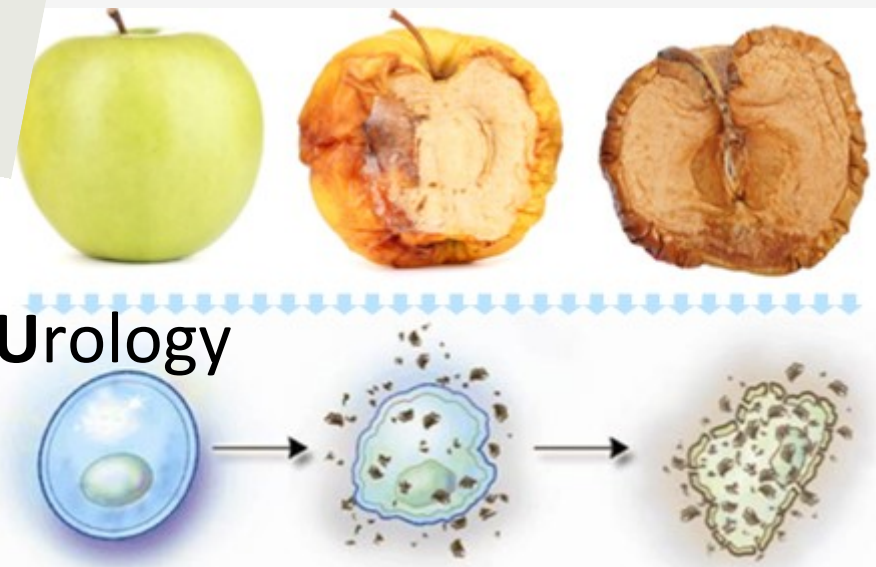


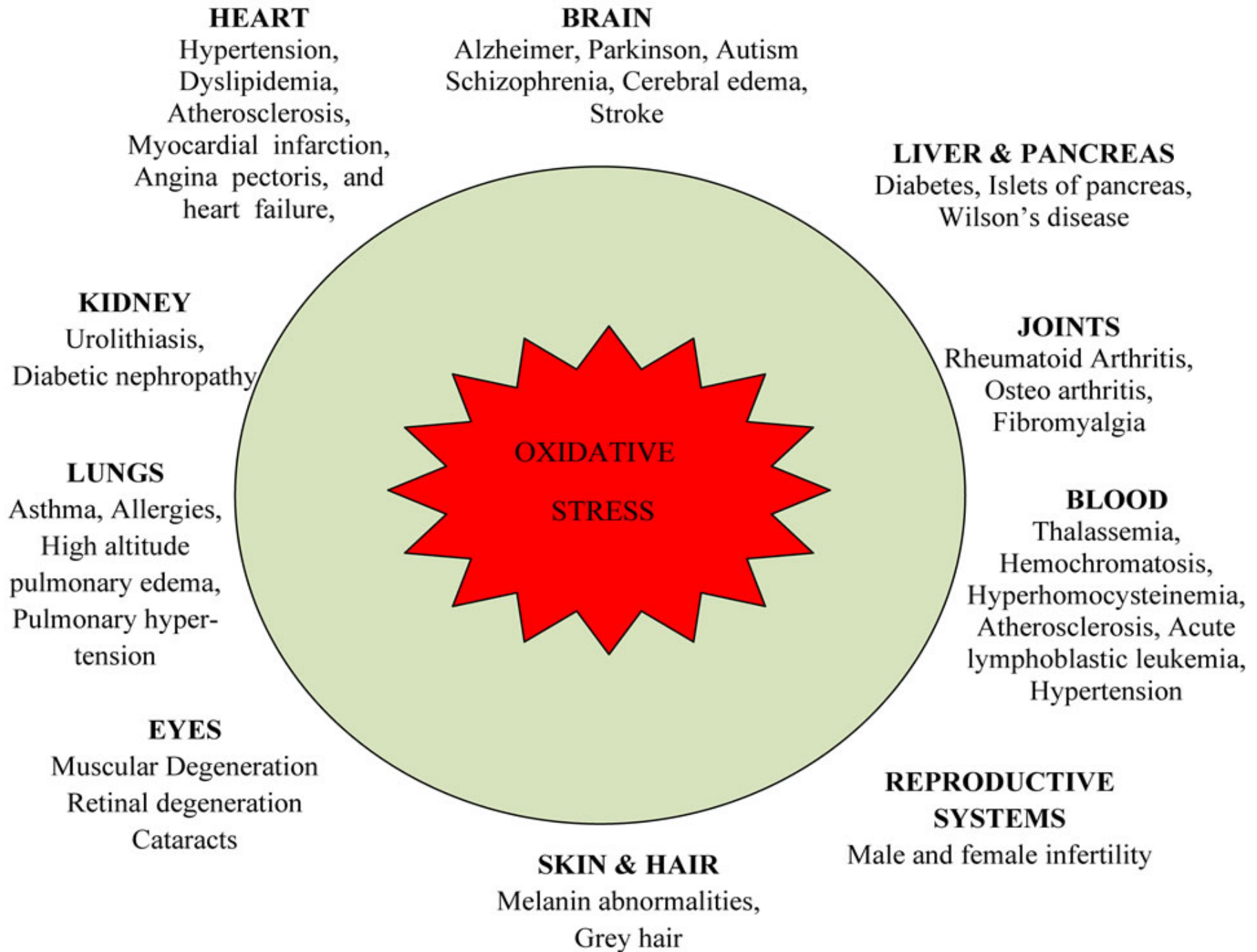
# Τι είναι Οξειδωτικό stress και πώς αντιμετωπίζεται;

