

Dr n. med. Radosław B. Maksym

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii

Zakład Metodologii Badań Naukowych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Lek. med. Ilona Kuźmińska

Szpital Specjalistyczny św. Zofii w Warszawie

Dr hab. n. med. Michał Rabijewski

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Czynniki środowiskowe uszkadzające męską płodność. Możliwości optymalizacji potencjału płodności

Environmental factors of male infertility.

Fertility potential optimization possibilities

Abstrakt:

Niepłodność, czyli brak ciąży pomimo rocznego starania, zawsze powinna być rozpatrywana jako cecha pary, a nie osoby. Rzadko niepłodność wynika z problemu wyłącznie jednego z małżonków, dlatego zawsze należy dążyć do optymalizacji potencjału płodności po obydwu stronach. Tylko takie postępowanie zapewnia najwyższą skuteczność i skraca czas oczekiwania na ciążę. Szacuje się, że niepłodność dotyka ok. 15% par i u połowy czynnik męski jest przeważający. Współczesna cywilizacja niesie ze sobą szereg czynników redukujących męską płodność. Długotrwałe odkładanie rodzicielstwa grozi niepłodnością. Podobnie jak u kobiet, również u mężczyzn dochodzi do spadku płodności. Występuje to jednak 15 lat później. Wśród innych czynników ekspozycja na ksenobiotyki wydaje się najistotniejsza w okresie rozwoju płodowego. Narażenie jąder na podwyższoną temperaturę w okresie dzieciństwa i w życiu dorosłym jest jednym z ważniejszych czynników upośledzających spermatogenezę. Niedobory snu, stres, wyczerpanie psychiczne, jak również otyłość to czynniki mogące wywoływać czynnościowy hipogonadyzm i zaburzenia płodności. Innym istotnym czynnikiem obniżającym płodność są przewlekłe zapalenia w obrębie narządów płciowych oraz zmiany pozapalne. Dokładna diagnostyka pozwala na zredukowanie liczby rozpoznań „niepłodności idiopatycznej” u mężczyzn i umożliwia wdrożenie leczenia przyczynowego, które powinno być zawsze leczeniem pierwszego wyboru. Ponadto należy stosować strategie optymalizacji płodności o udowodnionej skuteczności i równocześnie poprawiać płodność partnerki.

Słowa kluczowe: płodność, niepłodność męska, nasienie, leczenie niepłodności, spermatogeneza, czynniki środowiskowe.

Abstract:

Infertility is defined as the lack of pregnancy in a 1-year period of unprotected regular intercourse, and should be always considered as a specific trait of a couple. It is very clear that infertility is the result of disorders that affect only one partner, therefore, is important to always optimize the fertility

potential in both partners in the couple. Such a strategy warrants the highest efficacy and reduces the time to pregnancy. It is estimated that infertility affects approximately 15% of couples, and in half of them the male factor is predominant. Modern civilization is associated with a plethora of factors that can reduce male fertility. Delaying parenthood can cause infertility. Similarly to female fertility, male fertility decreases with age, but about 15 years later. Xenobiotic exposition is, among other factors, most dangerous during embryonic development. The overheating of testicles in childhood and adulthood is one of most common and important factors that impair spermatogenesis. Sleep deprivation, psychological stress, mental exhaustion, or even obesity can induce functional hypogonadism and fertility impairment. Another underestimated factor are chronic infections and bacterial colonization in the male urogenital accessory glands, and acute and chronic inflammatory reactions. Nevertheless, precise diagnostics allow the number of infertility classified as "idiopathic" to be reduced, and permit the implementation of causative treatment, which should be the gold standard. Moreover, proven strategies of male fertility optimization should be enabled concomitantly with the improvement of female fertility.

Key words: fertility, male subfertility, semen, infertility treatment, spermatogenesis, environmental factors.

1. Niepłodność małżeńska – zdefiniowanie problemu

Zgodnie z definicją WHO o prawidłowej płodności pary możemy mówić w sytuacji, w której do ciąży dochodzi w trakcie rocznego regularnego współżycia z nastawieniem na ciążę (WHO, 2010). W ten sposób kwestia płodności i niepłodności została przedstawiona jakościowo, nie obrazując rzeczywistej sytuacji. Fakt zajścia w ciążę jest zdarzeniem stochastycznym, wynikającym z potencjałów płodności mężczyzny i kobiety, które mają charakter ilościowy. Badania przeprowadzone na dokładnie przebadanych pacjentach, nieobciążonych czynnikami redukującymi płodność, czyli pacjentach o teoretycznie „maksymalnym” potencjale płodności prowadzą do ciekawych wniosków. Ustalono, że u 76% takich wyidealizowanych par o optymalnej płodności do ciąży dochodzi już w pierwszym cyklu starania, a w ciągu pierwszych sześciu cyklów starania wszystkie pary były w ciąży (Hilgers i in., 1992). Z drugiej strony inne dane wskazują, że około połowy par, które nie uzyskują ciąży w ciągu pierwszego roku starań, uzyska ciążę w drugim roku starania (Kamel, 2010). Obrazuje to dobrze fakt, że płodność ludzka nie ma charakteru zero-jedynkowego, lecz jest pewnym spektrum występującym w populacji. Skumulowane prawdopodobieństwo ciąży dla kolejnych cyklów starań można w takim razie teoretycznie przedstawić jako iloczyn potencjałów za pomocą wzoru:

$P = kfm$ – dla pierwszego cyklu

$P_1 = P_1 + kfm(1-P_1)$ – dla drugiego cyklu

$P_n = P_1 + P_2 + \dots + kfm(1-P_{n-1})$ – dla dowolnego cyklu

lub inaczej:

$$P_n = \sum_{i=1}^{n-1} P_i + kfm(1 - P_{n-1})$$

gdzie:

