

**ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΞΗ - ΕΚΔΟΤΗΣ:**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Πλατεία Ε. Βενιζέλου 2 - Αθήνα 115 21

Τηλ. 010 64 11156 - 010 6402179 - Fax : 010 6411156

**Copyright** - Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία**Συντ. 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 : 010 6411156, 010 6402179, Fax : 010 6411156

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

Το περιοδικό "ANHP" είναι η 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 εκ των δραστηριοτήτων της Εταιρείας με κείμενα συμποσίων, στρογγύλων τραπεζών, διαλέξεων, που θα διοργανώνει η Εταιρεία. Τέλος, μέσω του περιοδικού θα προβάλλονται αξιόλογες εργασίες δημοσιευμένες στα διεθνή περιοδικά ενώ θα γίνεται και ενημέρωση για γεγονότα και εκδηλώσεις που αφορούν την Ανδρολογία στον Ελληνικό και διεθνή χώρο.

**ANHP**ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ  
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**ANIR**OFFICIAL JOURNAL  
OF THE  
HELLENIC SOCIETY OF ANDROLOGY**COPYRIGHT**

Τα δημοσιευμένα άρθρα είναι ιδιοκτησία του περιοδικού "ANHP" 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. Κούκκου,

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

**ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ**

Για καταχώρηση διαφημίσεων οι ενδιαφερόμενοι παρακαλούνται να επικοινωνούν με την Εταιρία **MEDLINE**, ΤΗΛ.: 210 6755473, 210 6773316, FAX: 210 6722849, e-mail: medline@otenet.gr (Υπεύθυνοι: Θανάσης Μάστορας, Χριστίνα Τσαρούχα).

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ:** Ιωάννης Παπαδήμας, *Ενδοκρινολόγος*  
**ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ:** Μιχαήλ Μπουρούνης, *Ουρολόγος*  
**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ:** Δημήτριος Γουλής, *Ενδοκρινολόγος*  
**ΤΑΜΙΑΣ:** Ευτυχία Κούκκου, *Ενδοκρινολόγος*  
**ΜΕΛΗ:** Ευαγγελία Βενάκη, *Ενδοκρινολόγος*  
 Άλκης Καρανίκας, *Ουρολόγος*  
 Κωνσταντίνος Μαυρομάτης, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος*

**ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Αλεβιζάκη Μαρία *Ενδοκρινολόγος*  
 Αναπλιώτου Μαργαρίτα *Ενδοκρινολόγος*  
 Αρβανίτη Ηβη *Παθολογοανατόμος*  
 Βαϊδάκης Νικόλαος *Ψυχίατρος*  
 Βενάκη Ευαγγελία *Ενδοκρινολόγος*  
 Ζεγκινιάδου Θεοδοσία *Βιολόγος*  
 Θωμόπουλος Ανδρέας *Ενδοκρινολόγος*  
 Καλοβιδούρης Άγγελος *Ακτινολόγος*  
 Λιάπη Ανθή *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*  
 Λυμπερόπουλος Γεώργιος *Βιολόγος/Βιοχημικός*  
 Μηλίγκος Σπύρος *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*  
 Μιχαλάκης Γεώργιος *Ουρολόγος*  
 Μπαρμπαλιάς Γεώργιος *Ουρολόγος*  
 Νικοπούλου Σταματίνα *Ενδοκρινολόγος*  
 Πάγκαλος Κωνσταντίνος *Γενετιστής*  
 Παπαδοπούλου Φωτεινή *Ενδοκρινολόγος*  
 Παπαθανασίου Ζήσης *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*  
 Παπανικολάου Αθανάσιος *Παθολογοανατόμος*  
 Ταρλατζής Βασίλειος *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*  
 Τσίγκος Κωνσταντίνος *Ενδοκρινολόγος*

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:**

Δ.Α. Αδαμόπουλος, *Ενδοκρινολόγος*

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΕΣ:**

Δ. Πανίδης, *Ενδοκρινολόγος*

Ν. Σοφικίτης, *Ουρολόγος*

**ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΥΛΗΣ:**

Κούκκου Ευτυχία, *Ενδοκρινολόγος*

Μαυρομάτης Κων/νος, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος*

## 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 ανυπόγραφα.

**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 στρογγυλά τραπέζια ή κείμενα από διαλέξεις.**

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

**9. Γράμματα προς τη Σύνταξη.** Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λ.π. Δημοσιεύονται ανυπογράφως.

**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 λεζάντες 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 200 - 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 - 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 μέγεθος, 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 Ελληνες 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 δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. 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 δημοσίευσης π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic 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. Coffe 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: Παθογόνοι μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67 - 113.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγράμματος 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 (:h eds ;h Συντ.) *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 περίληψη.** 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 περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 - 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 - 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. Aim, Material, Methods, Results, Conclusions. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού (Key words).

Η ποιότητα 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 αναγνώστη 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.λ.π.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευθούν 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 δισκέτα (εφ' όσον υπάρχει) μέσα σε σκληρό χαρτόνι. Εάν η αποστολή γίνεται μέσω των Ελληνικών Ταχυδρομείων να μην ακολουθείται συστημένη διαδικασία.

---

## Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

---

**86** Σημείωμα Σύνταξης

**88** Αφιέρωμα: ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ 2° ΜΕΡΟΣ.  
“ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ”

**88-91** .....Υποκατάσταση, Δ. Γουλής

**92-96** .....Μη γοναδικές παθήσεις, Κ. Μαυρουδής

**98-103** .....Τεστοστερόνη και Αθλητισμός - Χρήση και συνέπειες, Ε. Ανδρέου-Αξαρή

**104-107** .....Ανδρογόνα και ερυθροποίηση, Σ. Σκούρα - Ζήρα

**108-109** .....Εντυπώσεις από το 19° Συνέδριο της ESHRE, Γ. Γιαννακόδημος

ΕΠΟΜΕΝΟ ΤΕΥΧΟΣ (Τόμος 5, Τεύχος 3)

Μονογραφία ESHRE: Εγχειρίδιο βασικού σπερμοδιαγράμματος

---

**ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

Ιούνιος 2003

Το παρόν τεύχος ολοκληρώνει το αφιέρωμα στη Τεστοστερόνη με εισηγήσεις που σχετίζονται με τις κλινικές εφαρμογές της ορμόνης. Συγκεκριμένα, το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει ανασκοπήσεις για επί μέρους θέματα, όπως η θεραπεία υποκατάστασης από τον Δημήτρη Γουλή, η αγωγή με τεστοστερόνη για μη γοναδικές παθήσεις από τον Κωνσταντίνο Μαυρουδή και οι συνέπειες της χορήγησης της ορμόνης σε αθλούμενους νέους από την Ευαγγελία Ανδρέου. Το αφιέρωμα συμπληρώνεται από την ανασκόπηση της Σοφίας Σκούρα-Ζήρα για την σχέση των ανδρογόνων με την ερυθροποίηση και τις θεραπευτικές εφαρμογές.

- Σε ειδικό πλαίσιο του τεύχους, η Συντακτική Ομάδα του περιοδικού, απευθύνει θερμό συγχαρητήριο μήνυμα στον Αναπληρωτή Υπεύθυνο Σύνταξης του ΑΝΗΡ Δημήτρη Πανίδα για την εκλογή του σε καθηγητή Α' βαθμίδας της Ενδοκρινολογίας στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Η συνεισφορά του στην Ανδρολογία και την Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία είναι καθοριστική, σε όλα τα επίπεδα, και είμαστε όλοι ευγνώμονες για αυτήν.

- Τελειώνοντας, θα ήθελα να υπενθυμίσω τις δύο μεγάλες Ευρωπαϊκές Επιστημονικές εκδηλώσεις του τρέχοντος έτους: Τη μετεκπαιδευτική εκδήλωση για την τεστοστερόνη και το συμπόσιο για τη γενετική βάση της ανδρικής υπογονιμότητας. Και τα δύο προσφέρουν ευκαιρία υψηλής ενημέρωσης από τους ειδικότερους στο χώρο ερευνητές. Θα ήθελα επίσης να υπογραμμίσω την διαρκή ανάγκη τροφοδοσίας του περιοδικού με ύλη προς δημοσίευση. Από την πλευρά αυτή η συνεισφορά είναι εξαιρετικά περιορισμένη και συνεπώς απαιτείται συνεχής προσπάθεια πό μέρους μας αλλά αναμένεται και η δική σας καθοριστική συμβολή.

Με ευχές για καλό καλοκαίρι

**Δ.Α. Αδαμόπουλος**  
Υπεύθυνος Σύνταξης

**ΑΦΙΕΡΩΜΑ****ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ:  
ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ****ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΓΟΥΛΗΣ**

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΝ "ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ" ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η υποκατάσταση τεστοστερόνης (T) γίνεται μόνο σε άνδρες στους οποίους έχουν διαπιστωθεί χαμηλά επίπεδα T ορού. Η απλή κλινική υποψία, όπως αυτή τίθεται με την ύπαρξη σημείων και συμπτωμάτων υπογοναδισμού, δεν αποτελεί ένδειξη υποκατάστασης. Αντενδείξεις χορήγησης αποτελούν ο καρκίνος του προστάτη, ο καρκίνος του μαστού, η καλοήγησ υπερπλασία του προστάτη σε αποφρακτικό στάδιο και το σύνδρομο άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων η υποκατάσταση γίνεται είτε με ενδομυϊκά χορηγούμενους εστέρες T είτε με T χορηγούμενη διαδερμικά εκτός του οσχέου (patch). Τα πλεονεκτήματα της χορήγησης T με τη μορφή εστέρων αποτελούν η υψηλή αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η απουσία εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Μειονεκτήματα αποτελούν η ανάγκη ενδομυϊκών ενέσεων και οι ευρείες διακυμάνσεις της T κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πλεονεκτήματα της διαδερμικής χορήγησης αποτελούν η μίμηση του φυσιολογικού κερκάρδιου ρυθμού και η νορμολοποίηση των επιπέδων της T. Σοβαρό μειονέκτημα αποτελεί η ανάπτυξη αλλεργικών αντιδράσεων στο σημείο όπου τοποθετείται το patch. Ο στόχος της θεραπείας υποκατάστασης T είναι η αποκατάσταση των επιπέδων T στα φυσιολογικά όρια. Η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με T θα πρέπει να συνοδεύεται από ένα σχέδιο κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης του ασθενή.

**ABSTRACT**

Testosterone (T) replacement therapy is indicated only for men with low serum T levels. Clinical suspicion only, even if accompanied by typical hypogonadal symptoms and signs is not an indication for T replacement. Contraindications for T replacement include prostate carcinoma, breast carcinoma, benign prostate hyperplasia with obstructive signs and sleep apnea syndrome. In the vast majority of cases T replacement is achieved through intramuscular injections of T esters or non-scrotal T patches. Advantages of T injections include high effectiveness and absence of serious side effects. Disadvantages are the need for deep intramuscular injections and wide T fluctuations during therapy. Advantages of T patches include physiological T levels throughout the day and normalization of serum T levels. The main disadvantage is development of skin allergy to the area covered by the patch. Main aim in T replacement therapy is restoration of T levels into reference range. T replacement therapy must be always accompanied by a detailed clinical and laboratory follow-up schedule.

## 1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η υποκατάσταση τεστοστερόνης (Τ) γίνεται μόνο σε άνδρες στους οποίους έχουν διαπιστωθεί χαμηλά επίπεδα Τ ορού. Η απλή κλινική υποψία, όπως αυτή τίθεται με την ύπαρξη σημείων και συμπτωμάτων υπογοναδισμού, δεν αποτελεί ένδειξη υποκατάστασης. Η υποκατάσταση είναι εξίσου αποτελεσματική ανεξάρτητα από το αν η έλλειψη Τ οφείλεται σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογοναδισμό.

Αντενδείξεις υποκατάστασης αποτελούν ο καρκίνος του προστάτη, ο καρκίνος του μαστού, η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη σε αποφρακτικό στάδιο και το σύνδρομο άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου (sleep apnea syndrome).

## 2. ΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με Τ συμβάλλει θετικά σε μια σειρά συμπτωμάτων και σημείων υπογοναδισμού που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων:

- ελάττωση της libido
- ελάττωση των στύσεων
- μεταβολές του θυμικού και της διανοητικής ικανότητας
- ελάττωση της μυϊκής μάζας (1)
- ελάττωση της τριχώσεως και μεταβολές στο δέρμα
- ελάττωση της οστικής πυκνότητας (2)
- αύξηση του σπλαγχνικού λίπους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας υποκατάστασης με Τ μπορούν να συνοψισθούν στα εξής:

- ηπατοτοξικότητα που παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά με τα αλκυλιωμένα παράγωγα της Τ (3, 4)
- επιδείνωση των αποφρακτικών συμπτωμάτων σε άνδρες με καλοήγη υπερτροφία του προστάτη
- διαταραχές του θυμικού
- επιδείνωση του συνδρόμου άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου (5)
- πολυερυθραιμία

Τονίζεται ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διευκρινισθεί η σχέση μεταξύ υποκατάστασης με Τ και:

- δυσλιπιδαιμίας
- αύξησης του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων
- καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (6)
- καρκίνου του προστάτη (7, 8)
- ανάπτυξης επιθετικής συμπεριφοράς (9)

## 3. ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

**Φυσική Τεστοστερόνη χορηγούμενη από του στόματος.** Η Τ στη φυσική της μορφή απορροφάται από το έντερο και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ο ρυθμός μεταβολισμού είναι τόσο ταχύς που καθιστά τη χρήση της φυσικής Τ πρακτικά αδύνατη. Γι αυτό το λόγο έχουν αναπτυχθεί μια σειρά μεθόδων οι οποίες είτε τροποποιούν το μόριο της Τ είτε μεταβάλλουν τον τρόπο χορήγησής της, με σκοπό την παραγωγή προϊόντων που είναι κλινικά χρήσιμα ως θεραπεία υποκατάστασης.

