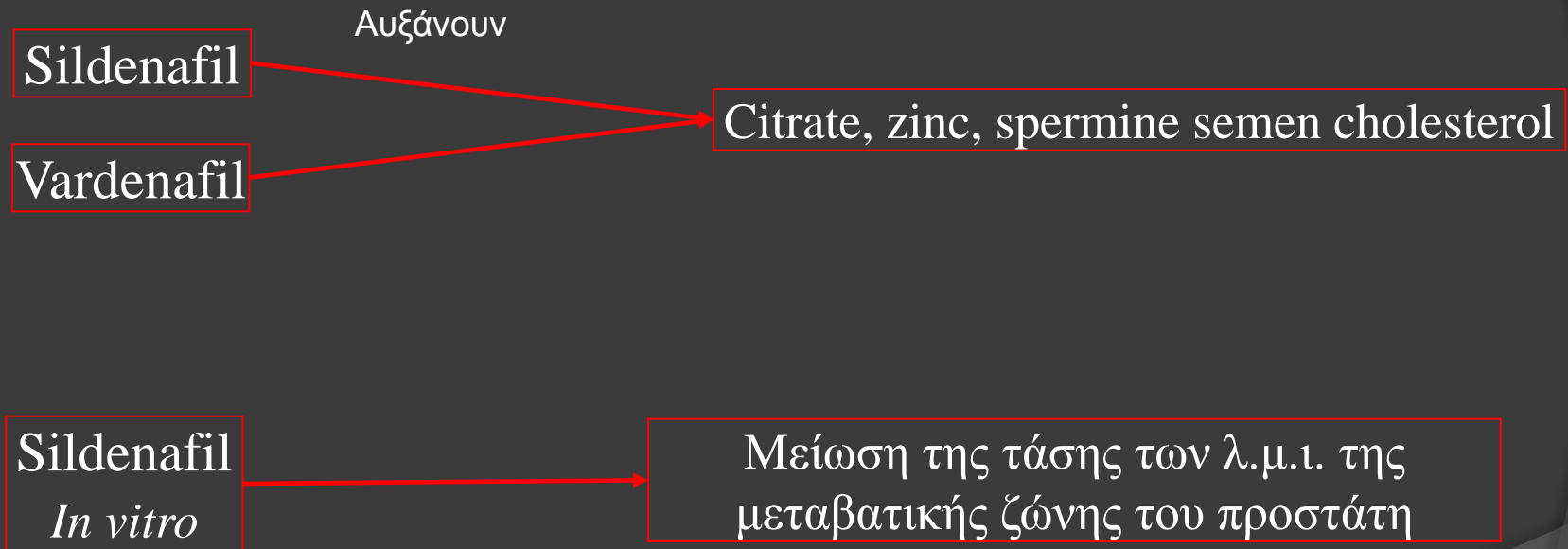
Το βιοχημικό μονοπάτι NO/cGMP PDE φαίνεται πως παίζει ρόλο στη ρύθμιση της εκσπερμάτισης



Abdel-Hamid 2004  
Sundkvist et al. 2002  
Medina et al. 2000

# Prostate

Η NOS εντοπίζεται στις νευρικές ίνες και στα γάγγλια του προστάτη  
Η PDE5 εκφράζεται στη μεταβατική ζώνη του προστάτη



# PDE5-inhibitors and sperm capacitation / acrosome reaction

Sildenafil *in vitro*: **πυροδοτεί** τη διαδικασία ενεργοποίησης των σπερματοζωαρίων και **πιθανότατα** και την ακροσωμική αντίδραση

Lefievre et al. 2000

Cuadra et al. 2000

Biel et al. 1998

Glenn et al. 2007

Tur-Kaspa et al. 1999

# PDE5-inhibitors and sperm functional assays

*in vitro* **sildenafil**: Σημαντική μείωση της ακεραιότητας της σπερματικής μεμβράνης σπερματοζωαρίων σε υπογόνιμους άνδρες

Ωστόσο δεν έχει κάποια θετική ή αρνητική επίδραση στις δοκιμασίες sperm penetration ή στο αποτέλεσμα τους.