P – skumulowane prawdopodobieństwo ciąży dla danej pary,

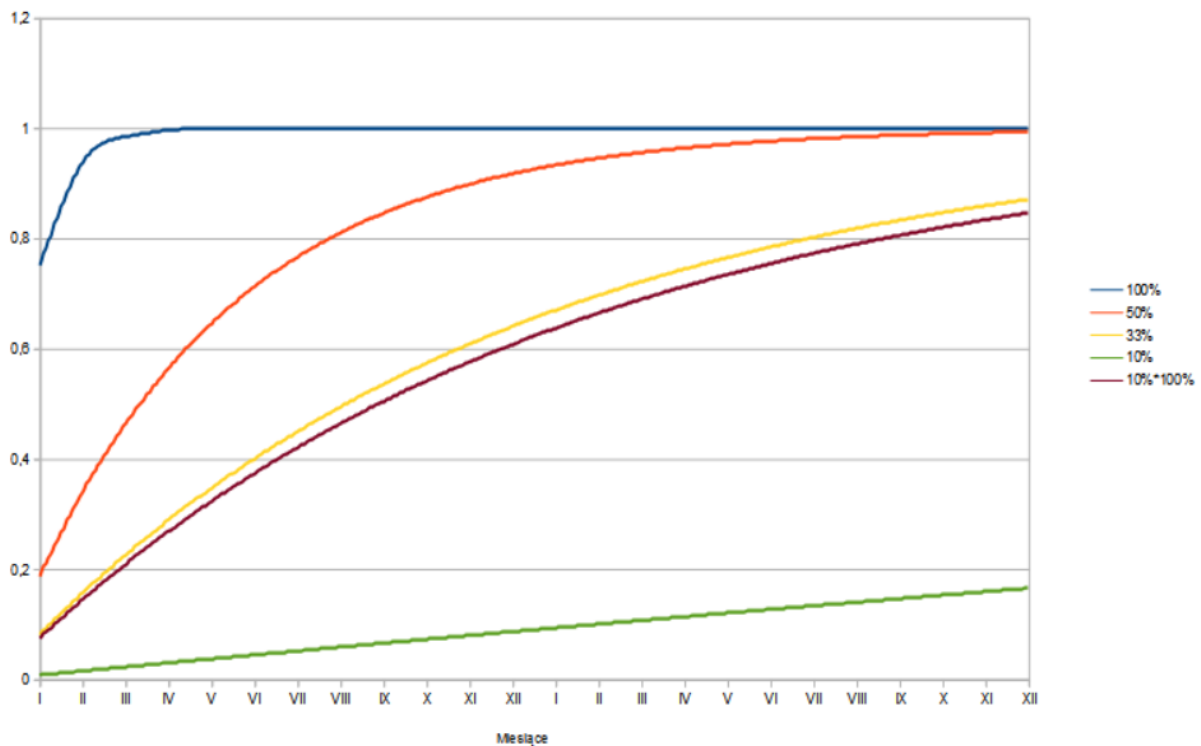
k – współczynnik efektywności, według Hilgersa (1992) wynosi 0,76, lecz możliwe, że przyjmuje różne wartości w zależności od populacji badanej, uwzględnia też czynniki niezależne od poszczególnych potencjałów cząstkowych takie jak częstotliwość współżycia,

f – potencjał płodności kobiecej, współczynnik charakteryzujący konkretną kobietę i przyjmujący wartości w zakresie od 0 do 1,

m – potencjał płodności męskiej, współczynnik charakteryzujący konkretnego mężczyznę i przyjmujący wartości w zakresie od 0 do 1.

Korzystając z modelu na ryc. 1 zobrazowano jak wygląda skumulowane prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (szansa na ciążę) u par o zróżnicowanym potencjale płodności w okresie 24 miesięcy.

Szansa na ciążę



Poszczególne linie przedstawiają prawdopodobieństwo dla par o maksymalnym potencjale (niebieski), potencjale męskim i kobiecym wynoszącym po

50% (pomarańczowy), 33% (żółty), 10% (zielony) oraz sytuacji, gdy po jednej stronie potencjał wynosi 100%, a po drugiej 10% (fioletowy).

Ryc.1. Szansa na ciążę u par o różnym potencjale płodności (zgodnie z założonym modelem)

Jak widać skumulowane prawdopodobieństwo ciąży w tym ostatnim przypadku wynosi ponad 80% w ciągu 2 lat. Wynika z tego, że przy maksymalnej płodności po jednej stronie, nawet znaczne, gdyż aż 10 krotne obniżenie potencjału płodności po drugiej stronie nie jest w stanie całkowicie zredukować płodności pary. Z drugiej strony jak pokazuje linia zielona, nawet zmniejszenie sumarycznego potencjału pary do 1% całkowitego możliwego potencjału, nie wyklucza całkowicie ciąży. Okazuje się, że co 6 para o tak niskich parametrach zachodziła w ciążę po 2 letnim okresie starania.

Należy pamiętać, że wyprowadzony przez nas model zachowuje wierność przy założeniu, że współczynniki potencjałów płodności są stałe w opisywanym okresie, czyli nie ulegają poprawie ani pogorszeniu. W przeciwnym wypadku dla każdego cyklu należało by podstawić aktualne zmienne wartości f i m . Wprowadzony tu wzór może być pomocny w modelowaniu zjawiska płodności i niepłodności oraz rozważań teoretycznych, lecz z powodu braku obiektywnego określenia wprowadzonych zmiennych dla poszczególnych par, jego zastosowanie w praktyce pozostaje ograniczone.

Szacuje się, że wśród par niepłodnych istotny czynnik niepłodności kobiecej występuje u 65%, istotny czynnik po stronie męskiej ma miejsce u 50%, a istotne czynniki po obydwu stronach pary występują w przybliżeniu u co czwartej pary. Z niepłodnością idiopatyczną, czyli sytuacją, gdy rutynowa diagnostyka nie wskazuje przyczyny niepłodności, mamy do czynienia u 10% par. Dokładniejsza diagnostyka daje możliwość zredukowania tej grupy do ok. 1%. Niezależnie od tego czy przyczyny leżą po stronie męskiej, czy też kobiecej, pod kątem efektywności leczenia najlepszą strategią jest równoczesna optymalizacja potencjału płodności po obydwu stronach (Comhaire i in., 2013).

2. Możliwości oceny płodności

Prostym i dostępnym badaniem, które ocenia płodność mężczyzny, jest badanie nasienia wykonane zgodnie ze standardem WHO (WHO, 2010). Uznaje się, że prawidłowe nasienie ma koncentrację plemników powyżej 15ml/ml, całkowitą liczbę plemników w ejakulacie powyżej 39 milionów, ruchliwość powyżej 40% oraz prawidłową budowę plemników powyżej 4%. Należy pamiętać, że ocena płodności za pomocą oceny nasienia jest jedynie orientacyjna. Metody analizy morfologii

plemników zmieniały się na przestrzeni lat a wyników uzyskanych przy użyciu różnych metod nie można pomiędzy sobą porównywać. Interpretując wynik badania nasienia, trzeba mieć na względzie, że zarówno wielu pacjentów z „prawidłowymi” parametrami nasienia będzie niepłodnych, jak również ok 5% mężczyzn, których nasienie nie spełnia kryteriów będzie miało potomstwo. Ostatnia informacja wynika wprost z metody tworzenia wartości referencyjnych (WHO, 2010).