**Αλκυλιωμένα ανδρογόνα χορηγούμενα από του στόματος.** Εδώ και δεκαετίες είναι γνωστό ότι η αλκυλίωση του μορίου της Τ στη θέση 17-α καθυστερεί τον ηπατικό μεταβολισμό, που αποτελεί το κύριο φαρμακοκινητικό πρόβλημα της φυσικής τεστοστερόνης. Ωστόσο η αλκυλίωση οδηγεί σε μια σειρά από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ο χολοστατικός ίκτερος και το ηπάτωμα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ασφαλέστερων παραγώγων, οδήγησαν στη σχεδόν ολοκληρωτική εγκατάλειψη των αλκυλιωμένων ανδρογόνων ως θεραπεία υποκατάστασης.

**Εστέρες τεστοστερόνης χορηγούμενοι ενδομυϊκά.** Αν το λιπόφιλο μόριο της φυσικής Τ εστεροποιηθεί με την επίδραση ενός οργανικού οξέος στο υδροξύλιο της θέσης 17, η λιποφιλικότητα αυξάνεται ακόμη περισσότερο. Ως αποτέλεσμα η ενδομυϊκή χορήγηση εστέρων Τ οδηγεί στην αποθήκευση και σταδιακή αποδέσμευσή τους από το λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου δράσης τους. Με αυτόν τον τρόπο εστέρες της Τ, όπως η ενανθική (enanthate) και η κυπτιονική (cypionate), χρησιμοποιούνται ως θεραπεία υποκατάστασης.

**Φυσική τεστοστερόνη χορηγούμενη διαδερμικά από το όσχεο.** Η Τ ως αυτοκόλλητο (patch) στο δέρμα του οσχέου εισήχθη στην κλινική πράξη το 1994 στις ΗΠΑ. Το σκεπτικό αυτής της οδού χορήγησης ήταν ότι μόνο από το δέρμα του οσχέου μπορεί να απορροφηθεί φυσική Τ σε ικανή ποσότητα ώστε να αποκαταστήσει τα επίπεδα του ορού (10).

**Φυσική τεστοστερόνη χορηγούμενη διαδερμικά εκτός του οσχέου.** Η σύγχρονη τεχνολογία επέτρεψε την ανάπτυξη συστημάτων που επιτρέπουν τη χορήγηση Τ που

έχει εμποτισθεί σε μεμβράνες που εφαρμόζονται εκτός του οσχέου, συνήθως στο βραχίονα ή στον κορμό. Τα συστήματα αυτά χορήγησης T έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά όσον αφορά στην αποκατάσταση των επιπέδων του ορού (11-13).

**Γέλη τεστοστερόνης.** Το Φεβρουάριο του 2000 εγκρίθηκε από το FDA η χορήγηση T σε μορφή υδρο-αλκοολούχου γέλης (gel) που επαλείφεται στο δέρμα σε καθημερινή βάση. Τα επίπεδα της T στον ορό αποκαθίστανται στο φυσιολογικό μετά από θεραπεία ενός μήνα (14, 15).

**Μελλοντικές προοπτικές.** Το άμεσο μέλλον επιφυλάσσει τουλάχιστον τέσσερα νέα σκευάσματα και τρόπους χορήγησης T. Πιο συγκεκριμένα: (α) ενέσιμο διάλυμα βιοδιασπώμενων σφαιριδίων T, που διατηρούν τα επίπεδα του ορού σε φυσιολογικά όρια για 10-12 εβδομάδες (16), (β) ανάπτυξη ενός νέου εστέρα, της T buccilate που χορηγούμενη ως υδατικό διάλυμα διατηρεί φυσιολογικά επίπεδα ορού για 8 εβδομάδες (17), (γ) T χορηγούμενη υπογλώσσια (18) και (δ) νεότερα προϊόντα T ως υποδόρια εμφυτεύματα (19).

#### 4. ΣΧΗΜΑΤΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων η υποκατάσταση T γίνεται είτε με ενδομυϊκά χορηγούμενους εστέρες T είτε με T χορηγούμενη διαδερμικά εκτός του οσχέου.

**Εστέρες τεστοστερόνης χορηγούμενοι ενδομυϊκά.** Όταν η ενανθική T χορηγείται ενδομυϊκά σε δόση 100 mg κάθε εβδομάδα, για 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του φυσιολογικού ενώ οι ελάχιστες συγκεντρώσεις, αμέσως πριν την επόμενη χορήγηση, βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια (20). Σε άλλα σχήματα υποκατάστασης, όπου η αύξηση της δόσης αντισταθμίζεται από την αύξηση του μεσοδιαστήματος χορήγησης (π.χ. 200 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 300 mg κάθε 3 εβδομάδες), η μέγιστη συγκέντρωση, που επιτυγχάνεται αμέσως μετά τη χορήγηση, αυξάνεται και η ελάχιστη συγκέντρωση, που επιτυγχάνεται λίγο πριν την επόμενη χορήγηση, ελαττώνεται αλλά βέβαια αυξάνεται η συμμορφοσιμότητα, καθώς ελαττώνεται ο αριθμός των ενέσε-

ων.

Τα πλεονεκτήματα της χορήγησης T με τη μορφή εστέρων αποτελούν η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, όπως αποδεικνύεται με την υποχώρηση της κλινικής εικόνας του υπογοναδισμού αλλά και της αποκατάστασης των επιπέδων της T και η απουσία εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Μειονεκτήματα αποτελούν η ανάγκη ενδομυϊκών ενέσεων, οι ανώτερες από το φυσιολογικό συγκεντρώσεις T κατά τις πρώτες ημέρες μετά την ένεση, τα χαμηλά επίπεδα της T πριν την επόμενη ένεση, η απουσία της φυσιολογικής 24ωρης διακύμανσης της T και το σχετικά υψηλό ποσοστό γυναικομαστίας.

#### Πίνακας 1.

**Παράμετροι για την παρακολούθηση των ανδρών που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη.**

παράμετροι	συχνότητα παρακολούθησης
<b>κλινικές</b>	
αίσθημα ευεξίας (well-being)	• σε κάθε επίσκεψη
libido και στυτική λειτουργία	• σε κάθε επίσκεψη
μεταβολές του θυμικού	• σε κάθε επίσκεψη
μεταβολές της κοινωνικής συμπεριφοράς	• σε κάθε επίσκεψη
αρτηριακή πίεση	• σε κάθε επίσκεψη
δακτυλική εξέταση	• πριν την έναρξη της θεραπείας
	• κάθε 3 μήνες, κατά το πρώτο έτος
	• κάθε 1 έτος, σε μακροχρόνια βάση
<b>εργαστηριακές</b>	
γενική αίματος	• πριν την έναρξη της θεραπείας
	• κάθε 1 έτος, σε μακροχρόνια βάση
ηπατικά ένζυμα	• πριν την έναρξη της θεραπείας
	• κάθε 3 μήνες, κατά το πρώτο έτος
	• κάθε 1 έτος, σε μακροχρόνια βάση
λιπίδια ορού	• πριν την έναρξη της θεραπείας
	• κάθε 1 έτος, σε μακροχρόνια βάση
ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)	• πριν την έναρξη της θεραπείας
	• κάθε 3 μήνες, κατά το πρώτο έτος
	• κάθε 1 έτος, σε μακροχρόνια βάση
T ορού	• όποτε απαιτείται, για την επιβεβαίωση της σωστής υποκατάστασης
οστεοπυκνομετρία	• όποτε απαιτείται, για την παρακολούθηση πιθανής οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης
διορθική βιοψία προστάτη	• μόνο σε παθολογική δακτυλική εξέταση ή σε υψηλά επίπεδα PSA

**Φυσική τεστοστερόνη χορηγούμενη διαδερμικά εκτός του οσχέου.** Πλεονεκτήματα των patches αποτελούν η μίμηση του φυσιολογικού κirkάδιου ρυθμού και η νορμαλοποίηση των επιπέδων της Τ. Σοβαρό μειονέκτημα αποτελεί η ανάπτυξη αλλεργικών αντιδράσεων στο σημείο όπου τοποθετείται το patch (21).

## 5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο στόχος της θεραπείας υποκατάστασης Τ είναι η αποκατάσταση των επιπέδων Τ στα φυσιολογικά όρια. Η αποκατάσταση του κirkάδιου ρυθμού της Τ είναι θέμα που έχει απασχολήσει τους ερευνητές αλλά δεν αποτελεί πρωταρχικό στόχο της θεραπείας στην κλινική πράξη.

Η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με Τ όπως σε κάθε παρόμοια θεραπεία θα πρέπει να συνοδεύεται από ένα σχέδιο κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης του ασθενή. Ένα τέτοιο σχέδιο προτείνεται στον πίνακα 1.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα, για τη θεραπεία υποκατάστασης με Τ υπάρχει διαθέσιμη μια σειρά αποτελεσματικών και ασφαλών παραγώγων της Τ, κυρίως σε μορφή ενδομυϊκών ενέσεων, δισκίων και patches, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε περιστατικού. Σε κάθε περίπτωση, ο ασθενής επιβάλλεται να τεθεί σε συστηματικό πρόγραμμα παρακολούθησης που θα εγγυηθεί τη σωστή υποκατάσταση με Τ και την αποτροπή ή τουλάχιστον την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιθανών επιπλοκών της θεραπείας.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

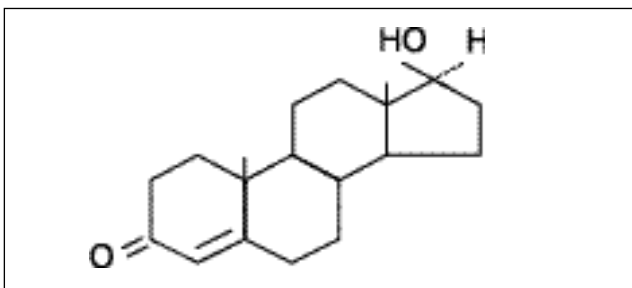
1. **Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al.** Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82:407-413, 1997.
2. **Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E.** Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2386-2390, 1997.
3. **Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, Randell JB, Murray-Lyon IM.** Liver damage from long-term methyltestosterone. *Lancet* 2:262-263, 1977.
4. **Overly WL, Dankoff JA, Wang BK, Singh UD.** Androgens and hepatocellular carcinoma in an athlete. *Ann Intern Med* 100:158-159, 1984.
5. **Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al.** Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:713-721, 1985.
6. **Wilson JD.** The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med* 68:745-756, 1980.
7. **Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al.** Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 152:2037-2042, 1994.
8. **Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.** Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 151:1283-1290, 1994.
9. **Finkelstein JW, Susman EJ, Chinchilli VM, et al.** Estrogen or testosterone increases self-reported aggressive behaviors in hypogonadal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2433-2438, 1997.
10. **Korenman SG, Viosca S, Garza D, et al.** Androgen therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone systems. *Am J Med* 83:471-478, 1987.
11. **Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Sanders SW, Rajaram L, Mazer NA.** Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site- a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1832-1840, 1996.
12. **Meikle AW, Mazer NA, Moellmer JF, et al.** Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 74:623-628, 1992.
13. **Brocks DR, Meikle AW, Boike SC, et al.** Pharmacokinetics of testosterone in hypogonadal men after transdermal delivery: influence of dose. *J Clin Pharmacol* 36:732-739, 1996.
14. **Wang C, Berman N, Longstreth JA, et al.** Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85:964-969, 2000.
15. **Swerdlow RS, Wang C, Cunningham G, et al.** Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4500-4510, 2000.
16. **Bhasin S, Swerdlow RS, Steiner B, et al.** A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 74:75-83, 1992.
17. **Behre HM, Nieschlag E.** Testosterone buccinate (20 Aet-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1204-1210, 1992.
18. **Salehian B, Wang C, Alexander G, et al.** Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3567-3575, 1995.
19. **Jockenhovel F, Vogel E, Kreutzer M, Reinhardt W, Lederbogen S, Reinwein D.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:61-71, 1996.
20. **Snyder PJ, Lawrence DA.** Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1335-1339, 1980.
21. **Wilson DE, Kaidbey K, Boike SC, Jorkasky DK.** Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy. *Clin Ther* 20:299-306., 1998.

## ΑΦΙΕΡΩΜΑ

## ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΜΗ ΓΟΝΑΔΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

**Κ. ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ**  
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

Το 1889 ο Brown-Sequard ανέφερε ότι ένα εκχύλισμα που κατασκεύασε από τους όρχεις σκύλων και ινδικών χοιριδίων και το χορήγησε στον εαυτόν του είχε σαν αποτέλεσμα να του αυξήσει τη ζωτικότητα, τη δύναμη, την πνευματική ικανότητα και τη σεξουαλικότητα. Λόγω του ονόματός του πολλοί, σχετικοί ή μη με την ιατρική, ακολούθησαν το παράδειγμά του και χρησιμοποίησαν διάφορα εκχυλίσματα όρχεων, αλλά δεν έλειψαν και αυτοί που ήταν αντίθετοι και επικριτικοί. Έκτοτε χρησιμοποιήθηκαν και εκχυλίσματα ούρων, αλλά, όπως και τα προηγούμενα, είχαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Στα μέσα της δεκαετίας του 30 απομονώθηκε η τεστοστερόνη, βρέθηκε η χημική της δομή (Σχήμα 1), άρχισε να κατασκευάζεται και να χρησιμοποιείται στον ανδρικό υπογοναδισμό. Λόγω όμως της βραχείας διάρκειας της δράσης της ανεπτύχθησαν πολυάριθμα ανάλογα και παράγωγα με μεγαλύτερη και μακρότερη δράση. Σήμερα η κυρία χρήση των ανδρογόνων παραμένει η θεραπεία της έλλειψης ανδρογόνων που είναι αποτέλεσμα α) υπογοναδισμού (πρωτογενούς ή δευτερογενούς) και β) καθυστέρησης της ήβης (1-2).



**Σχήμα 1**  
**Τεστοστερόνη**

Τα ανδρογόνα όμως στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκαν ευρέως, εκτός του υπογοναδισμού, και σε άλλες παθήσεις (μη γοναδικές), όπως για να διεγείρουν την ερυθροποίηση, σε καταβολικά σύνδρομα κλπ. Οι παθήσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τα ανδρογόνα φαίνονται στον πίνακα 1.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι συστηματικές μη γοναδικές παθήσεις επηρεάζουν και τις τέσσερις διαστάσεις της αναπαραγωγικής ζωής του άνδρα, τη σεξουαλικότητα, την ανδροποίηση, τη γονιμότητα και τη γήρανση. Το ερώτημα που τίθεται είναι ποία είναι η θέση της θεραπείας με ανδρογόνα σε μη γοναδικές παθήσεις τόσο στο αναπαραγωγικό σύστημα όσο και στον επηρεασμό της εξέλιξης και των επιπτώσεων της νόσου.