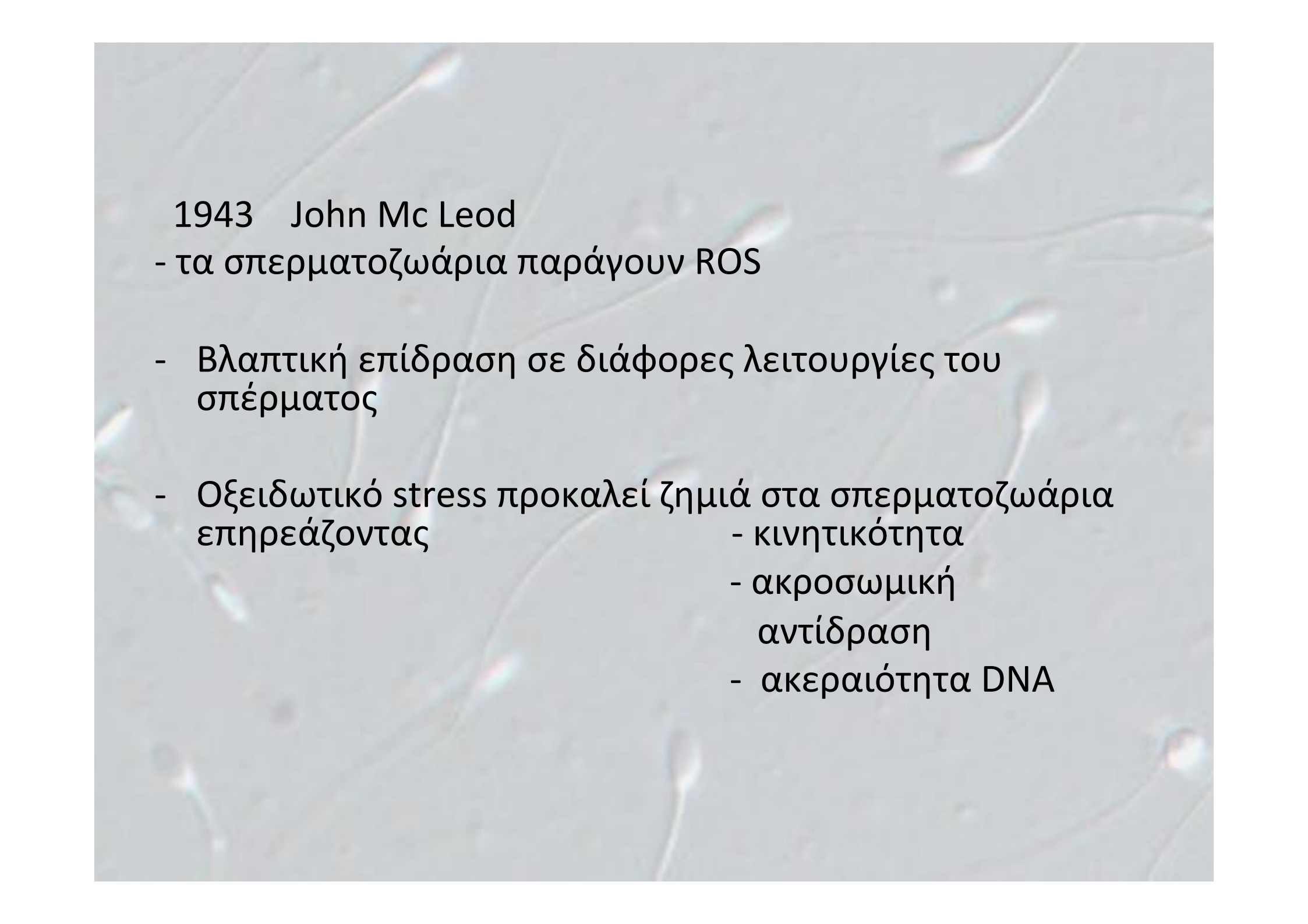


Σωτήρης Κ. Ανδρεαδάκης  
Χειρουργός Ουρολόγος  
Fellow of the European Board of Urology







A microscopic image showing several sperm cells. Each cell has a distinct head (acrosome) and a long, thin tail (flagellum). The heads are slightly larger and more rounded than the tails, and they are positioned at the front of each cell. The tails are long and thin, extending from the heads. The background is a light, slightly grainy grey.

1943 John McLeod

- τα σπερματοζωάρια παράγουν ROS
- Βλαπτική επίδραση σε διάφορες λειτουργίες του σπέρματος
- Οξειδωτικό stress προκαλεί ζημιά στα σπερματοζωάρια επηρεάζοντας
  - κινητικότητα
  - ακροσωμική αντίδραση
  - ακεραιότητα DNA

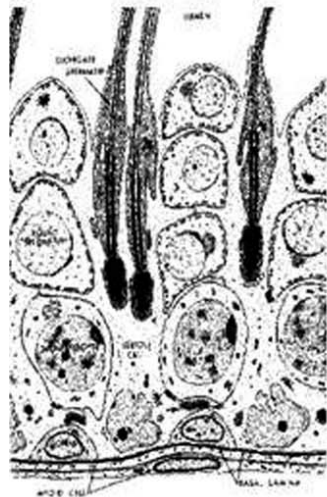
- Τι είναι το οξειδωτικό stress ;
- Πώς δημιουργείται;
- Ποια η επίδρασή του στο σπέρμα;
- Ποια η σημασία του για τη γονιμότητα;
- Πώς αντιμετωπίζεται;

# Σπερματοζωάριο

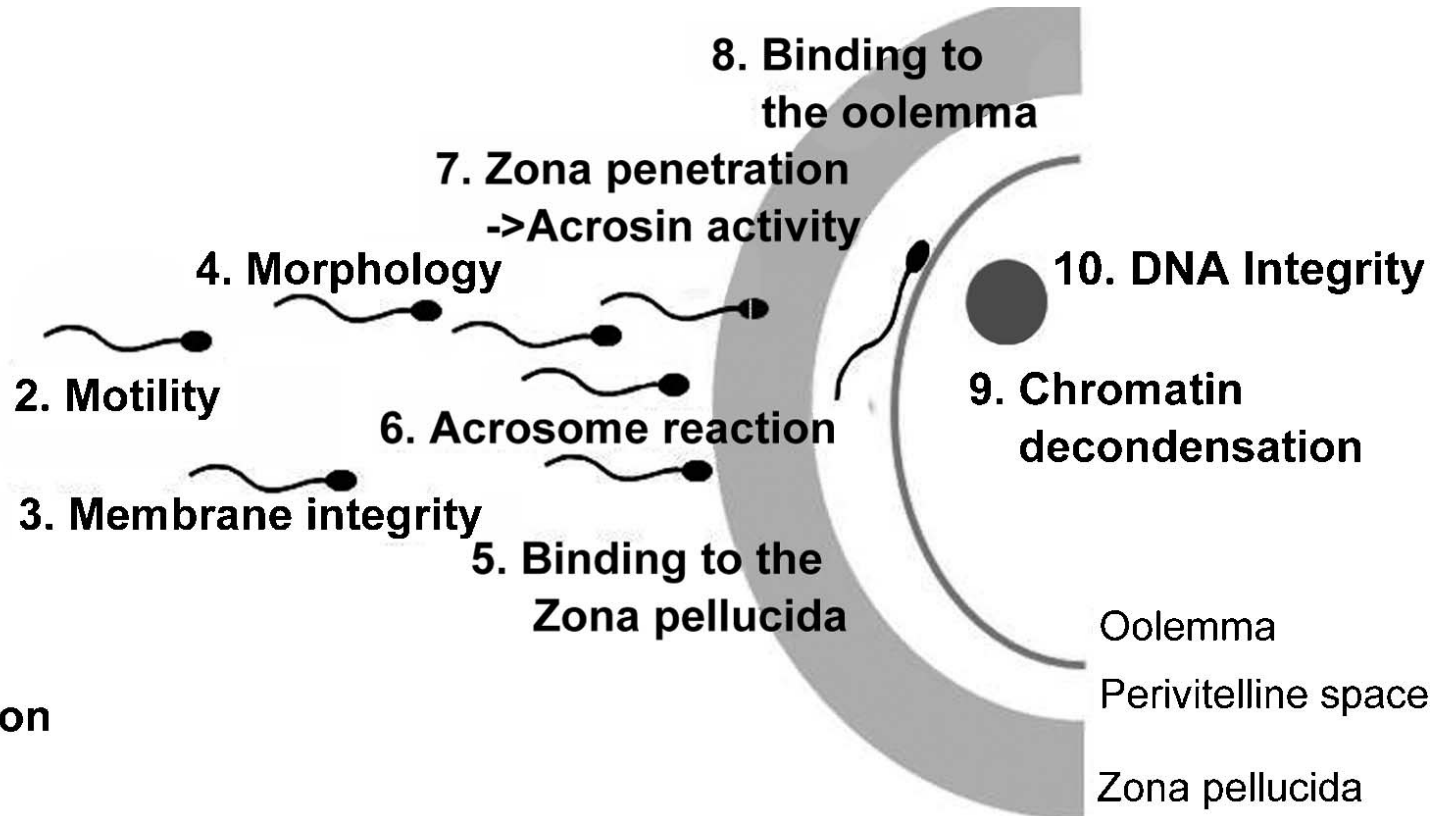


- Μοναδικό κύτταρο – μοναδικές δυνατότητες  
– μοναδικά χαρακτηριστικά
- Το πιο μικρό αλλά και πιο πολωμένο κύτταρο
- Εξυπηρετεί τις δράσεις του έξω από το σώμα
- Καλύπτει 16-24 εκ. ( κόλπος – ωαγωγός )
- Αλληλεπιδρά με το ωάριο
- Υπερνικά διάφορους φυσιολογικούς φραγμούς  
(ωοφόρο δίσκο, διάφανη ζώνη, ωόλυμα )