Dla celów statystycznych można przedstawiać płodność jako „szansę na ciążę” w cyklu lub w ciągu roku starań. Ze względu na to, że nie każda ciąża kończy się porodem wydaje się, że użyteczniejszym parametrem jest „szansa na urodzenie”. Innym sposobem reprezentacji zjawiska płodności jest średni „czas do zajścia w ciążę”.

W przypadku porównywania efektywności interwencji terapeutycznej w grupie badawczej w stosunku do grupy kontrolnej można zastosować wielkość NNT (number needed to treat), czyli liczbę pacjentów w grupie badanej, których trzeba leczyć, aby uzyskać jedną dodatkową ciążę w stosunku do grupy kontrolnej. W takiej sytuacji można posłużyć się jeszcze parametrem „ilorazu szans” (OR), który stanowi iloraz szans na ciążę lub poród w grupie badanej wobec grupy kontrolnej (Comhaire i in., 2013).

Powyższe wartości mają niewielkie przełożenie na sytuację pojedynczej pary, gdyż często brakuje narzędzi pozwalających na ocenę w indywidualnej sytuacji klinicznej. Są natomiast użyteczne w badaniach nad konkretnymi interwencjami terapeutycznymi w zrandomizowanych grupach pacjentów i formułowaniu algorytmów leczniczych. Dzięki przeprowadzeniu badań i wyznaczeniu dla danej metody wartości NNT oraz OR najlepiej wraz z przedziałami ufności, można statystycznie ocenić zasadność poszczególnych interwencji terapeutycznych. Wraz z analizą kosztów procedur i ewentualnych powikłań pozwala to na opracowanie optymalnej strategii terapeutycznej.

3. Przyczyny męskiej niepłodności

Ze względu na znaczny bezpośredni i pośredni wpływ czynników środowiskowych oraz brak standardowego zakresu diagnostyki, szacunki dotyczące przyczyn męskiej niepłodności różnią się pomiędzy ośrodkami. Brakuje wiarygodnych badań dotyczących populacji niepłodnych mężczyzn w Polsce. W tabeli 1 zaprezentowano wyniki badań pochodzące z ośrodka greckiego (Adamopoulos i in., 2006).

Tab. 1. Przyczyny męskiej niepłodności wg Adamopulosa i współpracowników

Procentowy podział przyczyn męskiej niepłodności	
Idiopatyczny zespół OAT (oligoasthenoteratozoospermia)	40.6%
Żyłaki powrózka nasiennego	18.7%
Dysfunkcja najądrza	12.8%
Wpływ środowiska i stylu życia	9%
Zakażenia	5.3%
Uszkodzenie jąder	4.8%
Zaburzenia wrodzone	3.4%
Choroby układowe	2.4%
Zaburzenia hormonalne	1.6%
Zaburzenia wytrysku	1.5%

Pomimo tego, że zaprezentowane wyniki pochodzą z renomowanego ośrodka o długoletniej działalności leczniczej i naukowej na niwie andrologii, zaskakującym jest fakt, że u ponad 2/5 pacjentów nie udało się ustalić przyczyny niepłodności i zostali włączeni do grupy niepłodności idiopatycznej. Kolejnymi pod względem częstości przyczynami rozpoznanymi przez badaczy są żyłaki powrózka nasiennego, dysfunkcja najądrza, zakażenia i uszkodzenie jąder oraz inne rzadsze przyczyny.

Z badań prowadzonych na populacji polskiej wiadomo, że udział zakażeń układu moczowo-płciowego jest zdecydowanie wyższy. Ustalono, że u około połowy młodych mężczyzn w Polsce występuje bakteriospermia lub leukocytospermia. Pomimo często prawidłowej ilości plemników, ich ruchliwości oraz mikroskopowej morfologii udowodniono, że plemniki od tych mężczyzn mają upośledzoną zdolność zapładniania (Frączek i in., 2016). Udział poszczególnych przyczyn jest w Polsce inny, co sprawia, że diagnostyka i terapia powinna być również zindywidualizowane.

4. Zastosowanie zapłodnienia pozaustrojowego w męskiej niepłodności

Trudności terapeutyczne w męskiej niepłodności wynikają z tego, że istnieje tak duża frakcja mężczyzn o nieustalonej przyczynie zaburzeń a wiele z przyczyn nie daje się łatwo wyleczyć. Nawet poprawa parametrów nasienia w wyniku terapii nie

gwarantuje natychmiastowego rozwiązania problemu czyli zajścia w ciążę a następnie urodzenia dziecka. Powodem może być obecność większej ilości czynników niepłodności również po stronie kobiecej a naturalna prokreacja ze swojej natury wymaga czasu. Powyższe przyczyny sprawiają, że na całym świecie w wielu przypadkach męskiej niepłodności popularnością cieszą się metody wspomaganego rozrodu. Inseminacja wewnątrzmaciczna jest metodą o udowodnionym braku skuteczności co potwierdzono w wielu dużych metaanalizach. Obecnie część towarzystw naukowych nie uważa jej za metodę leczenia niepłodności męskiej i do wiadomości pacjentów podaje się, że nie powinna być stosowana w leczeniu niepłodności (NICE CG156 2017).