Η θεραπεία με ανδρογόνα πρέπει να θεωρείται ως φυσιολογική υποκατάσταση ανδρογόνων και ως φαρμακολογική θεραπεία με ανδρογόνα. Η διαφορά των δύο συνίσταται στο ότι η φυσιολογική υποκατάσταση αποβλέπει στο να επαναφέρει την έκθεση των διαφόρων ιστών σε φυσιολογική συγκέντρωση ανδρογόνων και να μην ξεπεράσει την των ευγοναδικών ανδρών. Αντίθετα η φαρμακολογική θεραπεία με ανδρογόνα στοχεύει να χρησιμοποιήσει την μέγιστη δυνατή δραστηριότητα μέσα σε όρια ασφαλείας. Έτσι, η φαρμακολογική θεραπεία αξιολογείται από την δραστηριότητά της, την ασφαλεία της και την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Στις περισσότερες θεραπευτικές εφαρμογές χρησιμοποιούνται συνθετικά ανδρογόνα. Αυτό βασίστηκε ή στη δυνατότητα λήψης από το στόμα των 17α-αλκυλιωμένων παραγώγων ή στη διάκριση της αναβολικής και ανδρογονικής δράσης, που θεωρείται σήμερα μάλλον ξεπερασμένη. Οι στόχοι της θεραπείας πρέπει να συσχετίζονται με τη

**Πίνακας 1**

Τεστοστερόνη: Θεραπευτικές χρήσεις  
**Μη γοναδικές παθήσεις**

**Αιματολογικές παθήσεις**

- Αναιμία (απλαστική)
- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Θρομβοπενία

**Νεφρικές παθήσεις**

- Αναιμία τελικού σταδίου ΧΝΑ
- Ανάπτυξη
- Νυκτερινή ενούρηση

**Παθήσεις ήπατος**

- Κίρρωση
- Ηπατίτιδα

**Οστεοπόρωση**

**Γηράσκοντα άνδρα - “Ανδρόπαυση”**

**Νευρολογικές παθήσεις**

- Μυϊκή δυστροφία
- Κεφαλαλγία
- Κατάθλιψη

**Ρευματολογικές παθήσεις**

- Κληρονομικό αγγειονευρωτικό οίδημα
- Ρευματοειδής αρθρίτις
- Άλλες αυτοάνοσες ρευματολογικές νόσοι (ΣΕΛ, Σκληρόδερμα κλπ)

**Καταβολικά σύνδρομα**

- AIDS – Καρκίνος
- Μείζον τραύμα ή εγχείρηση
- Εγκαύματα, διαστημικά ταξίδια, τραύματα της σπονδυλικής στήλης)

**Κακοήθειες νεοπλασiais**

- Καρκίνο μαστού (γυναίκες)

**Παθήσεις αναπνευστικού**

- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Κυστική ίνωση
- Μεταμόσχευση πνευμόνων

Μικρό πέος και μικρός φαλλός

Σκληρυντικός ατροφικός λειχήν του αιδοίου

Χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών κλπ

Ανδρική αντισύλληψη

Χαμηλό & υψηλό ανάστημα

Αθλητές

Εφήβους να αυξήσουν τον ανδρισμό τους

φυσική εξέλιξη της νόσου. Πολλές συστηματικές παθήσεις προκαλούν έλλειψη ανδρογόνων, επειδή όμως η παντελής έλλειψη ανδρογόνων (συγγενής αντίσταση στα ανδρογόνα ή υπογοναδισμός στα πρώτα χρόνια της ζωής) δεν φαίνεται να επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης, η θεραπεία

της ανδρογονικής υποκατάστασης από μόνη της δεν επηρεάζει την θνησιμότητα των παθήσεων αυτών.

Από τις πολυάριθμες χρήσεις των ανδρογόνων θα αναφερθούμε μόνο σε μερικές, που έχουν σήμερα κλινικό ενδιαφέρον. Η φαρμακολογία των ανδρογονικών σκευασμάτων καθώς και η χρήση των ανδρογόνων σε καταστάσεις που αποτέλεσαν ειδικές εισηγήσεις στο συνέδριο αυτό, όπως πχ η λήψη ανδρογόνων από τους αθλητές καθώς και οι Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) δεν αναφέρονται στην σύντομη αυτή περιληπτική ανασκόπηση.

**Αιματολογικές παθήσεις**

Τα ανδρογόνα αυξάνουν την ερυθροποίηση διεγείροντας την έκκριση της ερυθροποιητίνης από τα νεφρά και από εξωνεφρικές πηγές. Επίσης, δρουν στον μυελό των οστών και αυξάνουν την δράση της ερυθροποιητίνης. Στις απλαστικές αναιμίες τα ανδρογόνα, που μελετήθηκαν επαρκώς, αυξάνουν τον αιματοκρίτη και ελαττώνουν τον αριθμό των μεταγγίσεων, αλλά δεν βελτιώνουν την θνησιμότητα από τη νόσο (3). Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υπάρχουν μικρότερες μελέτες που δεν δείχνουν καλύτερα αποτελέσματα από άλλες πιο ειδικές θεραπείες (4). Στην αναιμία του τελικού σταδίου της νεφρικής ανεπάρκειας, όπου χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στο παρελθόν, φαίνεται ότι η ερυθροποιητίνη έχει καλύτερα αποτελέσματα και έτσι η χρήση τους περιορίζεται μόνον σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η ερυθροποιητίνη ή δεν είναι διαθέσιμη (5,6).

**Συγγενές αγγειονευρωτικό οίδημα**

Η δράση των από του στόματος 17α-αλκυλιωμένων παραγώγων στο συγγενές αγγειονευρωτικό οίδημα αποδείχθηκε από μια μικρή διπλή τυφλή, placebo control μελέτη (7). Στην μελέτη αυτή η μεθυλτεστοστερόνη ελάττωσε την συχνότητα των προσβολών. Το danazol χρησιμοποιήθηκε για χρόνια και τελευταία φαίνεται ότι ή στανολόνη έχει τα ίδια αποτελέσματα με το danazol.

**Οστεοπόρωση**

Η οστεοπόρωση στους άνδρες είναι λιγότερο συχνή από ότι στις γυναίκες, τα οστεοπορωτικά κατάγματα όμως αυξάνονται με γεωμετρική πρόοδο με την ηλικία και τείνουν να γίνουν σοβαρό πρόβλημα της δημοσίας υγείας, το οποίο διαφεύγει ακόμη της προσοχής των ιατρών, του κόσμου και των κυβερνήσεων. Η ηλικία στην οποία ξεκινά η αυξημένη επίπτωση των καταγμάτων στους άνδρες είναι κατά 5-10 χρόνια μεγαλύτερη από αυτή των γυναικών (8). Ένας άνδρας ηλικίας 60 ετών έχει 25% περισσότερες πιθανότητες να πάθει οστεοπορωτικό κάταγμα, το

οποίο για άγνωστους λόγους συνοδεύεται από μεγαλύτερη θνησιμότητα από ό,τι στις γυναίκες (9). Η ελαττωμένη οστική πυκνότητα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα (απόλυτο ή σχετικό) κινδύνου καταγμάτων, λόγω αυξημένης ευθραυστότητας των οστών μετά από ελάχιστη κάκωση. Η κορυφαία οστική πυκνότητα στους άνδρες επιτυγχάνεται στην ηλικία των 20 ετών και η οστική απώλεια αρχίζει στα τριάντα τους, φαίνεται δε ότι οφείλεται περισσότερο σε ελαττωμένη οστεοβλαστική από ότι σε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, αντίθετα απ' αυτό που συμβαίνει στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Εκτός από αυτό φαίνεται ότι υπάρχουν και πολλές άλλες διαφορές μεταξύ της ανδρικής και γυναικείας οστεοπόρωσης.

Ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν την κορυφαία οστική πυκνότητα είναι ο χρόνος έναρξης της εφηβείας. Σε άνδρες με ιστορικό ιδιοπαθούς καθυστέρησης της ήβης παρατηρείται μικρότερη οστική μάζα απ' ό,τι στη φυσιολογική ομάδα ελέγχου (10). Ίδια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε εφήβους με καθυστέρηση της ήβης (11).

Η οστεοπόρωση στους άνδρες είναι πολυπαραγοντική νόσος για την οποία ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες, όπως γενετικοί, το κάπνισμα, το αλκοόλ, η ελαττωμένη λήψη ασβεστίου, η ελαττωμένη άσκηση και μυϊκή ισχύς. Τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικότατο ρόλο στην ωρίμανση του σκελετού, στην ασβεστοποίηση, στη σύγκλιση των επιφύσεων και στην απορρόφηση του οστού. Τα ανδρογόνα ασκούν τη δράση τους, αφού μετατραπούν τοπικά σε οιστρογόνα. Στον άνδρα έχει βρεθεί έκφραση του ενζύμου αρωματάση και των υποδοχέων των οιστρογόνων,  $\alpha$  και  $\beta$ , στα οστά *in vivo*. Στους υπογοναδικούς άνδρες η έλλειψη ανδρογόνων αυξάνει τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού και προκαλεί οστεοπενία αυξάνοντας τον κίνδυνο σπονδυλικών και ισχιακών καταγμάτων.

Οι συχνότερες αιτίες οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι ο υπογοναδισμός, η λήψη κορτικοστεροειδών, οι γαστρεντερικές διαταραχές, η έλλειψη βιταμίνης D, η λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων και η κατάχρηση αλκοόλ. Στο 40-60% των περιπτώσεων ανδρικής οστεοπόρωσης δεν ανευρίσκεται καμιά αιτία και χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής.

Στη θεραπευτική μας φαρέτρα για την αντιμετώπιση της νόσου έχουμε την βιταμίνη D, το ασβέστιο, τη μυϊκή άσκηση, τα ανδρογόνα, τα διφωσφονικά, την καλσιτονίνη καθώς και τα πολλά υποσχόμενα νέα φάρμακα, όπως η παραθορμόνη, η αυξητική ορμόνη, ο IGF-1 κλπ.

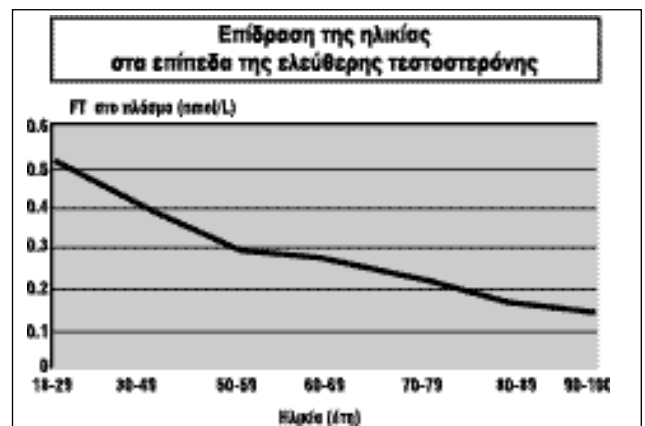
Η θεραπεία με ανδρογόνα βελτιώνει το ρυθμό οστικού μεταβολισμού και αυξάνει την οστική πυκνότητα. Ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ότι τα ανδρογόνα ελαττώνουν τον αριθμό των καταγμάτων, υπάρχουν

πολλές μελέτες που δείχνουν ότι η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη αυξάνει την οστική πυκνότητα σε άνδρες με υπογοναδισμό, πρωτογενή ή δευτερογενή, συγγενή ή επίκτητο (12,13,14,15).

Η τεστοστερόνη χορηγήθηκε επίσης σε ασθενείς με ελαττωμένη τεστοστερόνη, αλλά όχι αληθή υπογοναδισμό (16). Αν και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση σε μια υποομάδα με πολύ χαμηλή τεστοστερόνη, θεωρείται ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί το θετικό αποτέλεσμα σε μη υπογοναδικούς άνδρες με σχετική υποανδρογοναιμία. Η τεστοστερόνη λοιπόν αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε υπογοναδικούς άνδρες με οστεοπόρωση αλλά η δράση της στις άλλες μορφές οστεοπόρωσης αμφισβητείται και ίσως τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην οστεοπόρωση είναι πιο ειδικά.