- Ικανότητα
- να κινείται
  - να συνδέεται
  - να διεισδύει



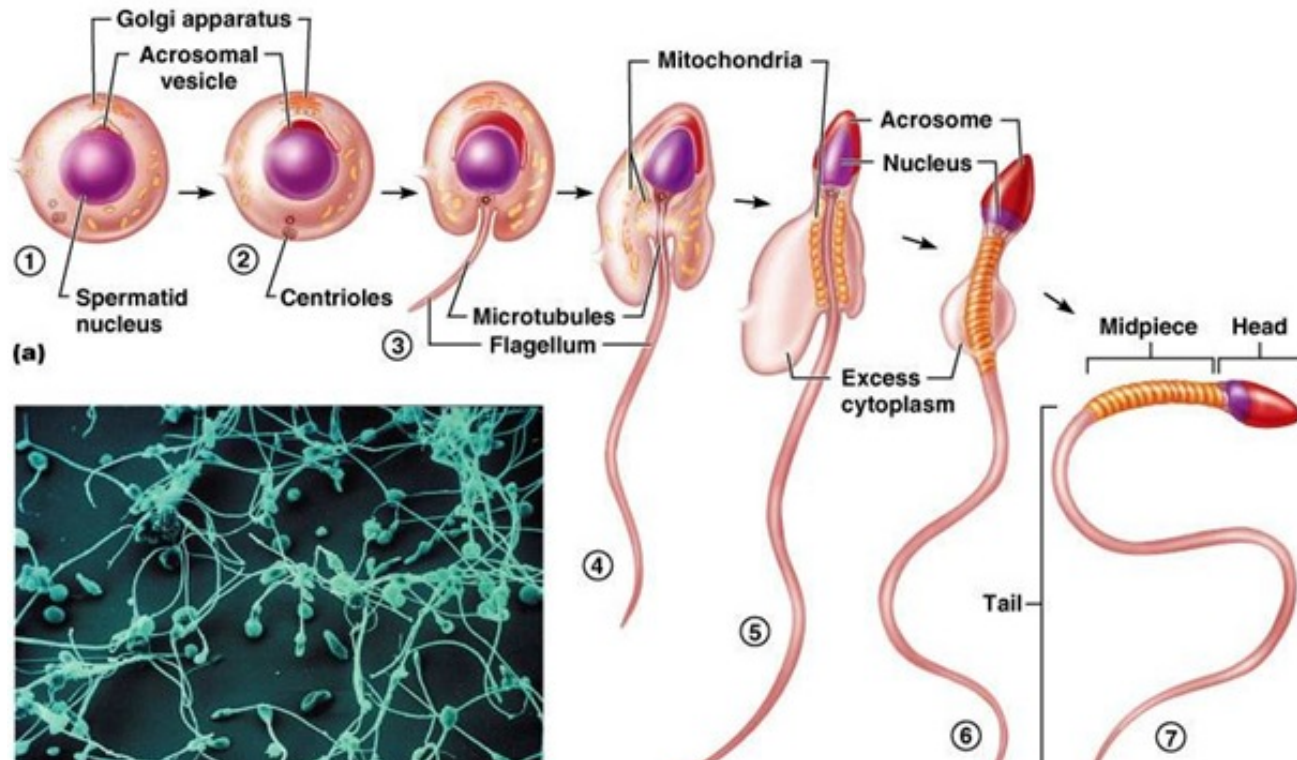
1. Chromatin condensation







- Διαμερισματοποίηση
  - κεφαλή : «δοχείο» για το γενετικό υλικό
  - ακρόσωμα : συσκευή διάδρασης με το ωάριο
  - αυχέννας : σύνδεσμος
  - ενδιάμεσο τμήμα με τα μιτοχόνδρια: πηγή ενέργειας
  - ουρά : όργανο κινητικότητας



- **Σπερμιογένεση : δραματικές αλλαγές**
- Επιμήκυνση
- Η χρωματίνη του πυρήνα συμπυκνώνεται
- Το μαστίγιο εκτείνεται
- Χάνεται η μεγαλύτερη ποσότητα του κυτταροπλάσματος
  - ενδοκυττάριοι παράγοντες για την εξουδετέρωση του οξειδωτικού στρες (περισυλλέκτες - scavengers - ROS)

- Έλλειψη ενδογενούς προστασίας από ROS που διαθέτουν όλα τα αερόβια κύτταρα:
- **Ενζυματικά συστήματα**
  - Η δισμουτάση του υπεροξειδίου
  - Η καταλάση
  - Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
- **Μη ενζυματικά μόρια**
  - βιταμίνες C , E
  - γλουταθειόνη

- Οι λειτουργίες του σπερματοζωαρίου είναι κατά βάση λειτουργίες της μεμβράνης του
- Η ακεραιότητά της σχετίζεται με τη λειτουργικότητα του κυττάρου
- Η λειτουργικότητα του σπερματοζωαρίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σύσταση της μεμβράνης σε λιπίδια
  - φωσφολιπίδια
  - ουδέτερα λιπίδια
  - γλυκολιπίδια

- Πολύ ειδική και συγκεκριμένη σύσταση της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων - **>50% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα**

<i>Component</i>	<i>sperm</i>	<i>fatty acids</i>	<i>%</i>
<b>Phospholipids</b>			
Choline diacylglycerophospholipid	37.0	—	—
Ethanolamine diacylglycerophospholipid	31.5	—	—
Ethanolamine plasmalogen	20.0	—	—
Sphingomyelin	20.0	—	—
Choline plasmalogen	12.5	—	—
<b>Fatty acid composition of phospholipids</b>			
Saturated fatty acids (SFA)		49.95	of SFA
Palmitic acid (C16)	105.5	29.73	59.52
Stearic acid (C18)	35.9	11.35	22.72
Unsaturated fatty acids (UFA)		50.05	of UFA
<u>Docosahexaenoic acid (C22:6; ω3)</u>	<u>108.0</u>	<u>21.54</u>	<u>43.04</u>
Oleic acid (C18:1; ω9)	32.6	9.17	18.32
Linoleic acid (C18:2; ω6)	23.2	3.91	7.81
Arachidonic acid (C20:4; ω6)	20.1	2.39	4.77
Icosatrienoic acid (C20:3; ω6)	14.9	2.71	5.41
<b>Sterols (neutral lipids)</b>			
Cholesterol	133.0	—	—
Desmosterol	78.5	—	—
Glycolipids	6.4	—	—

- πολύ υψηλή περιεκτικότητα σε Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα ( ΠΛΟ ) και ειδικά Docosahexaenoic acid ( DHA ) σε ανώριμα σπερματοζωάρια, αλλά και σε παθολογικά δείγματα σπέρματος με χαμηλή κινητικότητα

Ollero et al. , 2001

Khosrowbeygi A, Zarghami N., 2007

- Η περίσσεια της συγκέντρωσης ΠΛΟ στη μεμβράνη ενεργοποιεί την παραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια, δημιουργώντας έτσι τις προϋποθέσεις για

**ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS** σε αυτά τα σπερματοζωάρια, με επακόλουθη διαταραχή της λειτουργικότητάς τους

Koppers et al., 2010

Έλλειψη εσωτερικής αντιοξειδωτικής προστασίας

+

Υψηλή περιεκτικότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης  
σε ΠΛΟ



Σπερματοζωάρια εξαιρετικά ευάλωτα στο

**ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS**

- Υψηλού βαθμού **εξάρτηση** από την αντιοξειδωτική προστασία του περιβάλλοντος
  - επιδιδυμιαδικό υγρό
  - σπερματικό υγρό
  - υγρά στη γεννητική οδό της γυναίκας
- Πρέπει να παρέχουν μηχανισμούς προστασίας του σπερματοζωαρίου

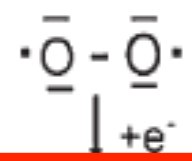


- Πώς δημιουργείται το οξειδωτικό stress ;

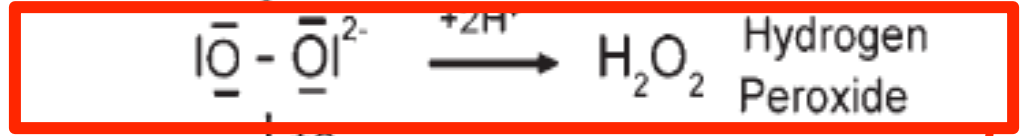
- Τι είναι οι ρίζες ( και οι ROS )
  - χημικά ενδιάμεσα προϊόντα με ένα ή περισσότερα ελεύθερα ηλεκτρόνια
  - ηλεκτρονικά ασταθή μόρια
  - υψηλή αντιδραστικότητα
- Βιολογική σημασία: ελεύθερες ρίζες ( $O_2$ ) και ( $N_2$ )
  - **ROS**