Metodą, która została stworzona początkowo jako rozwiązanie męskiej niepłodności jest metoda zapłodnienia pozaustrojowego w wyniku docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI). Metoda pomimo braku obecności ruchliwych plemników lub ich niewielkiej liczby, pozwala dzięki mikromanipulacji wprowadzić materiał plemnika (Palermo i in., 1992) lub spermatydy wydłużonej do cytoplazmy komórki jajowej. Zapłodnienie uzyskane w ten sposób jest możliwe nawet w przypadku braku plemników w nasieniu i również w zespołach genetycznych m. in. w zespole Klinefeltera poprzez wykorzystanie materiału pobranego w trakcie biopsji jąder (Greco i in., 2013). Poprzez możliwość zapłodnienia wielu komórek jajowych i uzyskania wielu zarodków zwiększa się efektywność metody. Uzyskane blastocysty hoduje się w warunkach laboratoryjnych do 3 lub 5 doby i do transferu wybiera się jedynie najlepiej rozwinięte. Daje to szanse na selekcję i uzyskanie „rokujących” blastocyst nawet przy zastosowaniu uszkodzonych plemników o słabej jakości. Dodatkowe możliwości selekcji blastocyst o pożądanym cechach, jeśli rozwija się ich więcej, daje preimplantacyjna diagnostyka genetyczna (PGD). Do jamy macicy przenoszone są tylko zarodki, które korzystnie przeszły selekcję a reszta jest utylizowana lub mrożona (Capalbo, 2016).

Metoda zapłodnienia pozaustrojowego w klasycznej formie stosowana jest od ponad 30 lat a metoda ICSI od 1991 roku (Palermo i in., 1992), jednak należy pamiętać, że początkowo grupy pacjentów urodzonych dzięki metodzie ICSI były nieliczne i nie prowadzono dokładnego śledzenia ich dalszych losów, a metoda podlegała stopniowym modyfikacjom. Dopiero znacznie później w niektórych krajach wprowadzono rejestry urodzonych a liczba dzieci po ICSI zdecydowanie zwiększyła się. W Polsce jakkolwiek obowiązek raportowania wprowadziła dopiero Ustawa o Leczeniu Niepłodności z 2015 roku. Dyskusyjne jest czy gromadzone w ten sposób dane są rzetelne, kompletne i czy będą mogły być praktycznie wykorzystane.

Wiadomo, że warunki którym podlega wczesny zarodek podczas hodowli są

odmienne od warunków mających miejsce w jajowodzie. Zygota, morula a następnie blastocysta podlegają nie tylko innym stężeniom substancji chemicznych, cytokin i czynników wzrostu, ale również odmiennej temperaturze, ciśnieniu parcjalnemu tlenu oraz czynnikom mechanicznym. Wyzwała to zaburzenia epigenetyczne prowadzące do zmian w metabolizmie i różnicowaniu zarodka. W konsekwencji sprzyja to zwiększonej masie ciała i gromadzeniu tłuszczu, powstawaniu insulinooporności oraz wzrostowi ciśnienia tętniczego krwi (Lane i in., 2014). Co do konsekwencji dla zdrowia urodzonych dzieci istnieją rozbieżne analizy i opinie. Wśród wczesnych następstw zapłodnienia pozaustrojowego w literaturze wymienia się wcześniactwo, hipotrofię, wzrost ryzyka wad wymagających pilnego zoperowania (Bonduelle i in., 2002), prawie 2x wzrost śmiertelności okołoporodowej noworodków (Pandey i in., 2012) oraz odsetka porażenia mózgowego (Lidegaard, 2005). Publikacje podają, że u matki częściej występuje nadciśnienie ciążowe szczególnie po transferze mrożonych zarodków (Barsky i in., 2016). Do konsekwencji długotrwałych i związanych z nieprawidłowym piętnem epigenetycznym zalicza się wzrost odsetka zespołu Beckwith-Wiedemanna o 17,8 razy (Haliday i in., 2004), nielosowej inaktywacja chromosomu X o 100% razy (King i in., 2010), zespołu Angelmana o 100% razy (Sanchez-Albisua i in., 2007). Wykazano również odstępstwa od fizjologicznej metylacji DNA łożysk (Nelissen i in., 2013). W przeciwieństwie to względnie rzadko występujących w populacji ogólnej zespołów wymienionych powyżej, dużo większe znaczenie mogą mieć częstsze, długotrwałe konsekwencje sercowo-naczyniowe takie jak dysfunkcja naczyniowa i patologiczna przebudowa naczyń opisywana u dzieci po IVF (Scherrer i in., 2012, Valenzuela-Alcaraz i in., 2013) oraz zaburzenia metaboliczne (Chen i in., 2014). Powyższe zmiany widocznie były również u myszy poczętych na szkle i wiązały się ze skróconym przeżyciem tych zwierząt laboratoryjnych (Rexhaj i in., 2013). Są również opracowania, które wskazują na niewielki wzrost ryzyka lub też próbują połączyć wzrost ryzyka nie z metodą IVF, lecz z niepłodnością istniejącą u rodziców.

Z drugiej strony wskazania do stosowania zapłodnienia pozaustrojowego w ostatnich latach znacznie się rozszerzyły i do chwili obecnej urodziło się dzięki tej metodzie ponad 5 milionów dzieci. W związku z wyżej wskazanymi wynikami badań zagrożenie bezpieczeństwa wymaga szczególnej uwagi (Levi Setti i in., 2016). W wielu wskazaniach, w tym w niepłodności idiopatycznej metoda ta jest stosowana pomimo braku dowodów opartych na faktach (EBM) co do bezpieczeństwa i skuteczności w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. Istnieje, więc pilna potrzeba naukowego i systematycznego ustalenia powyższych zagadnień. Badania mogłyby też służyć do wyselekcjonowania grupy par, które w sposób efektywniejszy mogłyby uzyskać pomoc w oparciu o inne metody (Kamphuis i in., 2014). Konieczne

jest również stałe rozwijanie tych metod. W związku z zarysowanymi problemami związanymi ze stosowaniem metody zapłodnienia pozaustrojowego istotne są badania w kierunku ustalenia strategii optymalizacji naturalnej płodności. Strategie przyczynowego leczenia niepłodności mogą zredukować liczbę par poddawanych zapłodnieniu pozaustrojowemu. Ponadto udowodniono, że optymalizacja płodności, np. poprzez stosowanie antyoksydantów, poprawia również efektywność procedur wspomaganego rozrodu u par u których te zostaną zastosowane (Showell, 2014).

Nie bez znaczenia jest fakt, że istnieje grupa pacjentów którzy z przyczyn konfesyjnych, filozoficznych lub finansowych odmawiają stosowania zapłodnienia pozaustrojowego nawet, gdyby konsekwencją byłby brak potomstwa. Taka decyzja nie może być w żadnym wypadku podstawą do dyskryminacji, w tym dotyczącej korzystania ze środków publicznych na leczenie. Zgodnie z Art. 15 Kodeksu Etyki Lekarskiej obowiązkiem każdego lekarza jest również zapewnienie możliwie najlepszej opieki medycznej nawet w razie odmowy proponowanego leczenia.