### Γηράσκων άνδρας (Aging male)

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον γηράσκοντα άνδρα (aging male) και την χορήγηση ανδρογόνων. Η γήρανση είναι μια κανονική φυσιολογική διαδικασία, κατά την διάρκεια της οποίας ο ανθρώπινος οργανισμός υπόκειται σε μια σειρά μορφολογικών και λειτουργικών αλλαγών σε όλα τα όργανα και τους ιστούς, που χαρακτηρίζονται από μια γενική τάση ατροφίας των διαφόρων οργάνων και συστημάτων και μείωσης της φυσιολογικής λειτουργίας των (17). Από ενδοκρινολογικής πλευράς παρατηρείται ελάττωση κυρίως της τεστοστερόνης με μικρή αύξηση των γοναδοτροπινών, αύξηση των SHBG, ελάττωση της αυξητικής ορμόνης (GH), του IGF-1, της DHEA και της DHEA-S, της μελατονίνης κλπ. Στην πράξη στον ηλικιωμένο άνδρα παρατηρείται μόνο μερική έλλειψη ανδρογόνων (PADAM) και ένα από τα χαρακτηριστικά της είναι η ελάττωση της ελεύθερης τεστοστερόνης (σχήμα 2). Αμφισβητείται όμως κατά πόσον η χορήγηση



Σχήμα 2

Η μείωση της ολικής τεστοστερόνης και η αύξηση της SHBG με την ηλικία έχει σαν αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης

**Πίνακας 2****ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

- Αίσθημα κόπωσης
- Απώλεια ενεργητικότητας
- Λιγότερη αντοχή για σωματική δραστηριότητα
- Αύξηση βάρους
- Απώλεια ή αδυνάτισμα τριχών
- Διαταραχές ύπνου
- Μεγαλύτερος χρόνος ανάνηψης από τραυματισμούς ή ασθένειες
- Εφιδρώσεις
- Πόνοι στις αρθρώσεις

**ΨΥΧΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

- Ευερεθιστότητα
- Αναποφασιστικότητα
- Άγχος και νευρικότητα
- Κατάθλιψη, κακή ή αρνητική ψυχική διάθεση
- Απώλεια μνήμης και δυσκολία συγκέντρωσης
- Μείωση αυτοπεποίθησης
- Αίσθημα μοναξιάς

**ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

- Μειωμένη ερωτική επιθυμία
- Προβλήματα στύσης
- Μειωμένη σεξουαλική ικανότητα
- Μικρότερη συχνότητα οργασμών ή σεξουαλικής ικανοποίησης
- Προβλήματα σχέσεων

ανδρογόνων βελτιώνει τα επακόλουθα της γήρανσης στον άνδρα που μπορούν να διαιρεθούν σε σωματικά, ψυχικά και σεξουαλικά (πίνακας 2). Αντικειμενικά διαπιστώνεται ότι με την γήρανση ελαττώνεται η σεξουαλική λειτουργία (18), η οστική μάζα (19), η μυϊκή μάζα (20) και η μυϊκή ισχύς (21) και αυξάνει ο λιπώδης ιστός (22). Η χορήγηση τεστοστερόνης βρέθηκε να αυξάνει τη μυϊκή μάζα (23), τη μυϊκή ισχύ (24) και την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ (16). Στην τελευταία μάλιστα βρέθηκε ότι όσο πιο χαμηλά ήταν τα επίπεδα της τεστοστερόνης πριν από τη θεραπεία τόσο πιο μεγάλη ήταν η αύξηση της οστικής πυκνότητας με τη θεραπεία με τεστοστερόνη. Στους ηλικιωμένους άνδρες φαίνεται ότι η χορήγηση τεστοστερόνης βελτιώνει τις γνωστικές λειτουργίες (25).

Συμπερασματικά, πολλά συμπτώματα των ηλικιωμένων φαίνεται να οφείλονται σε έλλειψη ανδρογόνων και υπάρχει μάλιστα ασθενής συσχέτιση μερικών συμπτωμάτων με τα επίπεδα της τεστοστερόνης, αλλά όχι όλων. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι πολλά συμπτώματα είναι πολυ-παραγοντικά, ευθύνονται δηλαδή και άλλες ορμόνες, που

μειώνονται με την ηλικία, όπως πχ η αυξητική ορμόνη.

Αν και τα ανδρογόνα χρησιμοποιήθηκαν σε πάρα πολλές μη γοναδικές παθήσεις, όπως φαίνεται στον πίνακα 1, υπάρχουν ελάχιστες εργασίες, εάν υπάρχουν μερικές, όπου περιγράφονται διπλές τυφλές μελέτες, ισχυρές, που να περιλαμβάνουν δηλαδή μεγάλο αριθμό ασθενών, μεγάλης διάρκειας και με αντικειμενικά τελικά αποτελέσματα για να εκτιμηθεί ο ρόλος των ανδρογόνων στις μη γοναδικές παθήσεις. Μελετώντας τις εργασίες αυτές καταλήγουμε στα εξής συμπεράσματα.

Η θεραπεία υποκατάστασης στοχεύει να δώσει στους ιστούς τη φυσιολογική συγκέντρωση ανδρογόνων, δηλαδή τη συγκέντρωση των ευγοναδικών ανδρών, όχι να την ξεπεράσει. Περιορίζεται, λοιπόν, στις φυσιολογικές δόσεις τεστοστερόνης.

Αν και η έλλειψη ανδρογόνων συνυπάρχει σε συστηματικές νόσους, η θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να επηρεάζει την νοσηρότητα, αλλά είναι μάλλον απίθανο να επηρεάζει την θνησιμότητα.

Η φαρμακολογική θεραπεία με ανδρογόνα στοχεύει στη χρησιμοποίηση της μέγιστης δραστικότητάς τους εντός των ορίων ασφάλειας. Μια τέτοια θεραπεία πρέπει να αξιολογείται από την δραστικότητα, την ασφάλεια και το συσχετισμό κόστους-αποτελεσματικότητας, κριτήρια που εφαρμόζονται σε κάθε φάρμακο. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα υπάρχουν πολύ λίγες ισχυρές και μακροχρόνιες μελέτες που συγκρίνουν τα ανδρογόνα με placebo στις διάφορες θεραπευτικές εφαρμογές τους.

Η θεραπεία με ανδρογόνα φαίνεται ότι δεν βελτιώνει την θνησιμότητα από αλκοολική ηπατοπάθεια. Στις μη αλκοολικές ηπατοπάθειες δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Η ηπατοτοξικότητα των 17-α αλκυλιωμένων παραγώγων προτρέπει στην χρήση, όπου είναι δυνατόν, άλλων ανδρογόνων παρεντερικά ή per os.

Η θεραπεία με ανδρογόνα δεν βελτιώνει την επιβίωση από την απλαστική αναιμία, αλλά διατηρεί σε καλύτερα επίπεδα την Hb και ελαττώνει τον αριθμό των μεταγγίσεων.

Στην αναιμία του τελικού σταδίου της ΧΝΑ τα ανδρογόνα είναι φθηνότερα από την ερυθροποιητίνη, αλλά λιγότερο δραστικά. Η χρήση τους μπορεί να περιορισθεί όπου δεν είναι διαθέσιμη ή αντενδείκνυται η ερυθροποιητίνη.

Οι ενδείξεις σε παθήσεις που μέχρι τώρα χρησιμοποιούντο ανδρογόνα, όπως οστεοπόρωση, αναιμία από ανεπάρκεια νεφρική ή του μυελού των οστών, προχωρημένος καρκίνος του μαστού, παραμένουν, αλλά τα αποτελέσματά τους συγκρίνονται από πιο ειδικά φάρμακα που είναι σήμερα διαθέσιμα.

Οι καλύτερες περιπτώσεις για μελλοντική εκτίμηση της χρήσης ανδρογόνων είναι η οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή και οι χρόνιες πνευμονικές και ρευματολογικές παθήσεις.

Χρειάζεται φαρμακολογική έρευνα για να αναπτυχθούν σκευάσματα εύκολα στη χρήση, δραστικότερα, ασφαλέστερα και πιο ειδικά όπως οι Selective Androgen Receptor Modulators (SARMS).

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Bagatell CJ & Bremner WJ.** Androgens in men – uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334:707
2. **Bhasin S & Bremner WJ.** Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3
3. **Najejan Y.** Joint Group for the Study of Aplastic and Refractory Anaemias (1981). Long-term follow up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. *Am J Med* 71:543-551.
4. **Brubaker LH, Briere J, Laszlo J, Kraut E, Landaw SA, Peterson P, Goldberg J, Donovan P** (1982). Treatment of anemia in myeloproliferative disorders: a randomized study of fluoxymesterone v transfusion only. *Arch Intern Med* 142:1533-1537.
5. **Teruel JL, Aguilera A, Marcen R, Antolin JN, Otero GG, Ortuno J** (1996) Androgen therapy for anaemia of chronic renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 30:403-408
6. **Teruel JL, Marcen R, Navarro-Antolin J, Aguilera A, Fernandez-Juarez G, Ortuno J** (1996) Androgen versus erythropoietin for the treatment of anemia in hemodialysed patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 7:104-144.
7. **Spaulding WB.** Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med*, 1960, 53:739-745.
8. **Farmer, ME, White, LR, Brody, JA, Bailey, KR.** Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984; 74:1374.
9. **Center, JR, Nguyen, TV, Schneider, D, et al.** Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878.
10. **Finkelstein, JS, Klibanski, A, Neer, RM.** A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1152.
11. **Bertelloni, S, Baroncelli, GI, Battini, R, et al.** Short-term effect of testosterone treatment on reduced bone density in boys with constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1488.
12. **Katznelson, L, Finkelstein, JS, Schoenfeld, DA, et al.** Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4358.
13. **Behre, HM, Kliesch, S, Leifke, F, et al.** Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2386.
14. **Finkelstein, JS, Klibanski, A, Neer, RM, et al.** Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:776.
15. **Greenspan, SL, Oppenheim, DS, Klibanski, A.** Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989; 110:526.
16. **Snyder, PJ, Peachey, H, Hannoush, P, et al.** Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1966.
17. **DeNicola P** (1989). *Geriatrics: a textbook*. Scherer, Stuttgart
18. **Davidson, JM, Chen, JJ, Crapo, L, et al.** Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:71.
19. **Riggs, BL, Wahner, HW, Seeman, E, et al.** Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. *J Clin Invest* 1982; 70:716.
20. **Forbes, GB, Reina, JC.** Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism* 1970; 19:653.
21. **Murray, MP, Gardner, GM, Mollinger, LA, et al.** Strength of isometric and isokinetic contractions. *Phys Ther* 1979; 60:412.
22. **Forbes, GB, Reina, JC.** Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism* 1970; 19:653.
23. **Tenover, JS.** Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1092.
24. **Urban, RJ, Bodenbunrg, YH, Gilkison, C, et al.** Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; 269:820.
25. **Cherrier, MM, Asthana, S, Plymate, S, et al.** Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001; 57:80.

## ΣΥΓΧΑΡΗΤΗΡΙΟ ΜΗΝΥΜΑ

Εντελώς πρόσφατα ολοκληρώθηκε η εκλογή του Δημητρίου Πανίδη σε καθηγητή Α' βαθμίδας για την Ενδοκρινολογία στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Το περιοδικό ΑΝΗΡ, του οποίου ο Δ. Πανίδης είναι Αναπληρωτής Υπεύθυνος Σύνταξης, επιθυμεί να εκφράσει τα θερμά συγχαρητήρια όλης της εκδοτικής ομάδας στον άξιο και εκλεκτό συνάδελφο και φίλο. Ο καθηγητής Δ. Πανίδης έχει αφιερώσει σημαντικό μέρος της δραστηριότητας του στην κλινική και βιοχημική έρευνα αλλά και στην εκπαίδευση στην Ανδρολογία και αποτελεί πολύτιμο στέλεχος της Ανδρολογικής Κοινότητας τόσο σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, σαν μέλος της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Ανδρολογίας (Academician) αλλά και σαν επίλεκτο στέλεχος της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας της οποίας διετέλεσε Πρόεδρος.

**Το περιοδικό ΑΝΗΡ και τα στελέχη της εκδοτικής ομάδας εύχονται στον καθηγητή Δημήτριο Πανίδη υγεία και συνέχιση των προσπαθειών του στο χώρο.**

Η Συντακτική Ομάδα

## ΑΦΙΕΡΩΜΑ

## ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΣ: ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

ΛΙΛΥ ΑΝΔΡΕΟΥ - ΑΞΑΡΛΗ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΝΟΣ. "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

### Περίληψη

Τα αναβολικά στεροειδή είναι συνθετικά παράγωγα της τεστοστερόνης με περισσότερη αναβολική σε σχέση με την ανδρογονική της δράση. Η κατάχρηση των αναβολικών στεροειδών έγινε ενδημική κατά τα τελευταία 40 χρόνια μιά και ήταν τα πρώτα που χρησιμοποιήθηκαν στα δυναμικά αγωνίσματα. Μέσω της αναβολικής τους δράσεως προωθούν την πρωτεϊνοσύνθεση, την αύξηση του όγκου των μυών και αυξάνουν την ερυθροποίηση. Αποδεδειγμένα τα αναβολικά στεροειδή έχουν θετική επίδραση στο μέγεθος των μυών και στην αύξηση της μυϊκής ισχύος. Βέβαια η δόση των αναβολικών στεροειδών με την οποία επιτυγχάνονται αυτά τα αποτελέσματα είναι μεγάλη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την δράση τους είναι πολλές.

Ετσι εμφανίζουν υπέρταση, αθηροσκλήρυνση, αλλαγή στην πηκτικότητα του αίματος, καταστροφή των τενόντων, εκδήλωση ψυχικών νόσων και αλλαγών στην συμπεριφορά. Επίσης στους άνδρες προκαλεί υπογονιμότητα και γυναικομαστία. Στους άνδρες οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες στις γυναίκες όμως και τα παιδιά οι επιπτώσεις μπορεί να είναι μόνιμες. Τα περιστατικά των οξέων θανατηφόρων συμβαμάτων είναι σπάνια αλλά είναι πιθανό να υποεκτιμούνται ή να μη γίνονται γνωστά. Η πραγματική επίπτωση από την αύξηση της κατανάλωσης των αναβολικών στεροειδών μέλλει να μελετηθεί στο μέλλον.

### Summary

Anabolic steroids are synthetic derivatives of testosterone modified to enhance the anabolic rather the androgenic actions of the hormone. Illicit androgen use became epidemic over the past four decades, since androgens were reportedly first used in elite competitive power sports. The anabolic effects are considered to be those promoting protein synthesis, muscle growth and erythropoiesis. New evidence supports the view that supraphysiological doses of anabolic steroids do have a definite positive effect on muscle size and muscle strength. The dose response relationships of anabolic actions vs the potentially serious risks to health of anabolic androgenic steroids use are still unresolved. There are numerous side-effects to anabolic steroids including hypertension and atherosclerosis, blood clotting, jaundice, hepatic carcinoma, tendon damage, psychiatric and behavioural effects and, reduced fertility and gynaecomastia.

Most of the adverse effects are reversible but some are permanent, particularly in women and children. The reported incidence of acute life threatening events associated with anabolic steroids abuse is low, but the actual risk may be underrecognized or underreported, the exact incidence is unknown. The long-term consequences and disease risks remain to be evaluated.

Η κατάχρηση υποβοηθητικών ουσιών (doping) με σκοπό τη βελτίωση των επιδόσεων των αθλητών αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στο χώρο του αθλητισμού.

Ανακύπτουν καταστάσεις που έχουν βέβαια σχέση με την ηθική, καταστρατηγούν το αθλητικό ιδεώδες, δημιουργούν προβλήματα άνησης αναμέτρησης μεταξύ των αθλητών που χρησιμοποιούν ή που δεν χρησιμοποιούν υποβοηθητικές ουσίες και βέβαια βλάπτουν την υγεία τους.