- Το μοριακό ( $O_2$ ) ιδιόμορφη ηλεκτρονική δομή
  - 2 ελεύθερα ηλεκτρόνια με **παράλληλη** περιστροφή
  - χημικά διπλή ρίζα
  - σχετικά χαμηλή αντιδραστικότητα
- Εισαγωγή ηλεκτρονίων στα τροχιακά πραγματοποιείται σταδιακά , ένα – ένα , δημιουργώντας ενδιάμεσα προϊόντα που αποτελούν **ρίζες**

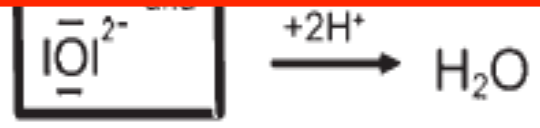
O<sub>2</sub>: Ground-state level



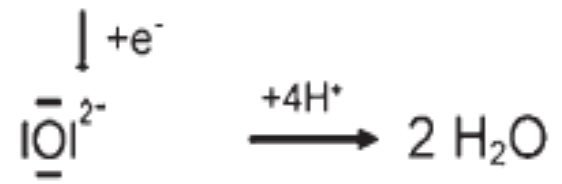
O<sub>2</sub><sup>2-</sup>: Peroxide ion



•O<sup>-</sup> and O<sup>2-</sup>



2 O<sup>2-</sup>: Oxide anion



Πολύ μικρός χρόνος ημίσειας ζωής  
Δράση στον τόπο παραγωγής

Δεν είναι ρίζα από χημική άποψη, αφού δεν έχει ελεύθερα ηλεκτρόνια, αλλά πολύ ενεργό, αλλά σταθερό μόριο, διαπερνά τις μεμβράνες επιβλαβές για τα σπερματοζωάρια

Από πού προέρχονται οι ROS;

- ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ

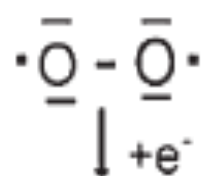
- κυρίως αερόβια παραγωγή ενέργειας

- ενζυματικά ελεγχόμενη μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση και οξείδωση του (H) με τη μορφή **NADH**

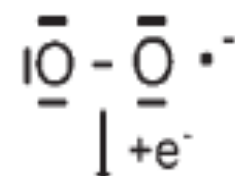
- αποθήκευση ως **ATP**

- κατά τη σταδιακή αυτή διαδικασία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, το μοριακό O<sub>2</sub> ανάγεται προσλαμβάνοντας e παράγοντας ενδιάμεσα προϊόντα, τις ROS καταλήγοντας στο σχηματισμό H<sub>2</sub>O

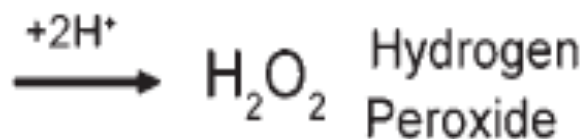
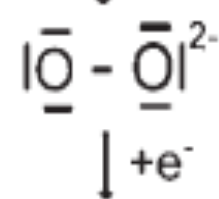
$O_2$ : Ground-state level



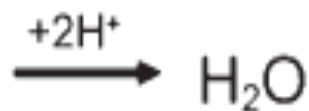
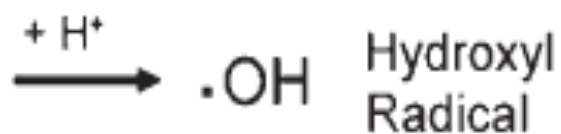
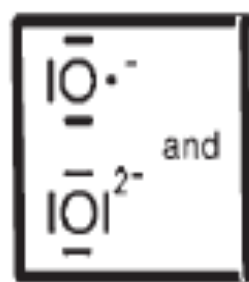
$\cdot O_2^-$ : Superoxide anion radical



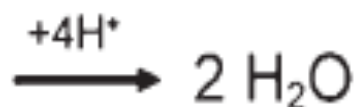
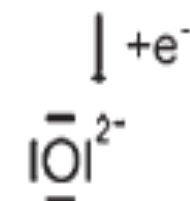
$O_2^{2-}$ : Peroxide ion



$\cdot O^-$  and  $O^{2-}$



$2 O^{2-}$ : Oxide anion



Στα σπερματοζωάρια αναγνωρίζονται δύο από τα ενζυμικά συστήματα που απαντώνται στα μιτοχόνδρια των σωματικών κυττάρων και είναι ικανά να παράγουν ρίζες ανιόντων υπεροξειδίου που επακόλουθα δίνουν  $H_2O_2$

- Complex I (NADH dehydrogenase)
  - Complex III (coenzyme Q: cytochrome c—oxidoreductase)
- Διακοπές και διαφυγή ( $e^-$ ) από την αλυσίδα μεταφοράς οδηγεί σε παραγωγή ROS από αυτά τα συμπλέγματα
- Ακόμα και στο φυσιολογικό αερόβιο μεταβολισμό **1-5% του  $O_2$**  μετατρέπεται σε ROS και θεωρούνται κυτταροτοξικά παράγωγα που συμβάλλουν στην ασθένεια και τη **γήρανση**

Raha S et al, 2000

- Φυσιολογικά η παραγωγή ROS ρυθμίζεται από μόρια συλλέκτες ( scavengers )

- δισμουτάση του υπεροξειδίου
- υπροξειδάση της γλουταθειόνης
- καταλάση

**Gomez E et al, 1996**

- Σπερματοζωάρια με πολύ υπολειπόμενο κυτταρόπλασμα, καθώς και ανώριμα ή σε διάφορα στάδια ωρίμανσης παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες ROS , αφού η τροφοδοσία γίνεται από την G6PD του κυτταροπλάσματος

**Gil-Guzman E et al, 2001**

- Σημασία της παραγωγής ROS από τα σπερματοζωάρια
  - % ROS σχετίζεται με παραμέτρους όπως η κινητικότητα
  - υπέρμετρη παραγωγή ROS φαίνεται να βλάπτει τα ίδια τα σπερματοζωάρια, ιδίως το DNA

**Henkel R et al, 2003**



- **ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΑ**

ανδρική γεννητική οδός

- Παραγωγή > 1000X περισσότερες ROS από τα σπερματοζωάρια
- σημαντική σε λοιμώξεις, φλεγμονές και κυτταρικούς αμυντικούς μηχανισμούς
- επηρεάζει σημαντικά τη γονιμότητα

- Σε λοιμώξεις και φλεγμονές επηρεάζονται οι λειτουργίες του σπέρματος

**Henkel R, Schill WB., 1998**

**Sanocka-Maciejewska D. et al, 2005**

- Κλινικά ευρήματα: ολιγοσπερμία, ασθενοσπερμία, ακόμη και αζωοσπερμία

**Weidner W, Colpi GM, Hargreave TB, Papp**

**GK, Pomerol JM et al. EAU guidelines on male infertility. Eur Urol 2002; 42: 313–22.**

**Schuppe HC et al. 2008**

- Άμεση δράση βακτηρίων με συγκόλληση
- Έμμεση με ενεργοποίηση λευκοκυττάρων

**Eggert-Kruse W et al, 2007**

- Υπογονιμότητα σχετιζόμενη με λοιμώξεις της ανδρικής γεννητικής οδού έως και 35%

**Henkel R et al, 2007**

- Τα ενεργοποιημένα λευκά διηθούν τα προσβεβλημένα όργανα και παράγουν τεράστιες ποσότητες ROS επάγοντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων της μεμβράνης μέσω του οξειδωτικού stress
- Προκαλείται έτσι βλάβη στο DNA , μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και του όγκου του σπέρματος, αλλά επηρεάζονται και λειτουργίες όπως η κινητικότητα, η αντίδραση του ακροσώματος και η δραστηριότητα της ακροσίνης
- Φαίνεται ότι οι ήδη υπογόνιμοι άνδρες επηρεάζονται περισσότερο