Natomiast ze względów prawnych, aby wyrazić świadomą zgodę na przeprowadzenie zapłodnienia pozaustrojowego, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani, że istnieją wyniki badań naukowych wskazujących na możliwe ryzyko dla potomstwa. Badania te pochodzą z renomowanych ośrodków badawczych i publikowane są w uznanych czasopiśmie naukowych. Pomimo istnienia innych badań bagatelizujących to ryzyko, racjonalnym wydaje się zachować ostrożność do czasu całkowitego usunięcia kontrowersji.

5. Optymalizacja płodności a czynniki demograficzne i środowiskowe

Wśród najważniejszych czynników redukujących płodność męską należy wymienić czynniki bezpośrednio wynikające lub związane z cywilizacją przemysłową. Dość istotny jest wpływ kultury i cywilizacji na wybory prokreacyjne i czas planowania potomstwa, który w związku ze wzrostem scholaryzacji młodzieży i młodych dorosłych oraz konsumpcyjnymi oczekiwaniami od życia ulega ustawicznemu przesunięciu na późniejszy okres.

Środowisko cywilizacji przemysłowej jest również źródłem licznych ksenobiotyków, środków chemicznych obcych dla ludzkiego organizmu, ale wnikających do ciała i wywierających szereg efektów patologicznych. Jako teratogeny powodują wady wrodzone u płodów. Mając działanie substancji rozprzegających osie hormonalne, rozregulowują układ endokrynologiczny. Mogą również działać jako gameto- i embryotoksyny uszkadzając i niszcząc gamety oraz zarodki. W chwili obecnej szacuje się, że w środowisku człowieka występuje ponad 600 takich znanych substancji (Krause i in., 2008), a przemysł chemiczny wprowadza

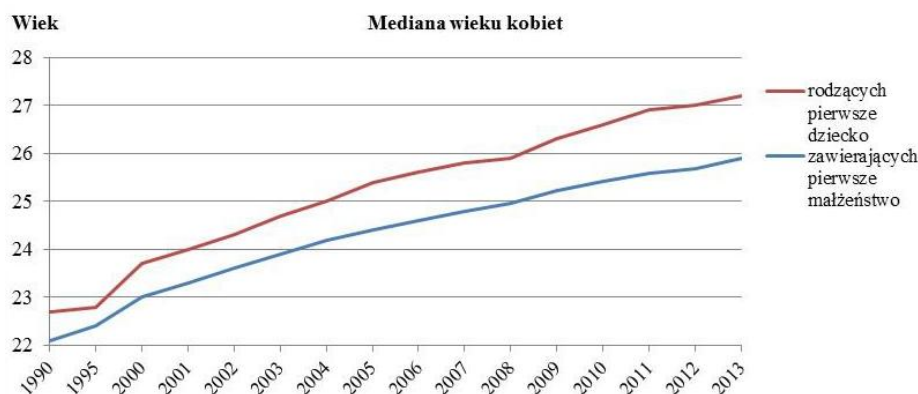
wciąż nowe tworzywa i środki chemiczne o potencjalnie toksycznych efektach dla płodności.

Wśród pozostałych czynników warto wymienić wpływ diety pod kątem kaloryczności i składu, który przekłada się na budowę i kompozycję ciała. Istotne są również czynniki fizyczne w tym wpływ podniesienia temperatury jąder i najądrzy oraz rzadszy we współczesnym środowisku wpływ promieniowania jonizującego na proces spermatogenezy.

6. Wybory prokreacyjne

Odsuwanie okresu prokreacji w krajach wysokorozwiniętych wiąże się ze spadkiem płodności par, wynikających z naturalnego spadku płodności z wiekiem. Wiadomo, że płodność kobiet zdecydowanie i gwałtownie spada po 35 roku życia oraz w tym okresie istotnie rośnie odsetek ciąż, które kończą się poronieniem (Heffner, 2004). W związku z tym, że pary często kojarzą się wśród osób w podobnym wieku, będzie ograniczało to również płodność mężczyzn. Niezależnie od tego ustalono, badając populacje poligamiczne, gdzie dochodziło do kojarzenia starszych mężczyzn z młodymi kobietami, że płodność męska również spada z wiekiem. W populacji Gambii, nie narażonej na wiele czynników cywilizacyjnych, płodność mężczyzn spada gwałtownie po 45 – 50 roku życia, czyli 10 - 15 lat po analogicznym przełomie u kobiet (Ratcliffe i in., 2000). Można z dużą dozą prawdopodobieństwa założyć, że mężczyźni poddani wpływom cywilizacji przemysłowej i wynikającej z niej chorób nasilających się z wiekiem, będą prezentować zdecydowanie większy spadek płodności, natomiast badania takie nie są możliwe do przeprowadzenia z powodów kulturowych i etycznych.

Dysponujemy natomiast dość pewnymi danymi dotyczącymi wieku zawierania małżeństwa w polskiej populacji i wieku urodzenia pierwszego dziecka (Stańczak i in., 2016). Niestety dokładne opracowania kończą się na roku 2013. Dane zaprezentowano na ryc. 2. Obydwa wskaźniki są w poruszonym powyżej kontekście kluczowe dla rozwoju demograficznego populacji i wpływu problemu niepłodności na życie społeczne państwa. Wiek zawierania pierwszego małżeństwa wynosi ok. 27 lat oraz ustawicznie rośnie i odtwarza trend, który obserwowany był w większości krajów europejskich. Warto zauważyć, że na ryc. 2 widać też inną ciekawą zależność. Wraz ze wzrostem wieku zawierania małżeństw rośnie ustawicznie odstęp pomiędzy ślubem a porodem pierwszego dziecka co częściowo wynika ze spadku płodności starzejącej się opisywanej tu populacji. Chociaż brak danych na temat kolejnych ciąż i porodów, można założyć, że problem będzie również narastał.