Οι απαγορευμένες ουσίες και μέθοδοι σήμερα στον αθλητισμό είναι (1,15)

#### Απαγορευμένες ομάδες ουσιών

- A. Διεγέρτες
- B. Αναβολικά στεροειδή
- Γ. Ναρκωτικά
- Δ. Διουρητικά
- E. Πεπτιδικές Ορμόνες,Ανάλογα ορμονών

#### Απαγορευμένες Μέθοδοι

- A. Μετάγγιση αίματος
- B. Χορήγηση ουσιών που μεταφέρουν O<sub>2</sub> ή αυξάνουν τον όγκο πλάσματος

#### Απαγορευμένες ουσίες σε συγκεκριμένες περιπτώσεις

- A. Αλκοόλ
- B. Ινδική κάνναβις
- Γ. Τοπικά αναισθητικά
- Δ. Γλυκοκορτικοειδή
- E. β-αποκλειστές

Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα αναβολικά στεροειδή είναι (2, 7)

#### Πίνακας 1

Boldenone	Oxymetholone
Clostebol	Prasterone
Danazol	Quinbolone
Drostanolone	Stanolone
Epitiostanol	<b>Stanozol</b>
Ethyloestrenol	<b>Testosterone</b>
Fluoxymesterone	Trebolone
Formebolone	<b>Μίγματα</b>
Furazabol	a) <b>Sustanon 250</b> (testosterone propionate, phenylpropionate, isocaproate and decanoate)
<b>Mepiostane</b>	
<b>Mesterolone</b>	b) <b>nandrolone decanoate</b> (deca-durabolin)
	c) <b>methenolone</b> (primobolan)
<b>Methenolone</b>	
<b>Methyltestosterone</b>	
<b>Nandrolone</b>	
Norethandrolone	
Oxabolone	
Oxandrolone	

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σκευάσματα είναι αυτά που φαίνονται στον πίνακα τονισμένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα αναβολικά στεροειδή χορηγούνται με διάφορα σχήματα και σε διαφορετικές δόσεις.

Οι τρεις πιο συχνοί τρόποι χορήγησης είναι κυκλικά, σε πυραμίδα ή σε συνδιασμό (2)

Κατά τον πρώτο τρόπο τα **κυκλικά** αναβολικά στεροειδή λαμβάνονται σε κύκλους χρονικής διάρκειας 6-12 εβδομάδων με μεσοδιαστήματα ελεύθερα φαρμάκων 2 ή 3 φορές τον χρόνο.

Σκοπός αυτού του τρόπου χορήγησης είναι η μείωση των ανεπιθύμητων δράσεων των φαρμάκων. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται κυμαίνονται, από περίπου θεραπευτικές δόσεις στους αθλητές ταχύτητας και αντοχής και φτάνουν μέχρι 100 φορές τη θεραπευτική δόση σε αρσενικούς και body-builders. Οι αθλητές λαμβάνουν διαφορετικά σκευάσματα στεροειδών (κάθε σκεύασμα δεν λαμβάνεται για μεγαλύτερο διάστημα των 3 εβδομάδων) για την αποτροπή της καταστολής των υποδοχέων των στεροειδών.

Όταν χορηγούνται σε σχήμα **πυραμίδας**, η δόση των στεροειδών σταδιακά αυξάνεται και στη συνέχεια μειώνεται. Αυτός ο τρόπος χορήγησης μειώνει τις ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, που αφορούν κυρίως τη συμπεριφορά των αθλητών, από την απότομη διακοπή των φαρμάκων.

Όταν σε σχήμα πυραμίδας χρησιμοποιούνται διάφορα σκευάσματα περιλαμβάνοντας από του στόματος σκευάσματα και ενέσιμα έχουμε **συνδυασμό** των δύο προηγούμενων τρόπων χορήγησης. Έτσι ίσως αποφεύγεται η ανάπτυσξη ανοχής σε κάποιο συγκεκριμένο σκεύασμα.

Βέβαια το σχήμα που χρησιμοποιείται αναπροσαρμόζεται π.χ. αν είναι αναμενόμενος κάποιος έλεγχος για χρήση υποβοηθητικών ουσιών (doping control) μπορεί να επιλεγεί ένα στεροειδές βραχείας δράσεως, υδατοδιαλυτό, από του στόματος που αποβάλεται από τα ούρα πιο γρήγορα.

Μαζί με τα αναβολικά στεροειδή πρέπει να αναμένεται η χρήση πληθώρας ουσιών που σκοπό έχουν να ενισχύσουν τη δράση των πρώτων, να αλλάξουν την φαρμακοκινητική τους και να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους. Έτσι χορηγούνται διουρητικά είτε για να αλλοιώσουν τις μετρήσεις των στεροειδών στον έλεγχο είτε για να μειώσουν την κατακράτηση υγρών που προκαλούν τα στεροειδή.(2) Επίσης άνδρες αθλητές χρησιμοποιούν ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη για να διεγείρουν την ενδογενή παραγωγή τεστοστερόνης στο τέλος του κύκλου χορήγησης των αναβολικών στεροειδών.Η ταμοξιφαίνη χορηγείται για την γυναικομαστία, η θυροξίνη για να αυξήσει τον βασικό μεταβολικό ρυθμό κ.α. Άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα με τα αναβολικά στεροειδή με σκοπό να μει-

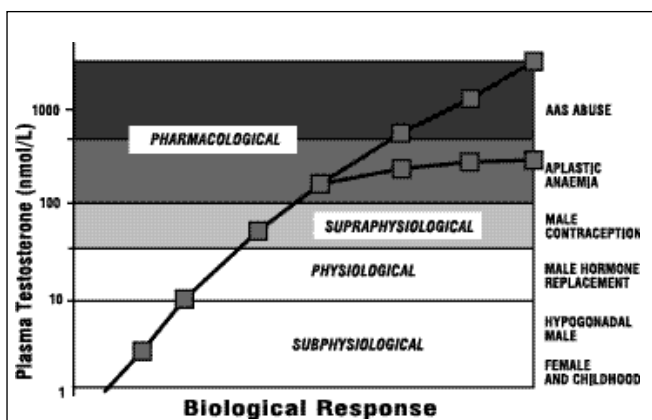
ώσουν το λίπος του σώματος είναι τα Clenbuterol και η αυξητική ορμόνη.(2)

Έτσι οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τελικά περισσότερες.

## Τρόπος δράσης

Η τεστοστερόνη είναι μια τελική ορμόνη απο μόνη της αλλά και μία προορμόνη για πολλά όργανα στόχους μετά από την επίδραση της 5α-αναγωγάσης και την αρωματάσης. Αυτό που είναι γνωστό σήμερα είναι ότι πολλές δράσεις των ανδρογόνων δεν γίνονται μέσω υποδοχέων είναι δηλαδή μη γενομικές δράσεις.(13)

Η βιολογική δράση της τεστοστερόνης έχει γραμμική συσχέτιση με τα επίπεδα τεστοστερόνης από τη γέννηση μέχρι την ενήλικα ζωή .(13) Από εκεί και πέρα η περαιτέρω αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης σε φαρμακολογικά επίπεδα είναι άγνωστο αν έχει γραμμική συσχέτιση με τη βιολογική δράση (Σχήμα 1). Σε αυτά τα επίπεδα πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια οι υποδοχείς των ανδρογόνων έχουν κορεσθεί.



Σχήμα 1  
FCN. Wu 1997 (13)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η δράση των αναβολικών στεροειδών όταν χρησιμοποιούνται σε υπέρ του φυσιολογικού δόσεις ολοκληρώνεται μέσω των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, όπου υποκαθιστώντας τον φυσικό διεγέρτη (τα γλυκοκορτικοειδή) αναστέλουν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, εξασκώντας τελικά αναβολική δράση στους μύες.

Σαν αναβολικές δράσεις της τεστοστερόνης και των παραγώγων της θεωρούνται η ανάπτυξη των μυών, η ερυθροποίηση, η διέγερση και καταστολή της ανάπτυξης του σκελετού στη νεαρά ηλικία.

Βέβαια ανεξάρτητα με τον τρόπο δράσης δεν υπάρχει

σεκύσμα που να ασκεί μόνο αναβολική δράση απαλλαγμένη από την ανδρογόνο δράση(13)

## Αποτελεσματικότητα των αναβολικών στεροειδών

Η επιδιωκόμενη από τους αθλητές αναβολική δράση είναι περισσότερο έντονη και εμφανής στις γυναίκες και τους εφήβους.(1,11).

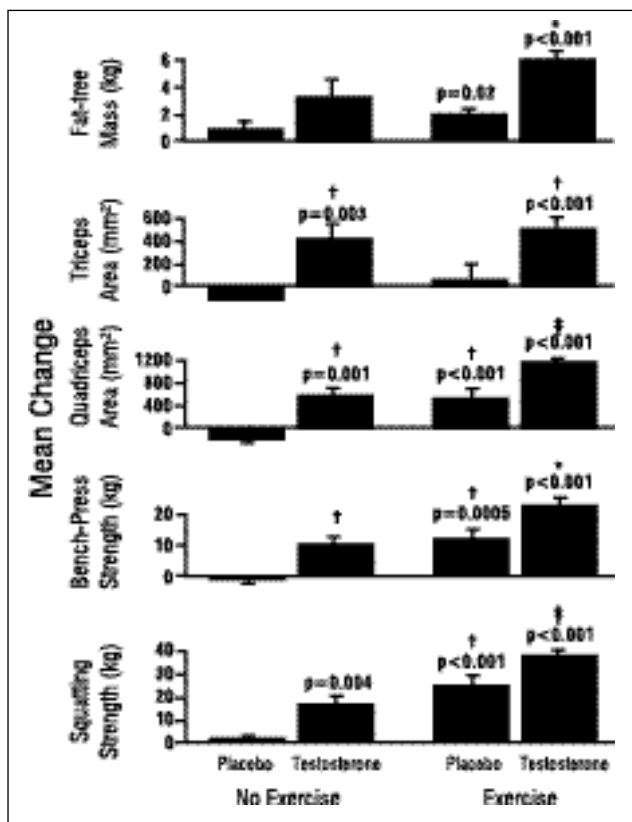
Αυτές οι δύο ομάδες δέχονται την μεγαλύτερη επίδραση των αναβολικών στεροειδών αυξάνοντας πολύ τη μυϊκή μάζα, αλλά συγχρόνως υφίστανται και τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι περισσότερες ενδείξεις αποτελεσματικότητας των αναβολικών στεροειδών στην επίδοση των αθλητών προήρχοντο από μη δημοσιευμένα –για ευνόητους λόγους– στοιχεία.

Μέχρι που το 1996 δημοσιεύεται στο NEJM η μελέτη των Bhasin et al όπου σε 40 φυσιολογικούς άνδρες χορηγήθηκε είτε εικονικό φάρμακο, με ή χωρίς άσκηση, είτε τεστοστερόνη ενανθική σε ενέσεις 600 mg με η χωρίς άσκηση μία φορά την εβδομάδα για 10 εβδομάδες. (12) Η άσκηση περιελάμβανε ασκήσεις άρσης βαρών 3 φορές την εβδομάδα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι μεταξύ των δύο ομάδων που δεν ασκήθηκαν η ομάδα της τεστοστερόνης παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση της μυϊκής μάζας του τρικεφάλου και του τετρακεφάλου  $p < 0.05$  και αύξηση της δύναμης σε στατικές ασκήσεις  $p < 0.05$ . Οι δύο ομάδες που πήραν τεστοστερόνη είχαν ακόμα μεγαλύτερη αύξηση της μυϊκής μάζας του τρικεφάλου και του τετρακεφάλου, η δε ομάδα της τεστοστερόνης και άσκησης είχε την μεγαλύτερη αύξηση και από τις 4 ομάδες τόσο στο μέγεθος, όσο και στην μυϊκή μάζα του τρικεφάλου και τετρακεφάλου όσο και στην μυϊκή ισχύ. (Σχήμα 2).

Βέβαια οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι καμιά εργασία δεν δικαιώνει την χρήση ανδρογόνων αναβολικών ουσιών στα σπόρ για λόγους ηθικής αλλά και για την πιθανή εμφάνιση προβλημάτων στο καρδιαγγειακό στον προστάτη, στο μεταβολισμό των λιπιδίων και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη.



Σχήμα 2  
s. Bhasin T. Stoter 1996 (12)

**Ανεπιθύμητες δράσεις**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των αναβολικών στεροειδών, θα μπορούσαν να χωριστούν σε αυτές που έχουν ανδρογόνο εκδήλωση (πίνακας 2) και στις τοξικές (πίνακας 3).(3, 4, 6, 10, 13).

**Πίνακας 2**

**Ανεπιθύμητες ενέργειες ανδρογονικού τύπου**

- Αρρενοποίηση γυναικών (πιθανά και μη αναστρέψιμη)
- Ακμή
- Δασυτριχισμός
- Αλωπεκία
- Πρώιμη σύγκλιση των επιφύσεων. Χαμηλό τελικό ύψος
- Γυναικομαστία
- Μείωση του όγκου των όρχεων
- Υπογονιμότητα (αναστρέψιμη)
- Αύξηση του σεξουαλικού ενδιαφέροντος
- Μείωση της HDL χοληστερόλης
- Ινσουλινοαντοχή
- Αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νόσου του προστάτου.

**Πίνακας 3**

**Τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση αναβολικών στεροειδών**

Καρδιαγγειακό	Ψυχολογικοί
Καρδιομυοπάθεια	Αύξηση επιθετικότητας
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	Δυσφορία
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Ψύχωση
Πνευμονική εμβολή	Εξάρτηση
	Κατάθλιψη από διακοπή
Ηπατικά	Χρήση βελονών
Χολοστατικός ίκτερος	Ηπατίτιδα
Πελίωση ήπατος	HIV
Ογκοί	

Ο λόγος της δημιουργίας των περισσότερων ανεπιθύμητων δράσεων είναι προφανής.

Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται σε όλες τις ομάδες από την ηλικία, το φύλο του χρήστη, από τη διάρκεια και τη συνολική δοσολογία έκθεσης, καθώς και από τον τύπο του σκευάσματος.