# PDE5-inhibitors in *In vitro* studies

Συνολικά μπορούμε να υποθέσουμε ότι η δράση των **sildenafil** και **tadalafil** στην κινητικότητα είναι δοσο-εξαρτώμενη.

Αυξάνεται σε μικρές συγκεντρώσεις και μειώνεται σε υψηλότερες

Απαιτούνται και άλλα δεδομένα.

Burger et al. 2000

Su and Vacquier 2006

Lefievre et al. 2000

Glenn et al. 2007

Andrade et al. 2000

Mostafa 2007

Cuadra et al. 2000

# PDE5-inhibitors in *In vivo* studies

## PRO

### Sildenafil

Προστατευτική δράση σε ορχική τοξικότητα από isoniazid και streptomycin (Alp et al. 2012)

Σημαντική αύξηση:

- των ταχέως κινούμενων σπερματοζωαρίων (du Plessis et al. 2004)
- γραμμικής προωθητικής κινητικότητας (Jannini et al. 2004)
- δοκιμασίας διείσδυσης σε τραχηλική βλέννη (Lenzi et al. 2003)
- μ.ο. συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, % προωθητικά κινούμενων σπερματοζωαρίων, και της συγκέντρωσης του κιτρικού στο σπερματικό υγρό (πιθανή ευεργετική δράση στον προστάτη) (Dimitriadis et al. 2008)
- προωθητικής κινητικότητας (πιθανή ευεργετική δράση στα μιτοχόνδρια των σπερματοζωαρίων και ενεργοποίηση διαύλων ασβεστίου) (Pomara et al. 2007)

# PDE5-inhibitors in *In vivo* studies

## PRO

### Vardenafil

Σημαντική αύξηση:

- μ.ο. συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων
- ποσοστικής και ποιοτικής κινητικότητας σπερματοζωαρίων
- % μορφολογικά φυσιολογικά σπερματοζωάρια

(πιθανή ευεργετική δράση στον προστάτη)

(Dimitriadis *et al.* 2008)

# PDE5-inhibitors in *In vivo* studies

## DUAL EFFECT

### **Sildenafil**

Σε διαβητικούς ασθενείς αυξήθηκε η κινητικότητα και ο όγκος αλλά σε χρόνια χορήγηση μειώθηκε ο όγκος σπέρματος και η συγκέντρωση

Ali and Rakkah 2007

# PDE5-inhibitors in *In vivo* studies

## CONTRA

### **Sildenafil**

Χρόνια χορήγηση σε υπερδοσολογία: μορφολογικές και ιστολογικές αλλοιώσεις σε όρχεις κουνελιού με παύση σπερματογένεσης

(Uckert, Waldkirch et al. 2011)

### **Tadalafil**

Σημαντική μείωση της κινητικότητας μετά από άπαξ χορήγηση

(Pomara, Morelli et al. 2007)

# PDE5-inhibitors in *In vivo* studies

## NEUTRAL

### **Sildenafil**

Κινητικότητα και μορφολογία

(Purvis, Muirhead et al. 2002)

Αριθμός, κινητικότητα, μορφολογία

(Aversa, Mazzilli et al. 2000)

Αναπαραγωγικές ορμόνες, κινητικότητα, μορφολογία

(Hellstrom, Overstreet et al. 2003)

(Hellstrom, Gittelman et al. 2008)

Προφίλ γοναδοτροπινών και κλασικών σπερματικών παραμέτρων

(Jarvi, Dula et al. 2008)

### **Vardenafil**

Συγκέντρωση, κινητικότητα, μορφολογία, βιωσιμότητα

(Bauer and Rohde 2002)

Προφίλ γοναδοτροπινών και κλασικών σπερματικών παραμέτρων

(Jarvi, Dula et al. 2008)

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ για PDE5 inhibitors

Ευεργετική δράση στον προστάτη και στον όρχι (Sertoli, Leydig)

Πιθανή ευεργετική δράση στην κινητικότητα (sildenafil, vardenafil)

Χρειαζόμαστε περισσότερα δεδομένα

# SSRIs

**Paroxetine**: σπερματο-τοξική δράση.

Thus, the antidepressants exhibiting both spermicidal and antitrichomonas activities might provide useful lead for the development of **novel, spermicidal contraceptives**.