Ryc. 2. Mediana wieku kobiet zawierających pierwsze małżeństwa i rodzących pierwsze dziecko w Polsce na podstawie danych GUS (Stańczak i in., 2016)

Opisywane zjawisko częściowo wiąże się z dyskryminacją płacową młodych dorosłych na rynku pracy, którzy decydując się na posiadanie dzieci i tak ponoszą nakłady nieproporcjonalne w stosunku do innych grup wiekowych. Ogólnodostępne dane pokazują, że zarobki młodych dorosłych są najniższe w stosunku do starszych grup wiekowych. Zasadne więc wydaje się opracowanie polityki społecznej zapobiegającej tym negatywnym trendom. Możliwe jest to przez wprowadzenie świadczeń i ulg promujących rodzicielstwo oraz rygorystyczne przestrzeganie zasady niedyskryminacji, tak aby pracownicy wykonujący tą samą pracę uzyskiwali identyczne wynagrodzenie.

7. Substancje toksyczne

Toksyczne substancje przemysłowe obecne są w środowisku, wodach, powietrzu i ziemi. Dostarczane do organizmu w postaci żywności, mogą być źródłem zaburzeń zdrowia. Zanieczyszczenia metalami ciężkimi, obecnymi w rybach i owocach morza upośledzają produkcję plemników. Groźne dla prawidłowego rozwoju dziecka w łonie matki są tzw. endocrine disruptors ECD – tzw. ksenoestrogeny, które zakłócają równowagę hormonalną. Są to substancje chemiczne mające budowę podobną do hormonów płciowych. Pobudzają głównie receptory estrogenowe i receptor androgenowy. Obecne są w żywności, w tym mleku krowim i mięsie zwierząt hodowlanych. Mogą być wprowadzone do środowiska (zanieczyszczenia andropogenne) jako pestycydy, dioksyne, ftalany. Ze względu na niski stopień biodegradacji, kumulują się w łańcuchu pokarmowym, na końcu którego często występuje człowiek. Układ płciowy dorosłego mężczyzny może ulegać uszkodzeniu przez hormony zawarte w pokarmie takim jak mięso i produkowane przemysłowo owoce morza, gdyż w niektórych krajach prawo dopuszcza stosowanie hormonów do produkcji żywności.

Najbardziej znanym zanieczyszczeniem jest składnik plastiku – Bisfenol A – estrogeno-aktywny związek chemiczny stosowany w przemyśle tworzyw sztucznych. Kiedyś związek ten był powszechnie dodawany do opakowań dla żywności, w tym butelek dla niemowląt. Rocznie wciąż produkuje się go 2500 ton. Największe zagrożenie dla chłopców i ich funkcji rozrodczych występuje w okresie dojrzewania i w okresie płodowym, kiedy kształtowane są gonady męskie. Niewłaściwe odżywianie w czasie ciąży i laktacji, stosowane leki czy zanieczyszczenia chemiczne oddziałują toksycznie i mogą powodować daleko idące uszkodzenia i zaburzenia zdrowia dziecka (Rutkowska i in., 2015).

Działanie metali ciężkich na zdrowie dorosłych mężczyzn, szczególnie wpływ ołowiu, polega na: upośledzeniu syntezy testosteronu, zmniejszeniu masy jąder i pęcherzyków nasiennych, zmniejszeniu liczby plemników w wyniku obumierania komórek nabłonka plemnikotwórczego. Na ołów narażone są szczególnie osoby pracujące przy produkcji drukarskiej, wyrobie łożysk, akumulatorów, drutów, kabli, farb, emalii i lakierów (Gandhi i in., 2017).

Wysokie spożycie produktów sojowych obniża ilość nasienia, zwłaszcza u otyłych mężczyzn. Produkty sojowe, szczególnie spożywane w ciąży, mogą negatywnie wpływać na rozwój narządów zależnych od hormonów, gdyż wpływają na wzrost estrogenów u dziecka w życiu płodowym (Salas-Huetos i in., 2017). Przemysł spożywczy chętnie dodaje białko sojowe do wielu produktów, jako alternatywę białka zwierzęcego.

Obecnie w produktach kosmetycznych dostępnych na rynku występują dziesiątki chemicznych substancji przemysłowych, które imitują działanie hormonów kobiecych – estrogenów. Stosowane w ciąży wpływają negatywnie głównie na męskie płody. Ftalany obecne są w produktach używanych powszechnie przez kobiety, czyli w perfumach, kremach, lakierach do włosów itp. Warto w tym miejscu dodać, że I trymestr ciąży jest istotny dla prawidłowego uformowania jąder u chłopców w życiu płodowym. Stosowanie ww substancji przez przyszłe matki mogą powodować zaburzenia ze spektrum zespołu dysgenezji jąder, czyli między innymi nowotwory jąder u ich synów i zaburzenia zstąpienia jąder u niemowląt (Skakkebaek i in., 2001). W populacji duńskiej na przestrzeni XX wieku zaobserwowano dramatyczny, ponad czterokrotny wzrost odsetka chłopców z niezstąpionymi jądrami i dziś problem dotyczy ponad 8% chłopców (Skakkebaek i in., 2016). Zaburzenia hormonalne mogą nieodwracalnie upośledzić funkcjonowanie męskich narządów płciowych. W życiu dorosłym będzie się to wiązało z obniżeniem parametrów nasienia oraz ze spadkiem poziomów testosteronu w kolejnych pokoleniach. Niestety są to trendy obserwowane stale w populacji europejskiej (Skakkebaek i in., 2016) i w związku z tym można mówić już o poważnym kryzysie

męskości.

Zdrowie mężczyzn, a dokładnie jakość męskiego nasienia, jest jednym z najbardziej czułych wskaźników szkodliwych oddziaływań środowiskowych na zdrowie współczesnego człowieka. Jednym z czułych i wymiernych wykładników negatywnego wpływu na męską część społeczeństwa jest współczynnik maskulinizacji noworodków, czyli odsetek urodzonych chłopców. „Niedobór” chłopców najprawdopodobniej wynika z uszkodzeń i następnie poronień męskich zarodków, które mogą wiązać się z niekorzystnym środowiskiem. Wiadomo, że odsetek ten stopniowo spada w krajach uprzemysłowionych, co jest wyraźnie widoczne w skali populacji narodowej i może być najlepszym dowodem na negatywny feminizujący wpływ środowiska (Skakkebaek i in., 2016). Jednym z łatwo wyznaczalnych parametrów zanieczyszczenia środowiska, które dotyczy całej populacji na danym terenie jest stężenie cząstek zawieszonych w powietrzu PM 2.5 i PM 10. Areozole zawieszane są uznawane za najbardziej szkodliwe z różnych zanieczyszczeń powietrza nie tylko dlatego, że nie są eliminowane przez standardowe filtry, przenikają do pęcherzyków płucnych i następnie swobodnie do krwiobiegu. Szkodliwość dla zdrowia wynika z faktu, że nie są to obojętne chemicznie pyły, lecz na swojej powierzchni zawierają reaktywne chemicznie związki organiczne i nieorganiczne. Cząstki te będące produktami niepełnego spalania węglowodorów zawierają ksenoestrogeny, dioksyny, ftalany oraz metale ciężkie. Wedle raportu z 2016 Światowej Organizacji Zdrowia na temat areozoli zawieszonych, 33 z 50 najbardziej zanieczyszczonych miast Unii Europejskiej leży w Polsce (WHO, 2016). Ustalono, że w okresach w których rośnie stężenie cząstek zawieszonych w powietrzu jednocześnie spadają parametry nasienia u dorosłych (Santi i in., 2018). Jednocześnie spada współczynnik maskulinizacji noworodków (Radwan i in., 2018).