Από τις **αρρενοποιητικές διαταραχές**, η αρρενοποίηση και η αναστολή της κατά μήκος σωματικής ανάπτυξης είναι μη αναστρέψιμες, αντίθετα με την καταστολή του υποθαλαμικού άξονα που προκαλεί υπογονιμότητα και διαταραχές της εμμήνου ρύσεως που είναι αναστρέψιμη.

Θα αναμένετο αύξηση του κινδύνου των νόσων του προστάτου μιά και ο προστάτης είναι ανδρογονοεξαρτώμενο όργανο. Βέβαια μόνο ένα περιστατικό καρκίνου του προστάτη σε ένα 38χρονο αρσιβαρίστα έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Διαταραχές από τον προστάτη μετά από μακροχρόνια χορήγηση Αναβολικών στεροειδών δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένες. Αποτελέσματα απο χορήγηση 200 mg ενανθικής τεστοστερόνης εβδομαδιαίως επί 18 μήνες για λόγους αντισύλληψης, έδειξαν μια μικρή μείωση της προστατικής διαμέτρου 14% και σταθερά επίπεδα PSA (14).

Η αυξημένη δραστηριότητα των σημηματογόνων αδένων και η αύξηση της παραγωγής σημηγματος είναι δόσοεξαρτώμενη και επηρεάζει άνδρες και γυναίκες με έξαρση της ακμής.

Η γυναικομαστία οφείλεται στην αρωματοποίηση των ανδρογόνων και είναι μερικές φορές μη αναστρέψιμη οπότε χρειάζεται ο πάσχων να καταφύγει σε χειρουργική αποκατάσταση. Αντιθέτως στις γυναίκες η χρήση μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του στήθους.

Από τη χρήση των αναβολικών στεροειδών έχει διαπιστωθεί η μείωση της HDL πιθανότατα λόγω της ανα-

στολής της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης του ενδοθηλίου. Αυτή η δράση των αναβολικών στεροειδών δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τη καρδιομυοπάθεια, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ή την πνευμονική εμβολή, τα οποία πιθανά να έχουν σχέση με τη δράση στα αγγεία και την αιμόσταση.

Επιπλέον τα αναβολικά στεροειδή αυξάνουν την επαναρρόφηση άλατος από τα νεφρά, προκαλούν κατακράτηση υγρών και αύξηση του ενδαγγειακού όγκου του αίματος. Πιθανά αυτοί οι δύο παράγοντες μπορεί να προκαλούν υπέρταση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης υπέρτασης δεν έχει τεκμηριωθεί με καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης πρέπει να υπολογισθεί σε τουλάχιστον 1-5% όπως είναι ο κίνδυνος της χρήσης από του στόματος αντιυψηλιπτικών (7).

Σχετικά με τη λειτουργία του ήπατος οι χρήστες αναβολικών στεροειδών είναι πιθανό να αναπτύξουν πελωσική ηπατίτιδα και όγκους του ήπατος. Ευτυχώς η εμφάνιση αυτών των σοβαρών διαταραχών είναι πολύ σπάνια και μόνο αναφέρεται σε περιπτώσεις χρήσης 17α αλκυλιωτικών αναβολικών στεροειδών και μάλιστα από ασθενείς στους οποίους προϋπήρχε ιστορικό. Σε άλλη εργασία αναφέρεται ότι μακροχρόνια χορήγηση μεθυλτεστοστερόνης σε τρανσέξουαλ οδήγησε σε προπελωσικές αλλαγές στο υπερηχογράφημα. Επίσης ο χολοστατικός ίκτερος είναι μιά γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση των ανδρογόνων στους αθλητές για την οποία δεν υπάρχουν αρκετές αναφορές (7).

Εν αντιθέσει αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία η καταστροφή των τενόντων στους αθλητές κυρίως στους αρσιβαρίστες που κάνουν χρήση αναβολικών στεροειδών. Αυτό οφείλεται κύρια στην ασύμμετρη αύξηση της ισχύος των μυών σε σχέση με την ισχύ των τενόντων και την παράλληλη υπερβολική άσκηση. Επίσης στην πιθανή αναστολή της παραγωγής του κολλαγόνου και την αλλαγή στη διάταξη και τη συσπαστικότητα των ινών κολλαγόνου των τενόντων που οδηγεί σε αλλαγή της πλαστικότητας των τενόντων (2).

Σε σχέση τώρα με τις αιματολογικές διαταραχές, τα αναβολικά στεροειδή βελτιώνουν την ερυθροποίηση αυξάνοντας την παραγωγή της ερυθροποιητίνης προκαλώντας πολυκυθαιμία και αυξάνοντας τον αιματοκρίτη. Επίσης επηρεάζουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τη χυμική ανοσία μειώνοντας την IgC, IgM και την IgA αλλά η κλινική σημασία αυτών των γεγονότων είναι άγνωστη.

Εκτός από αυτές τις αλλαγές προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη που πιθανά οδηγεί σε ανάπτυξη στο μέλλον διαταραγμένης καμπύλης γλυκόζης και ΣΔ τύπου 2 (2).

Η επίδραση στον ψυχολογικό τομέα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Η αύξηση της επιθετικότητας είναι πρόβλη-

μα για κάποιους αθλητές αλλά για κάποιους άλλους επιθυμητή επιτρέποντας καλύτερη εκπαίδευση και ανταγωνισμό. Έχουν αναφερθεί αλλαγές στη συμπεριφορά που μπορεί να φτάσουν μέχρι την ψύχωση. Επίσης στερητικά φαινόμενα και κατάθλιψη από την απότομη διακοπή.(7).

Τέλος όταν χορηγούνται ενέσιμα σκευάσματα πάντα υπάρχει ο φόβος μετάδοσης κάποιου νοσήματος από την κοινή χρήση βελονών (HIV, ηπατίτιδα κ.α).

Είναι προφανές ότι δεν υπάρχουν πραγματικά τεκμηριωμένα δεδομένα για το σύνολο των ανεπιθύμητων δράσεων των αναβολικών στεροειδών. Έτσι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο ακριβής κίνδυνος από αυτά τα σκευάσματα συνυπολογίζοντας και το ότι πολλές φορές δεν αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πάσχοντες. Φαίνεται βέβαια ότι οι πραγματικά σοβαρές ή θανατηφόρες είναι σπάνιες. Εξαιρέση αποτελούν τα 17α-αλκυλιωμένα παράγωγα, που είναι υπεύθυνα για σημαντικές ηπατικές διαταραχές. Η χρήση των υπολοιπών ιδιαίτερα με τα διακοπτόμενα σχήματα φαίνεται να μην έχει σημαντικές τουλάχιστον επιπτώσεις στην υγεία.

Εκείνο που πρέπει να μας προβληματίσει είναι ποιές ομάδες πραγματικά θίγονται από τη χρήση αυτών των ουσιών γιατί φαίνεται ότι, εκτός από τους διάσημους αθλητές μεγάλη ομάδα παιδιών και εφήβων που ασχολούνται με τον αθλητισμό κάνει χρήση των αναβολικών στεροειδών, παρασυρόμενοι, ή μετά από προτροπή των προπονητών τους. Έτσι το 1993 το Καναδικό Κέντρο Αθλητισμού υπολόγισε ότι 83.000 παιδιά ηλικίας 11 έως 18 ετών (το 2,8% των ατόμων αυτής της ηλικίας ) έχουν κάνει χρήση αναβολικών στεροειδών τους τελευταίους 12 μήνες.

Άλλες επίσης μελέτες κρούουν τον κώδωνα του κινδύνου για την πιθανή χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (οπιοειδών) από τα ίδια άτομα που χρησιμοποιούν αναβολικά στεροειδή. Σε κάποιες εργασίες φαίνεται ότι τα ίδια άτομα προμήθευαν και τα αναβολικά και τα οπιοειδή (14). Δεν είναι τυχαίο ότι οι ίδιοι οι αθλητές χρησιμοποιούν για τα άτομα που δεν κάνουν χρήση ουσιών, που βελτιώνουν τις επιδόσεις τους, τη λέξη «καθαρός» όπως και στο χώρο των ναρκωτικών.

Η αλήθεια είναι ότι δεν ξέρουμε σήμερα το μέγεθος του προβλήματος, ούτε τον αριθμό των ατόμων που κάνουν χρήση αυτών των ουσιών, δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες εργασίες για να φανούν οι βλαπτικές επιδράσεις των αναβολικών στεροειδών. Επίσης η περιεκτικότητα σε ανδρογόνα των διαφόρων σκευασμάτων δεν είναι γνωστή, η δοσολογία και το σχήμα που χορηγούνται διαφέρει από άτομο σε άτομο κάνοντας δύσκολη τη μελέτη. Η χρήση διαφόρων συνδυασμών φαρμάκων, επίσης η μη αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών που μερικές φορές είναι και απώτερες συσκοτίζει ακόμα περισσότερο τις συνέπειες

της χρήσης αυτών των ουσιών.

Ο πόλεμος εναντίον του doping στον 21 αιώνα φαίνεται ότι θα είναι δύσκολος (5, 8) μιά και ζούμε στην κοινωνία που καλλιεργούνται και προβάλλονται η τελειότητα των επιτευγμάτων με "κάθε τρόπο".

Είναι γεγονός ότι και οι χορηγοί και τα κράτη δεν θέλουν να βλέπουν ηττημένους, έτσι οι αθλητές με κάθε τρόπο προσεγγίζουν τη νίκη και γυρίζουν την πλάτη σε ηθικά προβλήματα και προβλήματα υγείας.(9)

Η χρήση φαρμάκων στον αθλητισμό είναι αντίθετη με την κύρια αρχή του όπου εκεί διαπλάθονται χαρακτήρες, διδάσκεται η αρετή της αφιέρωσης, της επιμονής, της αντοχής και του αυτοσεβασμού.

Πρέπει να δημοσιοποιηθεί το πρόβλημα, να διαφωτισθούν οι νεαρές ηλικίες για τους κινδύνους από τη χρήση αυτών των φαρμάκων αλλά και να γαλουχηθούν με τις αρχές του Αρχαίου Ολυμπιακού πνεύματος.

Ο ρόλος του γιατρού βέβαια είναι καθοριστικός για να ενημερώσει τους αθλητές ότι με σωστή διατροφή και άσκηση μπορούν να πετύχουν τα ίδια αποτελέσματα και να είναι πραγματικοί αθλητές και όχι διασκεδαστές των θεατών.

Επίσης σε εκείνους τους αθλητές που ήδη κάνουν χρήση ουσιών για τη βελτίωση της αθλητικής τους επίδοσης πρέπει να παρασχεθούν οδηγίες για να μην παρουσιάσουν σοβαρά προβλήματα υγείας στο μέλλον.

Και βέβαια τέλος ο ρόλος των κρατών, με θέσπιση κανόνων, για τον έλεγχο του doping με συνεργασίες μεταξύ των κρατών για έλεγχο και εκτός αγώνων και συνεχή ενημέρωση όλων των ομάδων που εμπλέκονται στο πρόβλημα είναι πρωταρχικός.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Yesalis CE & Bahrke MS**, 2000. Doping among adolescent athletes. *Baillier's Clin Endocrinol Metabol*, 14: 25-35.
2. **Mottram DR & George AJ**, 2000. Anabolic steroids. *Bailliere's Clin Endocrinol Metabol*, 14: 55-69.
3. **Verroken M**, 2000. Drug use and abuse in sport. *Bailliere's Clin Endocrinol Metabol*, 14: 1-23.
4. **Conway AJ et al**, 2000. Use, misuse and abuse of androgens. *The Endocrine Society of Australia Consensus Guidelines for Androgen Prescribing. Med J*, 172: 220-4.
5. **Saugy M et al**, 2000. Test methods: anabolics. *Bailliere's Clin Endocrinol Metabol*, 14: 111-33.
6. **Wilson JD and Griffin JE**, 1980. The use and misuse of androgens. *Metabolism*, 29: 1278-95.
7. **Dawson RT**, 2001. Drugs in sport – The role of the physician. *J Endocrinol*, 170: 55-61.
8. **Verroken M**, 2001. Ethical aspects and the prevalence of Hormone abuse in sport. *J Endocrinol*, 170: 49-54
9. **Abbot A**, 2000. What price the olympian ideal? *Nature*, 407: 124-7.
10. **Carrie J. Bagatell and William J Bremmer** 1996. Androgens in Men- Uses and Abuses *New England journal of medicine*. Vol 334: 707-715. Number 11.
11. **Werber W. Franke and Brigitte Berendonk** 1997. Hormonal doping and androgenization of athletes : a secret program of the German Democratic Republic government *Clinical Chemistry* 1997 43: 1262-1279.
12. **Shalender Bhasin Thomas W. Stoter** 1996. The effects of Supraphysiologic Doses of testosterone on Muscle Size and Strength in Normal Men. *The new England journal of medicine* 335: 1-7 July 4 1996 No 1.
13. **F.C.W.Wu** 1997 Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clinical Chemistry* 43:7 1289-1292. Doping in sports Symposium.
14. **Drew Arvary, Harrison G. Pope, Jr M.D.** 2000. Anabolic – Androgenic steroids as a Gateway to Opioid Dependence Letter to the Editor vol 342: 1532 18 May 2000. No 20.
15. **Σ.Ι. Γρηγοράκης** Φεβρουάριος 2002 τόμος 'Γονάδες' Χρήση και κατάχρηση ανδρογόνων Γήρας και αθλητισμός. Εντατική εκπαίδευση στην ενδοκρινολογία.