Moretti E et al, 2009

- **ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΑ**

γυναικεία γεννητική οδός

- Ανοσολογική άμυνα με λευκοκύτταρα κατά των σπερματοζωαρίων που αναγνωρίζονται ως αλλογενή

## ΑΛΛΕΣ ΠΗΓΕΣ ROS

- ROS προερχόμενες από εξωγενείς πηγές
  - περιβαλλοντικοί ρύποι
  - βαρέα μέταλλα
  - φθαλικοί εστέρες
  - κάπνισμα
  - αλκοόλ
- παθήσεις όπως η κίρσοκήλη αλλά και οι κακώσεις του νωτιαίου μυελού

- ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

- Τα ζωντανά κύτταρα λειτουργούν σε μια χημικά κατάσταση μάλλον αναγωγής παρά οξείδωσης
- Αυτό επιτυγχάνεται με τη δράση αντιοξειδωτικών συστημάτων

- **Ενζυματικά συστήματα**
  - Η δισμουτάση του υπεροξειδίου
  - Η καταλάση
  - Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
- **Μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά**
  - βιταμίνες A, C, E
  - γλουταθειόνη

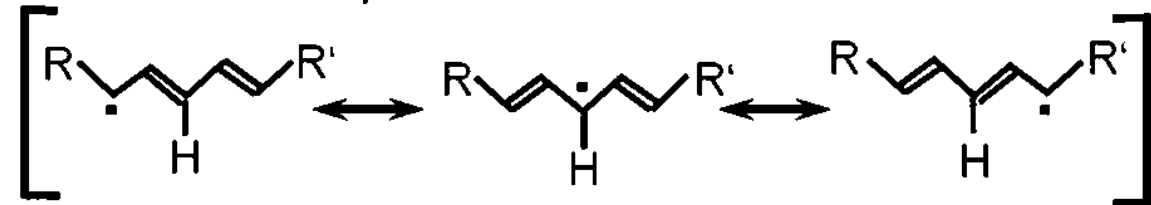
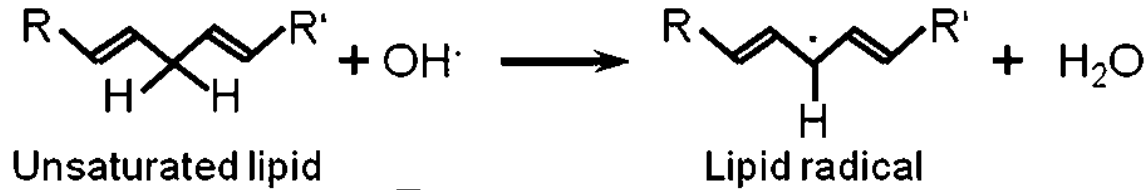
- Συνεχής διεργασία οξείδωσης – αναγωγής για να επιτευχθεί ισορροπία και σταθερή οξειδοαναγωγική κατάσταση
- Σε περίπτωση εκτροχιασμού της σταθερότητας επέρχεται μια ανισορροπία που ευνοεί τα οξειδωτικά, μπορεί να προκαλέσει κυτταρική ή γενετική βλάβη και καλείται **ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS**



- Πώς επηρεάζουν τα σπερματοζωάρια οι ROS, τα λευκοκύτταρα και το οξειδωτικό stress;
- Μembrάνη υψηλής περιεκτικότητας σε ΠΛΟ
- διπλοί δεσμοί των λιπιδίων μπορούν πολύ εύκολα να οξειδωθούν όταν υπάρχει περίσσεια ROS
- Τότε εκκινεί μια διαδικασία , η **«Υπεροξείδωση των λιπιδίων» της μεμβράνης ( Lipid Peroxidation ,” LPO “)**
- Διαταράσσεται η ρευστότητα της μεμβράνης, η δυνατότητα της ορθής λειτουργίας των σπερματοζωαρίων και τελικά επηρεάζεται η γονιμότητα

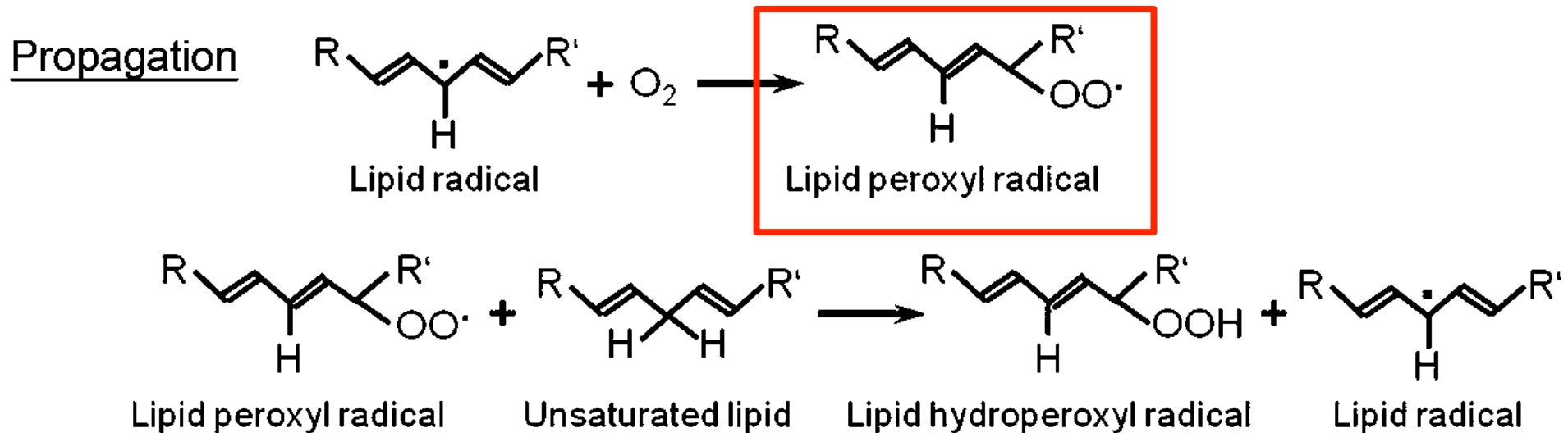


## Initiation



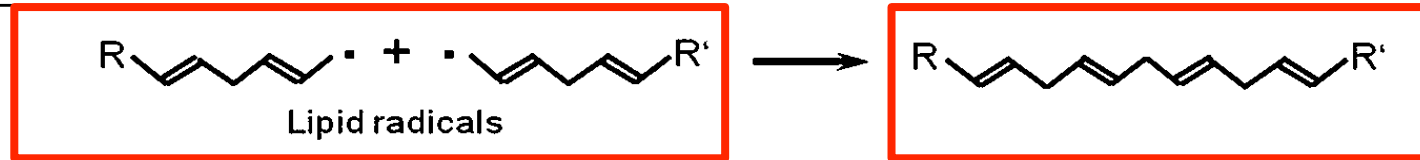
The generated lipid radical will be stabilized in different resonance structures by delocalization of the free electron

- Έναρξη
  - οι ROS επιτίθενται στα άτομα C των διπλών δεσμών και αποσπούν το H από γειτονικές ομάδες μεθυλενίου, δημιουργώντας **ρίζα λιπιδίου** και  $\text{H}_2\text{O}$
  - το ελεύθερο e μετατοπίζεται σε άλλη θέση, σχηματίζοντας μια νέα ρίζα, πιο σταθερή ηλεκτρονικά σε σχέση με την αρχική