8. Palenie tytoniu

Istotnym źródłem zanieczyszczenia powietrza, któremu można relatywnie łatwo zapobiegać, jest rekreacyjne lub nałogowe palenie tytoniu. Uznaje się, że palenie tytoniu może wielotorowo wpływać na zdrowie prokreacyjne mężczyzn. Negatywny wpływ dotyczy uszkodzenia naczyń krwionośnych a w konsekwencji impotencji. U palaczy koncentracja plemników jest średnio o 10mln/ml niższa, poza tym pogorszeniu ulega ruchliwość i morfologia (Sharma i in., 2016). Obserwuje się niższą wrażliwość tkanek na testosteron. Palenie papierosów u matek w czasie ciąży obniża o 20-48% przyszłą liczebność plemników i zmniejsza objętość jąder u ich synów. Zawarty w dymie papierosowym benzo-alfa-piren (BAP) wywołuje atrofię

kanalików nasiennych, a wolne rodniki powodują aneuploidię plemników oraz punktowe uszkodzenia materiału genetycznego (Ramlau-Hansen i in., 2007).

9. Otyłość i nadwaga

Nadwaga i otyłość ze względu na rosnące rozpowszechnienie wśród młodych dorosłych stają się coraz istotniejszym czynnikiem szkodzącym płodności. W większości przypadków zaburzenia mają podłoże środowiskowe związane z trybem życia i dietą. Przerost adipocytów i wydzielane przez nie substancje przekąźnikowe mogą prowadzić do szeregu konsekwencji. Dochodzi do wzrostu odsetka impotencji, upośledzenia mechanizmów chłodzących jądra oraz bezdechu nocnego, który zaburza dynamikę snu i znosi nocny wyrzut testosteronu. Dochodzi do zmniejszenia koncentracji, ruchliwości i fragmentacji DNA plemników oraz spadku objętości nasienia. Wśród najpoważniejszych hormonalnych konsekwencji otyłości wymienia się: spadek stężenia testosteronu przy jednoczesnym wzroście stężenia estradiolu, insuliny i leptyny. Szacuje się, że nadwaga zwiększa ryzyko niepłodności męskiej o 30% a otyłość prowadzi nawet do podwojenia tego ryzyka (Sermondade i in., 2013).

Jeśli chodzi o choroby przewlekłe związane z otyłością, to cukrzyca zwiększa stres oksydacyjny co prowadzi do uszkodzenia DNA. Możliwe jest również, że współwystępujące zaburzenia flory jelitowej oraz szczelności bariery jelitowej mogą prowadzić do stresu metabolicznego, a w konsekwencji do hipogonadyzmu czynnościowego o cechach regresji ontogenicznej (Tremellen, 2016).

Sposobem optymalizacji płodności z wyboru w tym przypadku są dieta połączona z wysiłkiem fizycznym i jeśli to konieczne, psychologiczna terapia behawioralna lub coaching. Możliwe są również interwencje farmakologiczne, w tym hormonalna stymulacja spermatogenezy. Natomiast udowodniono, że chirurgiczne leczenie otyłości nie poprawia płodności mężczyzn, gdyż może prowadzić do poważnych niedoborów witaminowych (Yao i in., 2016).

10. Wzrost temperatury jąder

Wśród czynników warunkujących prawidłową spermatogenezę niższa temperatura jąder w stosunku do temperatury wnętrza ciała. Fizjologicznie obniżenie temperatury jest zapewnione poprzez położenie worka mosznowego poza obręb jamy brzusznej i stałą precypitację potu z pomarszczonej powierzchni moszny. Natomiast wzrost temperatury jąder poprzez niezstąpienie jąder, wsteczny przepływ krwi (w wypadku żylaków żyły jądrowej) oraz czynniki środowiskowe

i zawodowe powoduje pogorszenie parametrów nasienia i spadek płodności męskiej. Wykazano, że niezależnie od obecności żyłaków powrózka nasiennego mężczyźni niepłodni mają wyższą o ok 0,5°C przeciętną temperaturę jąder niż płodni. Do czynników zwiększających temperaturę należy również narażenie zawodowe. Okoliczności pracy – długotrwały stres zawodowy, przebywanie w zamkniętych pomieszczeniach, wielogodzinna pozycja siedząca, długotrwałe kierowanie samochodem, narażenie na promieniowanie ciepłe – sprawiają, że potencjał płodności męczyzny może być stopniowo obniżany. W takiej sytuacji niepłodność męską można by traktować jako chorobę zawodową. Wiadomo, że podniesienie temperatury jąder o 1°C powoduje spadek koncentracji plemników o przeciętnie 40%. Sezonowa zmiana temperatury otoczenia okazuje się wpływać na koncentrację plemników w badaniach populacyjnych w cyklu rocznym. Efekt na płodność przy znacznym podgrzaniu jest tak istotny, że w niektórych kulturach podnoszenie temperatury jąder bywa też stosowane jako element postępowania anty-koncepcyjnego. Okazuje się, że żyłaki powrózka zwiększają temperaturę jąder o średnio 1.1°C, a kierowanie samochodem przez 2 godziny o ok 2.0°C. Ponadto praca siedząca, pozycja podczas snu oraz depozyt tkanki u otyłych podnoszą temperaturę jąder (Nikolopoulos i in., 2013).