## ΑΦΙΕΡΩΜΑ

## ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

ΣΟΦΙΑ ΣΚΟΥΡΑ - ΖΗΡΑ

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ Γ.Π.Ν. "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ", ΑΘΗΝΑ

**Περίληψη**

Η ερυθροποιητίνη είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της ερυθροποίησης. Τα ανδρογόνα, αναβολικά στεροειδή, έχουν σημαντική δράση στην ερυθροποίηση διεγείροντας τη σύνθεση της ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς και προκαλώντας έτσι αύξηση των επιπέδων της στον ορό. Είναι επίσης πιθανή απευθείας δράση στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή στα δομικά κύτταρα του μυελού. Έτσι, τα ανδρογόνα μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση διαφόρων ανθεκτικών αναιμιών όπως απλαστικών αναιμιών, καθώς και αυτών που συνοδεύουν τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, τη μυελική ίνωση και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

**Λέξεις κλειδιά :** ανδρογόνα, ερυθροποίηση, ερυθροποιητίνη

**Summary**

*Erythropoietin represents the major regulatory factor of erythropoiesis. Androgens are anabolic steroids with significant activity on erythropoiesis. These agents can stimulate the production of erythropoietin by the kidneys. In addition, androgens may have a direct effect on erythroid progenitor cells, resulting in increased proliferation of the erythroid stem cells, mainly CFU-E.*

*Thus, androgens may have a significant role in the management of aplastic anaemia, myelodysplastic syndromes, myelofibrosis and in renal failure induced anaemia.*

**Key words:** androgens, erythropoiesis, erythropoietin.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

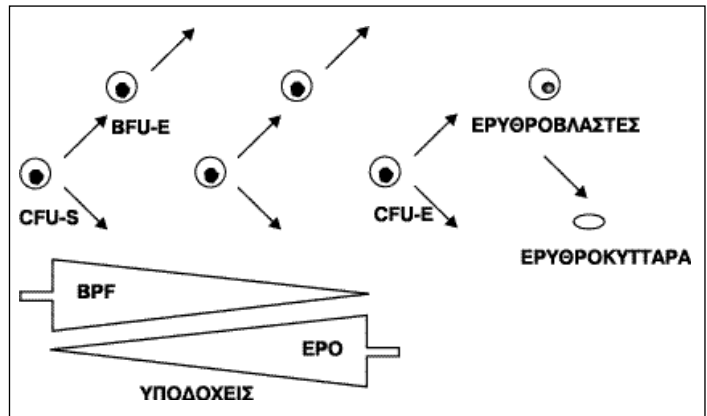
Τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος (ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια) αποτελούν έναν ιδιόμορφο ιστό. Επειδή η ζωή τους είναι σύντομη, γίνεται συνεχής ανανέωση της παραγωγής τους στα αιμοποιητικά όργανα. Στην ενήλικη ζωή, το ρόλο του αιμοποιητικού οργάνου παίζει ο μυελός των οστών.

Τα ερυθροκύτταρα, ευθύς μόλις εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος παραμένουν σ'αυτή έχοντας σαν κύρια αποστολή τη μεταφορά του μοριακού οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς, αλλά και του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες. Ο μεταφορέας είναι η αιμοσφαιρίνη (Hb), το κύριο συστατικό του ερυθροκυττάρου. Η διαφοροποίηση και ωρίμανση του ερυθροκυττάρου ξεκινά από δεξαμενές αρχέγονων πολυδύναμων κυττάρων (stem-cells). Το πώς ένα προγονικό κύτταρο αποφασίζει να δεσμευτεί σε μια αιμοποιητική σειρά παραμένει αδιευκρίνιστο. Πάντως τα κύτταρα αυτά δεσμεύονται για τη δημιουργία καθορισμένων αποικιών.

## 2. Ερυθροποίηση

Η ωρίμανση των αρχέγονων πολυδύναμων κυττάρων (CFU-S) προς ερυθροβλάστες επιτελείται με τη δράση της ερυθροποιητίνης (1). Οι πρώτες αποικίες κυττάρων της ερυθράς σειράς δίνουν την εντύπωση μιας έκρηξης (burst) και ονομάζονται Burst Forming Unit-Erythroid (BFU-E). Για τη μετατροπή των CFU-S σε BFU-E αρχικά είναι απαραίτητη η παρουσία του παράγοντα BPF (Burst Promoting Factor), που προάγει το σχηματισμό τους και στη συνέχεια μεγάλων ποσοτήτων ερυθροποιητίνης, καθώς στο στάδιο αυτό τα κύτταρα διαθέτουν λίγους υποδοχείς ερυθροποιητίνης. Με την ωρίμανση αυτών των κυττάρων παράγονται αποικίες μικρότερου μεγέθους καλούμενες CFU-E. Τα προγονικά αυτά κύτταρα με μιτώσεις, υπό την επίδραση πάντα της ερυθροποιητίνης, μεταπίπτουν σε προερυθροβλάστες, τα πρώτα κύτταρα που αναγνωρίζονται σαν μητρικά των ερυθροκυττάρων και έχουν την ιδιότητα να παράγουν Hb (2). Με μιτώσεις ωρίμανσης οδηγούνται προς τη δημιουργία ερυθροκυττάρων. Στην αρχή παράγονται οι βασεόφιλες ερυθροβλάστες, οι πολυχρωματόφιλες και οι οξεόφιλες ή ορθοχρωματικές ερυθροβλάστες. Το κύτταρο μικραίνει καθώς ωριμάζει προς ερυθροκύτταρο, που πριν εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος εγκαταλείπει στο μυελό τον πυρήνα του (Σχήμα 1).

Τα νεαρά ερυθροκύτταρα αποκαλούνται δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) και συγκρατούνται για ωρίμανση στις σπληνικές χορδές. Ένα μέρος της τελικής μεταμόρφωσης του ΔΕΚ σε ώριμο ερυθροκύτταρο συντελείται στις σπληνικές χορδές ενώ το υπόλοιπο στην κυκλοφορία.



**Σχήμα 1.**

Σχηματική παράσταση της ερυθροποίησης.

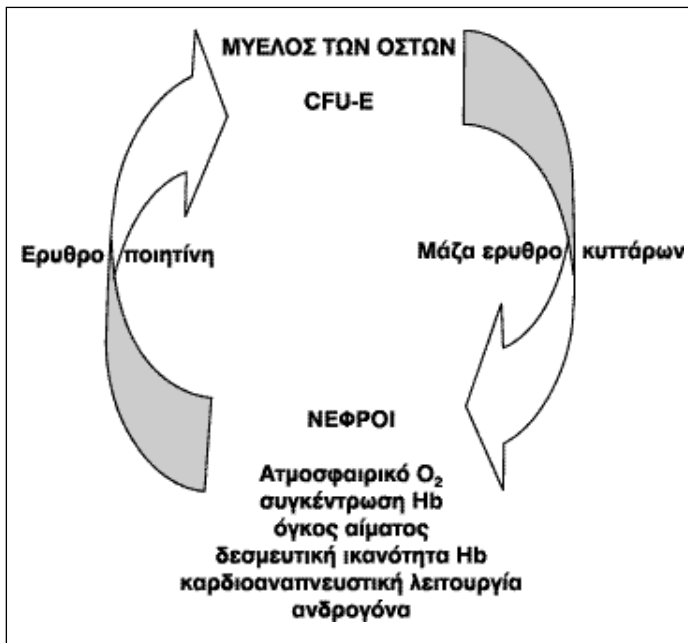
Για τη μετατροπή των αποικιών CFU-S σε BFU-E είναι απαραίτητη η παρουσία του παράγοντα BPF (Burst Promoting Factor) και μετέπειτα μεγάλων ποσοτήτων ερυθροποιητίνης (EPO), καθώς τα προγονικά κύτταρα στο στάδιο αυτό διαθέτουν λίγους υποδοχείς EPO. Με την ωρίμανση αυτών των κυττάρων παράγονται αποικίες CFU-E από τις οποίες, με τη δράση πάντοτε της EPO, προέρχονται οι ερυθροβλάστες, τα μητρικά κύτταρα των ώριμων ερυθροκυττάρων.

## 3. Ερυθροποιητίνη

Η ρύθμιση της ερυθροποίησης εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες. Η ισορροπία μεταξύ παραγωγής και καταστροφής ερυθροκυττάρων ρυθμίζεται από προϊόντα αποικοδόμησης των κατεστραφόμενων ερυθροκυττάρων, από τον ολικό όγκο των ερυθροκυττάρων, από τις ανάγκες των ιστών σε O<sub>2</sub> κ.τ.λ. (3).

Η ορμόνη που προκαλεί την ερυθροποίηση είναι η ερυθροποιητίνη (4). Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐδη MB 34.000 daltons περίπου, αποτελούμενη κατά 60% από πρωτεΐνες και κατά 40% από υδατάνθρακες. Ανευρίσκεται στο πλάσμα και στα ούρα των θηλαστικών. Κύριος τόπος παραγωγής της είναι οι νεφροί. Το 10-15% αυτής παράγεται εξωνεφρικά, βασικά στο ήπαρ, κυρίως από το ΔΕΣ μακροφάγων - μονοκυττάρων.

Η ερυθροποιητίνη είναι η ουσία η οποία μέσω των υποδοχέων των κυττάρων BFU-E, CFU-E, προερυθροβλαστών και ερυθροβλαστών προκαλεί τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανσή τους και την παραγωγή ερυθροκυττάρων (5,6). Φαίνεται ότι τα καταστρεφόμενα ερυθροκύτταρα, μέσω του απελευθερωμένου σιδήρου της Hb, ασκούν διεγερτική δράση επί των κυττάρων που παράγουν ερυθροποιητίνη (Σχήμα 2).



**Σχήμα 2.**

Δράση της ερυθροποιητίνης και παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή της στους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένων των ανδρογόνων. Για τα ανδρογόνα έχει πιθανολογηθεί και απευθείας δράση στα αρχέγονα μυελικά κύτταρα.

Ουσίες, όπως ορμόνες της υπόφυσης ή του υποθαλάμου, έχουν ενοχοποιηθεί ότι προάγουν την ερυθροποίηση, χωρίς όμως να υπάρχουν επαρκείς σχετικές αποδείξεις.

#### 4. Ανδρογόνα

Τα ανδρογόνα είναι αναβολικές ουσίες και μεταξύ των διαφόρων στόχων της πολύμορφης δράσης τους περιλαμβάνεται και η ερυθροποίηση. Η χορήγηση των ιδιοσκευασμάτων τους αποφέρει θετικά αποτελέσματα στις εξής αιματολογικές παραμέτρους: Hb, αιματοκρίτη, MCV (μέσο όγκο ερυθρών) και αριθμό ερυθροκυττάρων. Ο συνδυασμός τους με ερυθροποιητίνη έχει τα ίδια αποτελέσματα, όπως ο συνδυασμός ερυθροποιητίνης και αυξητικής ορμόνης (7).

Τα ανδρογόνα προκαλούν αύξηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης στον ορό. Διεγείρουν τη σύνθεσή της από τους νεφρούς κι έτσι εμπλέκονται στη σύνθεση Hb (8-10). Πιθανά, επίσης, ασκούν δράση απευθείας στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή στα δομικά κύτταρα του μυελού των οστών (6,11-14).

Ο ρόλος των ανδρογόνων στην ερυθροποίηση αποδεικνύεται έμμεσα από το γεγονός ότι οι τιμές της Hb στους

άνδρες είναι υψηλότερες κατά 1-2 g/dl από τις τιμές των φυσιολογικών γυναικών. Η ελάττωση της τεστοστερόνης στους άνδρες έχει ως επακόλουθο ήπια αναιμία με τιμές που προσεγγίζουν τις φυσιολογικές τιμές της γυναίκας. Έχει διαπιστωθεί ότι ο υπογοναδισμός στους άνδρες οδηγεί σε μικρού βαθμού ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία (15). Σε ευνουχισμένο άνδρα, εντός 20 μόνων ημερών, παρατηρείται ελάττωση της μάζας των ερυθροκυττάρων ως 10%, ελάττωση της διαμέτρου των ερυθροκυττάρων ως 36% και αύξηση της ωσμωτικής ευθραυστότητας των ερυθρών. Η αναιμία αυτή εξελίσσεται συχνά σε πολύ σοβαρή (9). Σε φυσιολογικούς άνδρες υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις τεστοστερόνης παρατηρείται άνοδος της Hb, κατά μέσο όρο 1 g/dl (15).

Η χορήγηση ανδρογόνων στις γυναίκες αυξάνει την ερυθροποίηση και μερικές αναπτύσσουν πολυκυτταραιμία κατά τη διάρκεια μακράς θεραπείας με ανδρογόνα, όπως στον καρκίνο του μαστού. Γυναίκες υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις τεστοστερόνης αυξάνουν, κατά μέσο όρο, τις τιμές Hb κατά 4,3 g/dl και του αιματοκρίτη κατά 11% (9).

Ο ρόλος των ανδρογόνων στην ερυθροποίηση κατά την εφηβεία είναι διαφορετικός στα διάφορα στάδιά της.

Χορήγηση τεστοστερόνης, για θεραπευτική αντιμετώπιση αναιμικών καταστάσεων, ακολουθείται από αυξημένη απέκκριση ερυθροποιητίνης στα ούρα και αύξηση των ΔΕΚ με συνακόλουθη άνοδο της Hb. Στις περισσότερες μελέτες θεραπείας με ανδρογόνα παρατηρούνται αυξήσεις της Hb κατά 1-5 g/dl και του όγκου των ερυθροκυττάρων κατά 325-350 ml (16). Η οξυμεθολόνη και η φλουοξυμεστερόνη μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα, ενώ σε αναιμικούς ασθενείς χωρίς θρομβοπενία συνιστάται η ενδομυϊκή χορήγηση τεστοστερόνης. Η απάντηση στην αγωγή με ανδρογόνα μπορεί να καθυστερήσει για διάστημα 3-4 μηνών. Για το λόγο αυτό η αγωγή με τεστοστερόνη είναι παρατεταμένη και πρέπει να γίνεται με προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως ηπατοτοξικότητας.