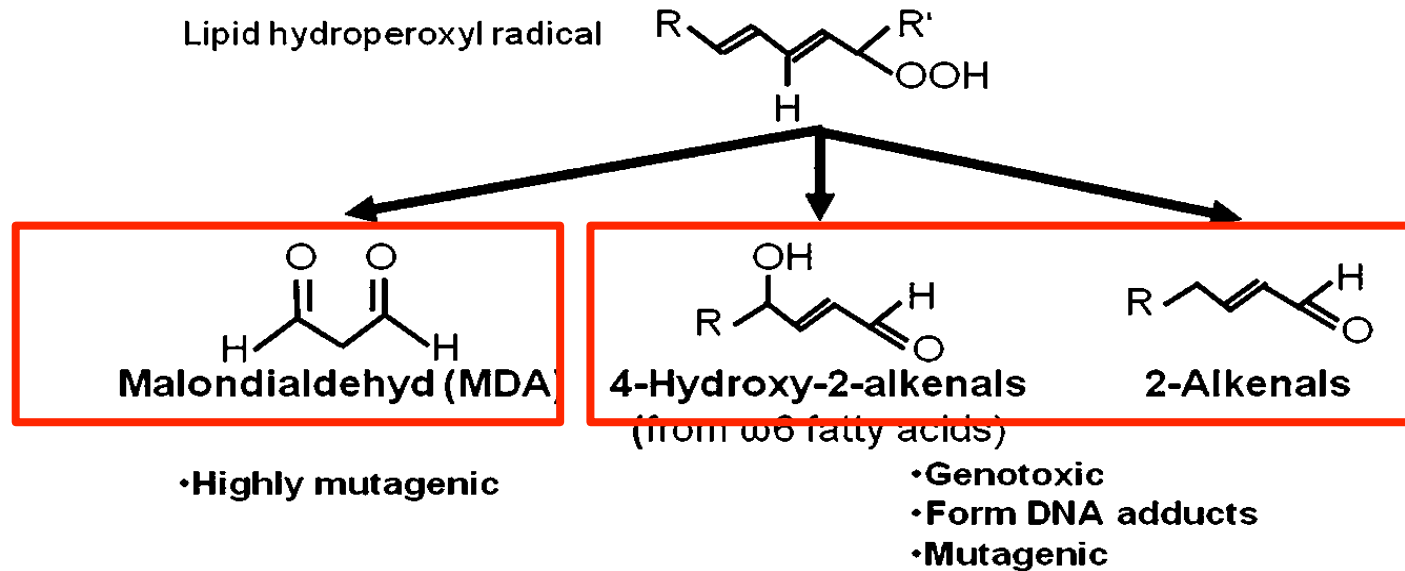



- Διάδοση
  - η ρίζα λιπιδίου αντιδρά με μοριακό O<sub>2</sub> και δημιουργεί **ρίζα υπεροξειδίου του λιπιδίου**
  - η νέα ρίζα υπεροξειδίου αντιδρά με γειτονικό ΠΟΛ δημιουργώντας ρίζα και στη συνέχεια ρίζα υπεροξειδίου
  - αναπτύσσεται μια «αλυσιδωτή αντίδραση» που οδηγεί σε διάδοση της βλάβης σε πολλά μόρια λιπιδίων, έως να οξειδωθεί το 60% των ΠΛΟ της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης

## Termination



## End products



- Τερματισμός
  - οι ρίζες αντιδρούν μεταξύ τους δημιουργώντας σταθερά μόρια
  - τελικά προϊόντα μεταλλαξιογόνα και τοξική δράση στο γενετικό υλικό
  - LPO  άμεσα με δομική βλάβη στη μεμβράνη
    - έμμεσα με βλάβη στο DNA

- **↑MDA** σχετίζεται με αναστολή της ωρίμανσης αλλά και μείωση στον αριθμό, τη μορφολογία και κυρίως την κινητικότητα, **λόγω των αλλαγών στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων**
- **↑MDA** σχετίζεται επίσης με βλάβη στο DNA των σπερματοζωαρίων
- Το **οξειδωτικό stress** φαίνεται ότι είναι η βασικότερη αιτία του **κατακερματισμού του σπερματοζωριακού DNA**
- **↑ 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG)** (σχηματίζεται όταν το DNA προσβάλλεται από τη ρίζα OH·) σχετίζεται ισχυρά με **↑DNA fragmentation**

- **Πόσο σημαντική είναι η βλάβη του DNA;**

- Δημιουργούνται οξειδωμένα πρόσθετα (DNA adducts) δημιουργώντας περιοχές χωρίς βάσεις, που αποσταθεροποιούν τη δομή του DNA και σχηματίζουν σπασίματα στον ένα κλώνο

Badouard et al., 2008).

- Η βλάβη επιτείνεται με την ενεργοποίηση από τις ROS των κασπασών που προκαλούν μεγαλύτερη παραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια, εκκινώντας την απόπτωση

Aitken and Koppers, 2011

- Τα σπερματοζωάρια έχουν περιορισμένη δυνατότητα επιδιόρθωσης του DNA σε κάποια στάδια της σπερμιογένεσης, οι οποίοι δεν είναι πλέον ενεργοί κατά την συμπύκνωση της χρωματίνης στην επιδιδυμίδα

- **Δεν έχουν δυνατότητα επισκευής** όταν θα εκτεθούν στο οξειδωτικό stress στην επιδιδυμίδα και στο σπερματικό υγρό, καθώς και στη γεννητική οδό της γυναίκας
- Η επόμενη ευκαιρία επισκευής είναι από το **ωάριο**, στάδιο κρίσιμο για την ανάπτυξη του εμβρύου
- Ενώ όμως εκεί μπορούν να διορθωθούν τα DNA adducts, τα **σπασίματα στον ένα ή και στους δύο κλώνους του DNA δεν μπορούν**, με σημαντική επίπτωση στη γονιμοποίηση και στην έκβαση της εγκυμοσύνης
  - Leducet al., 2008
  - Marcon and Boissonneault, 2004
- **Μικρότερα ποσοστά εγκυμοσύνης και γεννήσεων, τόσο σε φυσική όσο και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αλλά και αυξημένες αποβολές στο πρώτο τρίμηνο της κύησης**
  - Zini, 2011
  - Kumar et al., 2012



- Άλλες καταστροφικές δράσεις των ROS

- Εξωγενείς ρίζες από τα λευκοκύτταρα φαίνεται να επηρεάζουν την κινητικότητα, ενώ ενδογενείς από τα σπερματοκύτταρα βλάπτουν την ακεραιότητα του γενετικού υλικού

Henkel R et al, 2005

- Η αυξημένη συγκέντρωση των λευκοκυττάρων στο σπέρμα αυξάνει τις ROS και την παραγωγή υπεροξειδίου από τα σπερματοζωάρια, αλλά ενεργοποιεί και το σύστημα κασπασών, συνδέοντας τις MAGIs με ενεργοποίηση της απόπτωσης και του κυτταρικού θανάτου

- Άνδρες με CPPS εκτός από επηρεασμένη κινητικότητα και μορφολογία παρουσιάζουν και χαμηλή επαγωγιμότητα της ακρωσωμικής αντίδρασης

Henkel R et al, 2006

- Επωφελής επίδραση ROS και λευκοκυττάρων

- ROS

- εκτός της καταστροφικής δράσης, φαίνεται ότι κάποιες **βασικές συγκεντρώσεις ROS** ( ανιόν υπεροξειδίου, υπεροξείδιο του υδρογόνου) είναι **απαραίτητες** για την ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων, την ακρωσική αντίδραση, τη σύνδεση και διείσδυση στη διαφανή ζώνη

Bize I et al, 1991

Yeoman RR, 1994

- Ιδιαίτερη προσοχή στην προσθήκη αντιοξειδωτικών κατά την IVF , καθώς πολύ χαμηλή συγκέντρωση ROS μπορεί να καθιστά το σπέρμα ανίκανο να γονιμοποιήσει

Chi HJ et al, 2008

- **Λευκοκύτταρα**

- Δεν υπάρχει συμφωνία για το όριο της συγκέντρωσης στο σπερματικό υγρό, ενώ και το όριο της WHO ( $1 \times 10^6/\text{ml}$ ) θεωρείται υψηλό
- Ωστόσο υπάρχει η άποψη ότι μια **ελάχιστη ποσότητα λευκοκυττάρων είναι επωφελής** για τον αριθμό, την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και την ακροσωμική αντίδραση **φαγοκυτταρώνοντας τα ελαττωματικά σπερματοζωάρια, αλλά ίσως και διεγείροντας τις λειτουργίες τους μέσω της παραγωγής ROS**