Kumar et al 2006

# SSRIs



# SSRIs

Paternal dapoxetine administration induced deterioration in reproductive performance, fetal outcome, sexual behavior and biochemistry of male rats.

ElMazoudy et al 2015

# SSRIs

## Dapoxetine spc:

Dapoxetine **did not affect male** or female **fertility** at doses up to 174 and 100 mg/kg/day, respectively.

In addition, **no apparent treatment-related effects** on sperm motility, epididymal sperm count or testis histopathology was observed in the cynomolgus monkey following 39 weeks of treatment at 75 mg/kg/day or after the 4-week recovery.

Male and female fertility and embryo-fetal development were studied in the rat and the rabbit. Dapoxetine was found **non-genotoxic in standard genotoxicity tests**.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ για SSRIs

Υπάρχει μικρός όγκος δεδομένων για την επίδραση των SSRIs στη φυσιολογία των σπερματοζωαρίων και τις επιπτώσεις στη σύλληψη.

Πιθανόν να υπάρχει κίνδυνος υπογονιμότητας από ότι φαίνεται σε πειραματικά μοντέλα

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να προκύψουν οδηγίες συνταγογράφησης σε άνδρες που προσπαθούν να γίνουν πατέρες.

Riggin and Koren 2015

# ΠΟΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΟΡΧΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ;



# Πως επηρεάζουν οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (Endocrine disruptors) την γονιμότητα του παιδιού;



# “Endocrine disrupters” και υπογονιμότητα

- Εντομοκτόνα με αντι-ανδρογονικές ιδιότητες (π.χ. DDE)
- μυκητοκτόνα (π.χ. vinclozoline, procymidone)
- phthalate esters (π.χ. dibutyl phthalate και diethyl hexyl phthalate)
- polybrominated diphenyl ethers.

# “Endocrine disruptors” και ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ



Kortenkamp A. Int J Androl 2008; 31(2):233–240

Rider et al. Int J Androl 2008; 31(2):249–262

# Γιατί το κάπνισμα επηρεάζει την ορχική λειτουργία;



# Γιατί το κάπνισμα επηρεάζει την ορχική λειτουργία;

## Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη

Μειωμένο αριθμό  
σπερματοζωαρίων

Μειωμένο όγκο  
σπέρματος

Διαταραχή της φυσιολογικής ανάπτυξης των όρχεων του εμβρύου με αυξημένη επίπτωση:

- Καρκίνου του όρχη
- Κρυψορχίας

Storgaard et al. Epidemiology 2003; 14:278–286

Jensen et al. Am J Epidemiol 2004; 159:49–58

Pettersson et al. Int J Cancer 2004; 109:941–944

# Γιατί το κάπνισμα επηρεάζει την ορχική λειτουργία;

- Οι καπνιστές έχουν 15% με 20% **μείωση του αριθμού** των σπερματοζωαρίων.

Ramlau-Hansen et al. *Hum Reprod* 2006  
Vine et al. *Fertil Steril* 1994; 61:35–43

- Δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν ότι μετά τη διακοπή του καπνίσματος ο αριθμός των σπερματοζωαρίων αυξάνει.
- Υψηλά επίπεδα LH στο πλάσμα (κατάσταση όμοια με androgen insensitivity).

Osawa et al. *J Enzyme Inhib* 1990; 4:187–200

# Γιατί το κάπνισμα επηρεάζει την ορχική λειτουργία;

- ⦿ Αυξημένη συχνότητα καταστροφής του σπερματικού τους γονιδιώματος είτε με τη μορφή ανευπλοειδιών είτε με τη μορφή κατακερματισμού του DNA.