Τα ανδρογόνα ενδείκνυνται στις ακόλουθες καταστάσεις μη αποδοτικής ερυθροποίησης (17), που συνοδεύονται ή όχι από θρομβοπενία (Πίνακας 1):

- I. ιδιοπαθής μυελική ίνωση, όπου αναπτύσσεται απλαστική αναιμία (18)
- II. μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, όπου έχει παρατηρηθεί δραματική αύξηση της Hb μετά από χορήγηση ανδρογόνων (19)
- III. σύνδρομο Fanconi, κατά το οποίο απλαστική αναιμία εμφανίζεται σε ποσοστό άνω του 90% των ομοζυγωτών (20,21)
- IV. αναιμία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδίως στο

**Πίνακας 1**

Απλαστική αναιμία  
 Σύνδρομο Fanconi (απλαστική αναιμία)  
 Σύνδρομο Diamond - Blackfan (συγγενής απλαστική αναιμία)  
 Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα  
 Ιδιοπαθής μυελική ίνωση  
 Αναιμία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

τελευταίο στάδιο της, λόγω χαμηλών επιπέδων ερυθροποιητίνης (7,22-30)

V. σύνδρομο Diamond- Blackfan (συγγενής απλαστική αναιμία) (31,32)

**5. Συμπεράσματα**

Πέρα από άλλους γνωστούς παράγοντες, τα ανδρογόνα, αναβολικά στεροειδή, εμπλέκονται στην ερυθροποίηση. Η δράση τους ασκείται μέσω αύξησης της παραγωγής ερυθροποιητίνης από τα νεφρά και διέγερσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού. Μεταβολές των επιπέδων τους συνοδεύονται από αντίστοιχες μεταβολές των τιμών Hb και άλλων ερυθροκυτταρικών παραμέτρων. Η χορήγησή τους μπορεί να είναι χρήσιμη στη θεραπεία δυσίατων, ανθεκτικών αναιμιών όπως οι απλαστικές αναιμίες και αυτές που συνοδεύουν τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, τη μυελική ίνωση και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Bar RD, Whang-Peng. Hemopoietic stem cells in human peripheral blood. *Science* 190: 284, 1975.
2. Gregory CJ, Eaves AC. Human marrow cells capable of erythropoietic differentiation in vitro. Definition of three erythroid colony responses. *Blood* 49: 855, 1977.
3. Dexter TM, et al. Conditions controlling the proliferation of hemopoietic stem cells in vitro. *Cell Physiol* 91: 335, 1971.
4. Graber SE, Krantz SB. Erythropoietin. *Biology and Clinical Hematol. Oncol. North Amer.* 369: 3, 1989.
5. Udupa KB, Crabtree HM, Lipschitz DA. In vitro culture of proerythroblasts: characterization of proliferative response to erythropoietin and steroids. *Br J Haematology* 1986, 62(4): 705-14.
6. Navarro JF, Mora C. In depth review effect of androgens on anemia and malnutrition in renal failure: Nephrology Service and Research Unit, Hospital Santa Cruz de Tenerife, Spain.
7. Wilson, Foster. *Endocrinology*, ch 3, p.p. 58.
8. Wilson, Foster. *Endocrinology*, ch 10, p.p. 296.
9. Malgor LA, Valsecia M, Verges E, De Markowsky EE. Blockade of the in vitro effects of testosterone and erythropoietin on CFU-E and BFU-E proliferation. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1998, 48(2): 99-105.
10. Demiroglou H. Postrenal transplant erythrocytosis: the roles of testosterone and erythropoietin. *Clin Nephrol* 1997, 47(4): 279.
11. Clausters M, Sultan C. Androgen and erythropoiesis: evidence for an androgen receptor in erythroblasts from human bone marrow cultures. *Hormone Res* 1988, 29(1): 17-22.
12. Clausters M, Sultan C. Stimulatory effects of androgens on normal children's bone marrow in culture: effects on BFU-E, CFU-E. *Hormone Res* 1986, 23(2): 91-8.
13. Clausters M, Marguerite G, Sultan C. In vitro CFU-E and BFU-E responses to androgen in bone marrow from children with primary hypoproliferative anaemia: a possible therapeutic essay. *Eur J Pediatr* 1986, 144(5): 467-71.
14. Lipschitz DA, Udupa KB, Miton KY, et al. Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood* 1984, 63(3): 502-9.
15. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate (20 Aet 1) in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75(5): 1204-10.
16. Jochenhovet F, Vogel E, Reinhardt W, Reinwein D. Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. *Eur J Med Res* 1997, 2(7):293-8.
17. Ammus SS. The role of androgens in the treatment of hematologic disorders. *Adv Intern Med* 1989, 34: 191-208.
18. Reilly JT. Idiopathic myelofibrosis: pathogenesis, natural history and management. *Blood Rev* 1997, 11(4): 233-42.
19. Piedras J, Hernandez G, Lopez- Karpovitch X. Effect of androgen therapy and anemia on serum erythropoietin levels in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1998, 57(2): 113-8.
20. Alter BP. Fanconi's anemia. Current concepts. *Am j Pediatric Hematol Oncol* 1992, 14(2): 602-8.
21. Alter BP, Knobloch ME, Weinberg RS. Erythropoiesis in Fanconi's anemia. *Blood* 1991, 72(3): 602-8.
22. Navarro JF, Mora C. In depth review effect of androgens on anemia in renal failure: Implications for patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001, 21(1): 14-24.
23. Navarro JF, Mora- Fernandez C, Rivero A, et al. Androgens for the treatment of anemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1998, 14: 232-5.
24. Dunn CJ, Markham A. Epoetin beta. A review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. *Drugs* 1996, 51(2): 2989-318.
25. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992, 37(5): 264-7.
26. Ballal SH, Domoto DT, et al. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991, 17(1): 29-33.
27. Paganini EP. Overview of anemia associated with chronic renal disease; primary and secondary mechanisms. *Semin Nephrol* 1989, 9 (Suppl 1): 3-8.
28. Solomon LR, Hendler ED. Prospective controlled study of androgen therapy in the anemia of chronic renal disease effects on iron kinetics. *Acta Haematol* 1988, 79(1): 12-9.
29. Johnson CA, Chester MI. Pathophysiology and treatment of the anemia of renal failure. *Clin Pharm* 1998, 7(2): 117-22.
30. Navarro JF, Mora-Fernandez C, Rivero A. Androgens for the treatment of anemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1998, 14: 232-5.
31. Willig TN, Garda H, Sieff CA. Diamond- Blackfan anemia. *Curr Opin Haematol* 2000, 7(2): 85-94.
32. Krijanovski OI, Sieff CA. Diamond- Blackfan anemia. *Haematol Oncol Clin North Am.* 1997, 11(6): 1061-77.

# ΕΝΤΥΠΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ 19<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ (ESHRE)

## Γ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΔΗΜΟΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΥ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ ΑΘΗΝΑΣ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ",  
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Το 19<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας έλαβε χώρα στη Μαδρίτη της Ισπανίας από 29.6.2003 έως και 3.7.2003.

Οι 285 προφορικές ανακοινώσεις και 452 Posters με τα 4 δορυφορικά συμπόσια με χορηγούς ισάριθμες φαρμακευτικές εταιρίες και τις 15 περίπου ομιλίες με τα 7 προσυνεδριακά σεμινάρια κάλυψαν πλήρως τόσο τους κλινικούς ιατρούς (Γυναικολόγους - Ουρολόγους - Ενδοκρινολόγους) όσο και τους εργαστηριακούς επιστήμονες (Βιολόγους - Εμβρυολόγους - Γενετιστές κλπ). Συνολικά το συνέδριο παρακολούθησαν περί τους 150 συνέδρους.

Χαρακτηριστική ήταν η διαμάχη όσον αφορά στη χορήγηση ή όχι LH στη διέγερση των ωθηκών στους κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η ομάδα του P. Devroy (Βέλγιο) υπεστήριξε ότι η καθιερωμένη προσθήκη των ανταγωνιστών (LHRH) την έκτη ημέρα της διέγερσης των ωθηκών οδήγησε στην ελάττωση του ποσοστού των κύσεων γεγονός που οφείλεται στα υψηλά επίπεδα LH και E2 που ασκούν δυσμενή επίδραση στο ενδομήτριο. Προτείνει λοιπόν την έναρξη της χορήγησης των ανταγωνιστών από την πρώτη ημέρα έναρξης της διέγερσης συγχρόνως με τη χορήγηση των γοναδοτροπινών υποδηλώνοντας έτσι το άνωφελο της χορήγησης LH.

Από την άλλη όχθη ο R. Mars ( Η.Π.Α.) προτείνει τη συγχορήγηση LH (είτε ως HMG είτε ως rec.LH) ως απαραίτητο στοιχείο για την ανάπτυξη των ωθηλακίων είτε εξ αρχής είτε την 5-6<sup>η</sup> ημέρα της διέγερσης των ωθηκών, υπό ορισμένες προϋποθέσεις.

Το πρωτόκολλο αυτό φαίνεται ότι βοηθάει ιδιαίτερα τις πτωχές ανταποκρίτριες και τις γυναίκες ηλικίας 38-45

ετών.

Εκ των παραγόντων που πρόκειται να εισέλθουν στη θεραπευτική σημαντικός είναι ο λευχαιμικός ανασταλτικός παράγοντας (leuchemia inhibitory factor LIF) που βοηθάει στην εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο (Bourn Hall, Cambridge)

Επίσης γίνονται προσπάθειες για την αντικατάσταση των ενέσιμων γοναδοτροπινών με από του στόματος σκευάσματα ισοδύναμου δραστηριότητας. Οι Morin Parunen L. (Φινλανδία) και Pasquali R. (Ιταλία) σε αντίστοιχες ομιλίες αναφέρθηκαν στους κινδύνους που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με πολυκυστικές ωθήκες, δηλαδή τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία κ.α.) και η ανάγκη άμεσου θεραπευτικής αντιμετώπισης κατ' αρχάς με διαιτητικές αλλαγές ή επί αποτυχίας με χορήγηση φαρμάκων.

Η χορήγηση μετφορμίνης έχει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο σε παχύσαρκες όσο και σε λεπτόσωμες γυναίκες με πολυκυστικές ωθήκες. Ο παράγων αυτός φαίνεται ότι ελαττώνει την αντίσταση της ινσουλίνης, περιορισμό της έκκρισης των ανδρογόνων, αποκατάσταση της ωθηλακιορρηξίας ιδιαίτερα αν συνδυαστεί με ωορρηκτικά φάρμακα (κιτρική κλομιφαίνη ή Γοναδοτροπίνες).

Η χορήγηση της μετφορμίνης συνιστάται τουλάχιστον και στην αρχή της κύησης διότι όπως έχει δειχθεί ελαττώνει τα υψηλά ποσοστά πρώιμων αποβολών, που χαρακτηρίζει τις κύσεις σε p.c.o. ασθενείς. Η χορήγηση μετφορμίνης ευρέθη επίσης ότι μειώνει σημαντικά την εμφάνιση διαβήτη της κύησης.

Τα ίδια ευεργετικά αποτελέσματα παρουσιάζουν και άλλοι ινσουλινοευσαισητοποιητές όπως η rosiglitazone και pioglitazone.

Παρουσιάστηκαν επίσης αρκετές κλινικές εργασίες που αφορούσαν στην ασφάλεια των χορηγούμενων φαρμάκων κατά τη διέγερση των ωοθηκών σε κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Συγκεκριμένα η ομάδα της Klip.E (Γαλλία) σε μια μετανάλυση των μελετών που διεξήχθησαν από το 1966 έως το 2002 για τη σχέση νεοπλασιών μαστού, ενδομητρίου και ωοθηκών με τις σχετικές τεχνικές.

Όσον αφορά τη συχνότητα του καρκίνου του μαστού οι υπάρχουσες μελέτες δεν έχουν δείξει άμεση συσχέτιση με τις θεραπείες της υπογονιμότητας. Ελάχιστες περιπτώσεις που υποδεικνύουν αύξηση του κινδύνου αμέσως μετά την προσπάθεια, αποδίδοντας στην επιτάχυνση της ανάπτυξης προϋπάρχοντος καρκίνου. Όσον αφορά το ενδομήτριο, δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση με τους φαρμακευτικούς παράγοντες αλλά έχει δειχθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου, όταν το αίτιο της υπογονιμότητας είναι ορμονικό (π.χ. πολυκυστικές ωοθήκες). Τέλος σχετικά με τον κίνδυνο των ωοθηκών, δεν έχει δειχθεί συσχέτιση μεταξύ χρήσης φαρμάκων και διαφόρων τύπων κακοήθειας των ωοθηκών σε επιδημιολογικές μελέτες, ακόμη και αν τα φάρμακα αυτά έχουν διεγερτική επίδραση επί των ωοθηκών.

Ενδιαφέρουσες ήταν οι ανακοινώσεις οι σχετικές με τον συσχέτισμό των επανειλημμένων αποτυχημένων προσπαθειών με γενετικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων.

Ο T.E. Schmid (Γερμανία) υποστηρίζει ότι υπάρχει συσχέτισμός των χαμηλών ποσοστών εμφυτεύσεων και αυτόματων εκβολών σε γυναίκες με συντρόφους με βαριά oligoασθενοσπερμία.

Ειδικότερα παρατήρησε ότι σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει αυξημένος αριθμός γενετικών ανωμαλιών και η υπογονιμότητα δεν οφείλεται απολύτως στην oligoσπερμία αλλά και τις ποικίλες γενετικές ανωμαλίες, που παρατηρούνται στα διάφορα στάδια της σπερματογένεσης (ανευπλοειδικά κύτταρα).

Η χρησιμοποίηση ειδικών μεθόδων για την ανίχνευση γενετικών ανωμαλιών στα χρωμοσώματα 8,12,18 X,Y (κυρίως δισομίες) κρίνεται απαραίτητος για τη σωστή αντιμετώπιση των ασθενών και την αποφυγή άσκοπων προσπαθειών.

Φαίνεται ότι η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση στις ασθενείες αυτές αποτελεί τη μοναδική λύση σωτηρίας μέχρι τη χρησιμοποίηση των ανωτέρω τεχνικών σε καθημερινή βάση. Τέλος συζητήθηκε η προσφορά των υπερήχων νέας γενιάς (τρισιδιάστατες) στην αξιολόγηση της μορ-

φολογίας και της λειτουργικότητας των όρχεων. Ο S. Shmei (Israel) μέτρησε τον όγκο, την υφή των όρχεων και την ενδοορχική αιματική ροή και τα συσχέτισε με τα χειρουργικά ευρήματα και τη βιοψία και διαπίστωσε θετικό συσχέτισμό με το βαθμό βλάβης ενώ παράλληλα ενετόπισε και μεμονωμένες περιοχές σπερματικών σωληναρίων με καλή λειτουργικότητα.