Chakroun-Feki N, Therond P, Couturier M, Eustache F, Limea G et al, 2009

- **Αντιοξειδωτική προστασία των σπερματοζωαρίων**
  - Στον **όρχι** από τα κύτταρα **Sertoli** – υψηλά επίπεδα γλουταθειόνης
  - Στην **επιδιδυμίδα** υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καταλάση, δισμουτάση του υπεροξειδίου
  - Στο **σπέρμα**, το σπερματικό υγρό είναι το βιολογικό υγρό με τις μεγαλύτερες ποσότητες αντιοξειδωτικών: βιταμίνες C και E, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, δισμουτάση του υπεροξειδίου, γλουταθειόνη, ουρικό οξύ και σπερμίνη
  - Στη γυναικεία γεννητική οδό υπάρχουν επίσης παράγοντες που προστατεύουν τα σπερματοζωάρια, στο επιθήλιο των ωαγωγών κυρίως μη ενζυματικοί παράγοντες, που απενεργοποιούν τις λευκοκυτταρικές ROS

- **Αντιοξειδωτικά συμπληρώματα**

- Ο σύγχρονος τρόπος ζωής χαρακτηρίζεται από χαμηλή πρόσληψη φυσικών αντιοξειδωτικών όπως φρούτα και λαχανικά, αλλά και υψηλή έκθεση σε εξωγενείς πηγές ROS, όπως κατανάλωση καπνού και αλκοόλ, αλλά και περιβαλλοντικούς ρύπους
- Πολλοί άνθρωποι λαμβάνουν υψηλές δόσεις αντιοξειδωτικών, συνήθεια που υποστηρίζεται από τις διαφημιστικές εκστρατείες εταιρειών αλλά και τη συνταγογράφηση ιατρών

- Η αντιοξειδωτική θεραπεία για την ανδρική γονιμότητα είναι πολύ αμφιλεγόμενη
- Πολλές μελέτες χρησιμοποιώντας διάφορα αντιοξειδωτικά μόνα ή σε συνδυασμούς, επιδεικνύουν μείωση σε ROS και βελτίωση στον αριθμό και την κινητικότητα του σπέρματος
- Άλλες μελέτες καταλήγουν σε αδυναμία ανάδειξης βελτίωσης
- Πού οφείλονται τα αντικρουόμενα αποτελέσματα;

- το ευεργετικό αποτέλεσμα που μπορεί να έχει η αντιοξειδωτική αγωγή, δεν οφείλεται σε λήψη ενός μοναδικού αντιοξειδωτικού παράγοντα, αλλά σε συνδυασμό αντιοξειδωτικών και μάλιστα σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις
- συνήθως δεν γίνονται ειδικές εξετάσεις για τον ακριβή προσδιορισμό της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των ασθενών, με αποτέλεσμα να μην την γνωρίζουμε
- μη γνωρίζοντας την οξειδοαναγωγική κατάσταση των ασθενών, σε κάποιους από αυτούς η χορήγηση ανεξέλεγκτης αντιοξειδωτικής θεραπείας μπορεί να αποβεί επιβλαβής

- « Το αντιοξειδωτικό παράδοξο »

- Μια ορισμένη ποσότητα αντιοξειδωτικών είναι απαραίτητη για την ομαλή κυτταρική λειτουργία, αφού τα αερόβια κύτταρα λειτουργούν γενικά σε μια κατάσταση αναγωγής
- Ωστόσο, μια **ορισμένη περιορισμένη και χωροθετημένη** συγκέντρωση **ROS** είναι και αυτή απαραίτητη για την ομαλή κυτταρική λειτουργία, όπως για την ομαλή λειτουργία κάποιων παραγόντων για τη **μεταγραφή γονιδίων**, ή όπως την **επαγωγή της ενεργοποίησης των σπερματοζωαρίων και την αντίδραση του ακροσώματος**

Sen CK. Redox signalling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1747–58.

Aitken J, Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk. *Bioessays* 1994



- επιπρόσθετα, η **απόπτωση** συνοδεύεται από μια στροφή προς μια **πιο οξειδωμένη κατάσταση** του κυττάρου, αφού οι κασπάσες είναι ευαίσθητες στην οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυττάρου – έτσι, αλλαγές της ενδοκυττάριας οξειδοαναγωγικής κατάστασης μπορούν να εκκινήσουν ή να αναστείλουν την απόπτωση **Hampton MB, Orrenius S., 1998**

- Επομένως, η ανεξέλεγκτη θεραπεία με αντιοξειδωτικά θα μπορούσε να επιδεινώσει καταστάσεις,
  - οδηγώντας ακόμα και σε καρκίνο
  - αποτελώντας την αιτία για αδυναμία γονιμοποίησης

**Kothari S, Thompson A, Agarwal A, du Plessis S. Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function. Indian J Exp Biol 2010**

- Τι θα πρέπει να κάνουμε;

- Μια ισορροπία μεταξύ παραγωγής ROS και της δυνατότητας εξουδετέρωσής τους (αντιοξειδωτική χωρητικότητα) είναι κριτικής σημασίας για τη φυσιολογία και λειτουργία αλλά και την παθοφυσιολογία των σπερματοζωαρίων
- Αυτό είναι κάτι που επηρεάζει τη διαγνωστική προσπέλαση του υπογόνιμου άνδρα, καθώς δεν καλύπτεται από το κλασικό σπερμοδιάγραμμα

- προσδιορισμός της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του σπέρματος
- Καθορισμός των επιπέδων ROS
- Καθορισμός της αντιοξειδωτικής χωρητικότητας ( TAC )
- Θα πρέπει να γίνονται πριν την προγραμματισμένη θεραπεία με αντιοξειδωτικά
- Θα πρέπει να προηγείται και αν πρόκειται να εμπλουτιστεί με αντιοξειδωτικά το μέσον της σπερματέγχυσης ή του διαχωρισμού του σπέρματος στην IVF

# Τροποποιήσιμοι τρόποι ζωής χωρίς κόστος και κίνδυνος

<i>Lifestyle factor</i>	<i>Results</i>	<i>Recommendations</i>	<i>References</i>
Smoking	Strong correlation with % DFI, DFI markedly higher in infertile smokers	Cessation of smoking	Elshal et al. (2009)
POP/PCB	Positive correlation between exposure and % DFI	PCB accumulate in food chain: avoid fatty fish, particularly farmed	<a href="#">Rignell-Hydbom et al. (2005)</a> , <a href="#">Spano et al. (2005)</a> , <a href="#">Stronati et al. (2006)</a>
Organophosphorus	Marked increase in % DFI (>30%) in exposed workers	Avoid pesticide exposure	<a href="#">Sanchez-Pena et al. (2004)</a>
Lead	Increase in percentage of spermatozoa with DNA fragmentation	Avoid occupational exposure and smoking or exposure to cigarette smoke	<a href="#">Hsu et al. (2009)</a> , <a href="#">Vani et al. (2012)</a>
Bisphenol A	Significant trend of increased DNA damage with increased urinary bisphenol A concentrations	Avoid plastic packaging, tinned foods, heating or storing foods in plastic	<a href="#">Meeker et al. (2010)</a>
Testicular heat	Increase in DNA fragmentation with 2–3°C temperature increase	Avoid cycling with tight pants, avoid sauna use, avoid using laptop on closed legs	<a href="#">Southorn (2002)</a> , <a href="#">Ahmad et al. (2012)</a> , <a href="#">Sheynkin et al. (2011)</a> , <a href="#">Garolla et al. (2013)</a>
Mobile phone radiation	No specific studies on DNA fragmentation, increased ROS and decreased antioxidants	Do not store mobile phone in trouser pocket	<a href="#">Desai et al. (2009)</a>
Obesity	Positive correlation of body mass index and DNA fragmentation, higher incidence in obese males	Weight loss through diet and moderate exercise	<a href="#">Kort et al. (2006)</a> , <a href="#">Chavarro et al. (2010)</a> , <a href="#">Fariello et al. (2012a)</a> , <a href="#">La Vignera et al. (2012)</a> , <a href="#">Dupont et al. (2013)</a>



- **Θεραπεία των λοιμώξεων και φλεγμονών του γεννητικού συστήματος**

- Πιο σημαντικές ορχίτιδες και επιδιδυμίτιδες

Ochsendorf, F.R., 1999

- Αντιβιοτική θεραπεία σε χαμηλού επιπέδου λευκοκυττάρωση στο σπέρμα (  $0,2 - 1 \times 10^6$  ) οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην αυθόρμητη εγκυμοσύνη, γεγονός που οδηγεί στην πιθανή επανεξέταση του ορίου της WHO



Hamada et al., 2011).