**Harkonen et al. Environ Mol Mutagen 1999;34:39–46**

**Robbins et al. Environ Mol Mutagen 1997;30:175–183**

**Rubes et al. Fertil Steril 1998; 70:715–723**

**Loft et al. Hum Reprod 2003; 18:1265–1272**

# Ναρκωτικές ουσίες και υπογονιμότητα



# Ναρκωτικές ουσίες και υπογονιμότητα



Γυναικομαστία

Μειωμένη περιφερική τεστοστερόνη

Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων

Αυξημένα λευκά στο σπέρμα

Harmon et al., 1972

# Ναρκωτικές ουσίες και υπογονιμότητα



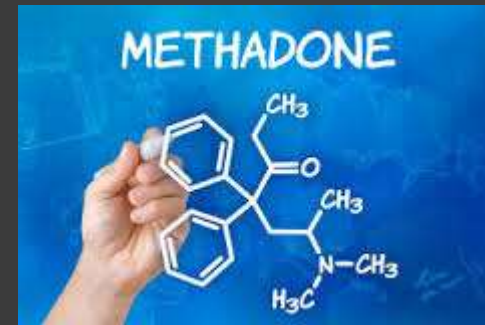
Χαμηλή μορφολογία

Μειωμένη κινητικότητα

Μειωμένη συγκέντρωση

**Bracken et al., 1990**

# Ναρκωτικές ουσίες και υπογονιμότητα



Ηρωίνη:

Ασθενοσπερμία έως και 100%

Τερατοσπερμία 24%

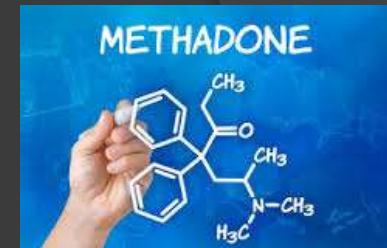
Ολιγοσπερμία 17%

Ragni G et al., 1988

Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης

Turek, 2008

# Ναρκωτικές ουσίες και υπογονιμότητα



Ο βαθμός επιρροής στο αναπαραγωγικό σύστημα εξαρτάται από:

Είδος του ναρκωτικού

Ποσότητα ναρκωτικού

Συχνότητα λήψης

Καθαρότητα ναρκωτικού και ποιότητα εκδόχων

# Καθιστική ζωή και υπογονιμότητα



# Καθιστική ζωή και υπογονιμότητα

- ⊙ Η υπερβολική έκθεση των όρχεων σε
  - σάουνες
  - ζεστά λουτρά
  - επαγγελματική έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες
  - πιθανότατα επαγγελματική οδήγηση

μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα γονιμότητας

Η δουλειά γραφείου και η καθιστική ζωή γενικότερα δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου υπογονιμότητας όταν δεν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες (π.χ. παχυσαρκία)

Hjollund et al. Int J Androl 2000; 23:309–318

Stoy et al. Int J Androl 2004;27(1):5–11

Jung Reproduction 2001; 121:595–603

# Καθημερινό στρες και υπογονιμότητα



# Καθημερινό στρες και υπογονιμότητα

Χρόνιο ή  
έντονο άγχος

μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων  
χαμηλή κινητικότητα και μορφολογία.

McGrady Arch Androl 1984; 13:1-7):21-27

Συναισθηματικό  
στρες

καταστέλλει τα επίπεδα της τεστοστερόνης  
πιθανόν να εμπλέκεται και στην  
σπερματογενετική διαδικασία

Hjollund et al. Epidemiology 2004; 15(1):21-27

Το χρόνιο και έντονο άγχος έχει συσχετισθεί με παροδική αζωοσπερμία και ολιγοσπερμία