- **Πρόσληψη αντιοξειδωτικών με την τροφή**
  - Μπορούν να δρουν ευθέως ως αντιοξειδωτικά, ή να αποτελούν ουσιώδη συστατικά στα αντιοξειδωτικά ενζυμικά συστήματα
  - Η διατροφή θα πρέπει να θεωρείται και αυτή ως ένας **βασικός τροποποιήσιμος παράγοντας** στην αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας
  - Οι διαιτητικές αλλαγές με τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά **θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνονται σε κάθε αγωγή σε άνδρες με ↑ κατακερματισμό DNA**

- Τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά

<i>Vitamin C</i>	<i>Vitamin E</i>	<i>Zinc</i>	<i>Selenium</i>
Papaya	Spinach	Spinach	Halibut
Bell peppers	Swiss chard	Shiitake mushroom	Tuna
Strawberries	Sunflower seeds	Crimini mushroom	Cod
Broccoli	Almonds	Organic lamb	Shrimp
Pineapple	Asparagus	Organic beef	Crimin mushroom
Kiwi	Bell peppers	Scallops	Mustard seeds
Oranges	Cayenne pepper	Sesame seeds	Sardines
Canataloupe	Papaya	Pumpkin seeds	Salmon
Kale	Kale	Oats	Turkey
Cauliflower			Barley

Adapted from [World's Healthiest Foods \(2013\)](#).

- **Χορήγηση εξωγενών αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων**

- Η γενική άποψη είναι ότι ίσως παίζει ένα σχετικό ρόλο

- Μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες, σε σχέση με σχεδιασμό, χορηγούμενου αντιόξινου μόνου ή σε συνδυασμούς, επιλογή πληθυσμού, αιτιολογίας υπογονιμότητας, και τη μέτρηση του αποτελέσματος

- C. Wright et al, 2014 Review

λόγω των πολλών αστάθμητων παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν το ποσοστό εγκυμοσύνης και γεννήσεων μετά από φυσική σύλληψη αλλά ακόμα περισσότερο μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, καταγραφή μελετών με αποτέλεσμα την επίδραση στον κατακερματισμό του DNA

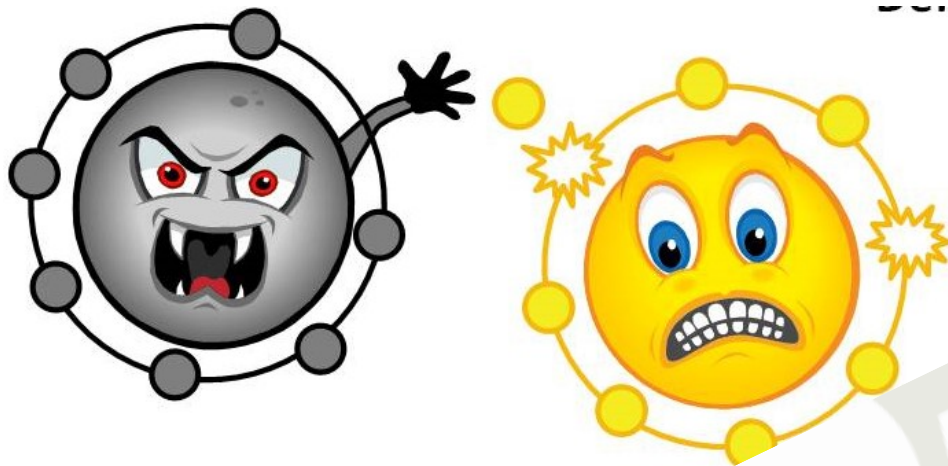


<i>Study</i>	<i>Supplement</i>	<i>Measurement</i>	<i>Study design</i>	<i>Outcome</i>
Fraga et al. (1991)	Vitamin C	8-OHdG	10 normal volunteers, uncontrolled, depletion to 5 mg/day, repletion to 250 mg/day	DNA damage increased upon depletion, restored by repletion
Greco et al. (2005a)	1 g vitamin C, 1 g vitamin E	TUNEL	64 males with >15% damage, placebo controlled, double blinded	DNA damage reduced from 22.1% to 9.1%
Greco et al. (2005b)	1 g vitamin C, 1 g vitamin E	TUNEL	38 infertile males, >15% damage, uncontrolled	DNA damage reduced from 24.8% to 8.2% in responsive group
Kodama et al. (1997)	400 mg GSH, 200 mg vitamin C, 200 mg vitamin E	8-OHdG	14 males with DNA damage, uncontrolled	Modest decrease in DNA damage; possible marked decrease in responsive group
Menezo et al. (2007b)	400 mg vitamin C, 400 mg vitamin E, 33 mg zinc, 80 µg selenium, 18 mg β-carotene	SCSA	58 males with DFI >15%, double centred, uncontrolled	DFI decreased from 32.4% to 26.2%, high-density staining increased
Tremellen et al. (2007)	Menevit: 100 mg vitamin C, 400 IU vitamin E, 6 mg lycopene, 333 µg garlic oil, 25 mg zinc, 26 µg selenium, 500 µg folic acid	TUNEL	60 males with damage >25%, double-blind RCT	DNA damage reduced from 37.9% to 33.3%; but from 40.03% to 32% in controls <sup>a</sup>
Tunc et al. (2009)	Menevit: as above	TUNEL	50 males with seminal oxidative stress, uncontrolled	DNA damage reduced from 22.2% to 18.2%
Abad et al. (2013)	1500 mg L-carnitine, 20 mg CoQ10, 60 mg vitamin C, 10 mg vitamin E, 200 µg vitamin B9, 1 µg vitamin B12, 10 mg zinc, 50 µg selenium	SCD	20 asthenozoospermic males, uncontrolled	DNA damage reduced from 28.5% to 20.12%

# Ανακεφαλαιώνοντας...

<i>Medical factor</i>	<i>Lifestyle change</i>	<i>Dietary change</i>	<i>Supplement</i>
Treatment of leukocytospermia Surgical repair of varicocele	Smoking cessation Avoid xenobiotic sources of reactive oxygen species Avoid heavy/toxic metals Avoid testicular heat Avoid testicular mobile phone radiation	Healthy diet Increase in fruit/vegetables and sources of antioxidants Weight loss	Vitamin C Vitamin E Mixed antioxidants?

- Αν γίνει αντιοξειδωτική αγωγή θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, λόγω του κινδύνου της υπερχορήγησης ή της χορήγησης συμπληρωμάτων χωρίς την εκτίμηση της ανεπάρκειας ή της αναγκαιότητάς τους, που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της λεπτής ισορροπίας μεταξύ αναγωγής και οξειδωσης που απαιτείται για την εξασφάλιση της γονιμότητας



Hands-on TRAINING

Κλινικές δεξιότητες στην Ανδρολογία  
Hands-on training courses

3-5 Ιουνίου 2016  
Ξενοδοχείο VALIS, Αγριά Βόλου

2016 Update  
Ology!



Ευχαριστώ  
πολύ