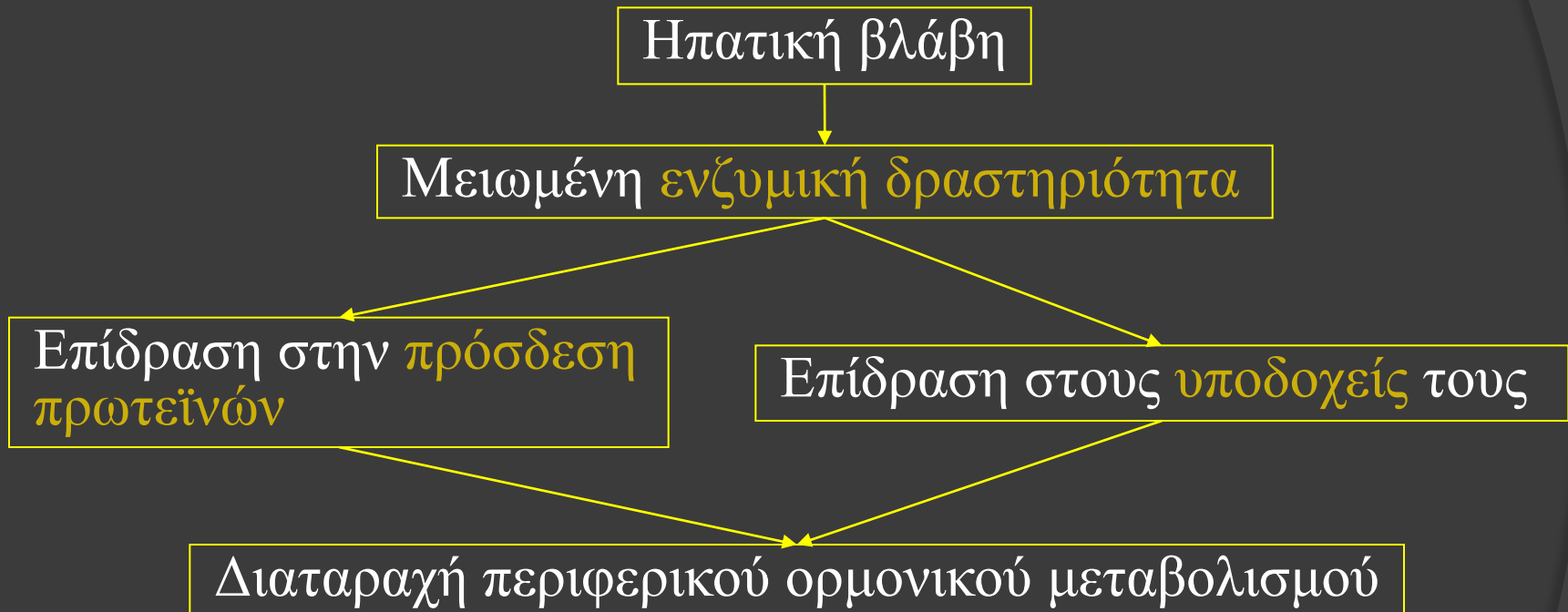
Sandler, 1968;  
Kreuz et al., 1972;  
Amelar et al., 1977;  
Urry, 1977;  
Walker, 1978;  
Agostini et al., 1979;  
Mc Fall, 1979;  
Palti, 1979;  
Stauber, 1979

Πώς επηρεάζει το αλκοόλ τη λειτουργία του όρχη;



# Πώς επηρεάζει το αλκοόλ τη λειτουργία του όρχη;

**Χρόνια λήψη:** Αλληλεπιδρά με το ενδοκρινικό σύστημα



**Οξεία λήψη**

Μείωση επιπέδων τεστοστερόνης μέσα σε μερικές ώρες

# Πώς επηρεάζει το αλκοόλ τη λειτουργία του όρχη;

- ◎ Στο χρόνια αλκοολισμό: χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης
  - μειωμένη libido
  - στυτική δυσλειτουργία
  - γυναικομαστία
  - ορχική ατροφία
  - μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων

οπότε μειωμένη γονιμότητα.

- ◎ Επίσης τα επίπεδα LH είναι αυξημένα γεγονός που υποδηλώνει μία απευθείας τοξική δράση της αιθανόλης στον όρχη.

Pajarinen et al., Int J Androl, Brit Med J

# Πώς επηρεάζουν τα κινητά τηλέφωνα τη λειτουργία του όρχη;



High-frequency electromagnetic radiation (HF, 300 kHz to 300 MHz)

Είναι μη ιονίζουσα ακτινοβολία σχετιζόμενη με τα κινητά

# Πώς επηρεάζουν τα κινητά τηλέφωνα τη λειτουργία του όρχη;

Πιο εκτεθειμένοι εκείνοι που ασχολούνται επαγγελματικά

Εμφανής επίδραση στο σπέρμα σε μικροκύματα (100 mHz  
300,000 mHz)

**Lancranjan et al., 1975**

Τα κινητά σχετίζονται με:

μειωμένο συνολικό αριθμό  
μειωμένη κινητικότητα  
μειωμένη βιωσιμότητα  
αυξημένο οξειδωτικό στρες  
αυξημένες ανώμαλες μορφές

**Agarwal et al., 2008**

**Kilgallon et al., 2005**