Z drugiej strony okresowe, sztuczne obniżanie temperatury jąder (np. w trakcie spoczynku nocnego) poprawia parametry nasienia w sposób istotny. Stosowanie luźnej bielizny i nieekspozowanie jąder na źródła ciepła jest rutynowo zalecanym postępowaniem wspomagającym męską płodność.

Pomimo przekonania, że zapewnienie odpowiedniej temperatury jąder jest bardzo ważnym czynnikiem, brakuje danych dotyczących długoterminowego wpływu optymalizacji temperatury na prawidłowe funkcjonowanie męskiego układu płciowego: parametry nasienia, płodność męską oraz funkcjonowanie jąder jako gruczołu wydzielania dokrewnego. Dotychczas najistotniejszym problemem był brak urządzeń możliwych do takiego wykorzystania.

U występujących w przyrodzie zwierząt nie opisano zjawiska przegrzewania jąder, które wiąże się z wpływami cywilizacyjnymi. To zjawisko wydaje się unikalne dla człowieka. Wiadomo natomiast, że eksperymentalne zwiększenie temperatury upośledza spermatogenezę u ssaków. W modelu mysim i szczurzym już krótkotrwały wzrost temperatury jąder prowadzi do znacznego upośledzenia spermatogenezy w jądrze i dojrzewania plemników w najądrzu, utraty komórek macierzystych spermatogenezy, hipoksji, stresu oksydacyjnego oraz apoptozy (Li i in., 2014, Valles i in., 2014, Paul i in., 2009).

Zbliżone do opisywanych warunki i zaburzenia spermatogenezy występują u osobników świń ze sporadycznym wnetrostwem (ok 2%). U tych zwierząt jądra

brzusze poddawane są temperaturze wnętrza ciała i spermatogeneza pozostaje zahamowana. Wykazano, że wszczęcie doświadczonego układu, który poprzez przepływ chłodzącej cieczy w przewodach przebiegających wokół jądra brzuszego pozwala na indukcję spermatogenezy i produkcję plemników (Frankenhuis i in., 1979).

Natomiast zmiana nawyków i sposobu ubierania tak, aby nie przegrzewać jąder poprawia parametry nasienia (Jung i in., 2007).

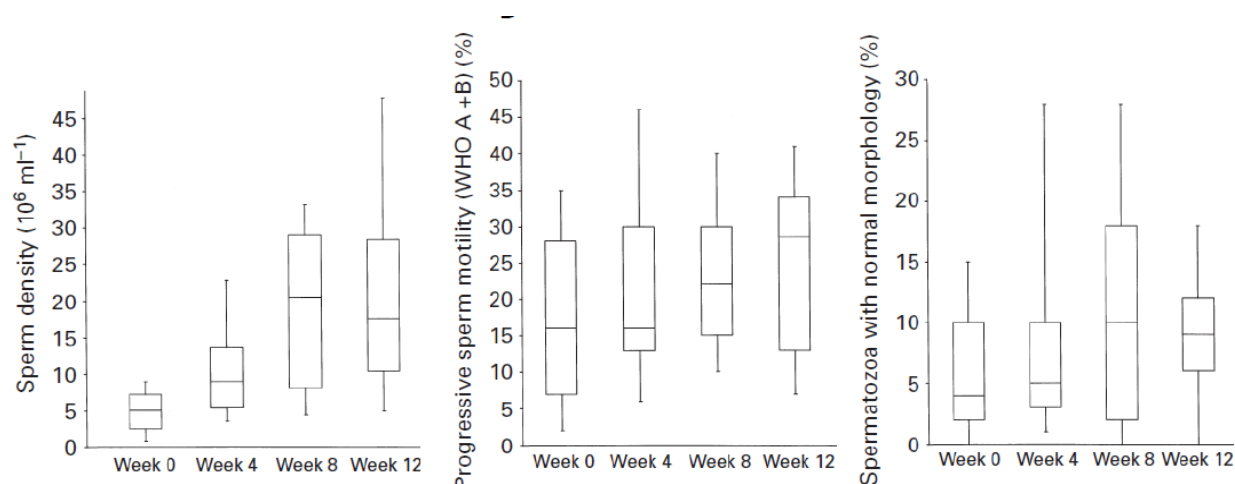
Wiadomo, że wnetrostwo (jądro narażone na temperaturę jamy brzusznej) wiąże się ze znacznym pogorszeniem parametrów nasienia a orchodopeksja (sprowadzenie jądra) poprawia warunki spermatogenezy. U mężczyzn z żylakami powrózka proponowano nocne chłodzenie jąder przy użyciu opatrunków lodowych (Robinson i in., 1968; Mulcahy, 1984) i zimnych kąpielii (Davidson, 1954).

Następnie skonstruowano przenośne urządzenie oparte o układ nawilżający jądra i zjawisko parowania cieczy z powierzchni jąder, ale ze względu na dyskomfort wielu pacjentów rezygnowało przed ukończeniem badania (Zorgniotti, 1986). Próby te jednak nie przyniosły widocznego przełomu w leczeniu niepłodności.

Dotychczas najbardziej zaawansowane wyniki badań nad odwracaniem skutków przegrzewania jąder opublikował Andreas Jung z Kliniki Dermatologii i Andrologii Uniwersytetu w Gissen w latach 2001 (Jung i in., 2001) i 2005 (Jung i in., 2005). W trakcie swoich badań dr A. Jung stosował specjalnie skonstruowane do tego celu urządzenie, które przy pomocy strumienia chłodnego powietrza obniżało temperaturę jąder w trakcie spoczynku nocnego.

Ograniczeniem urządzenia stosowanego w wyżej opisanych badaniach było to, że ze względu na rozmiary i metodę działania chłodzenie mogło być stosowane wyłącznie w trakcie spoczynku nocnego. Ze względu na bierny mechanizm schłodzenia, uzyskiwane temperatury były niewiele niższe niż temperatury początkowe. Osiągnięto spadek temperatury o około 0,8°C do ok. 34-35°C.

Uzyskano znamienne poprawę koncentracji, ruchliwości i odsetka prawidłowej budowy plemników. Na niewielkiej grupie pacjentów niepłodnych udało się uzyskać do 30% ciąż w trakcie badania lub bezpośrednio po jego zakończeniu, choć badanie poprawy płodności nie było celem prowadzonych badań (punktem końcowym). Wyniki poprawy seminogramu przedstawiono na ryc 3.



Ryc 3. Poprawa parametrów nasienia uzyskana przy chłodzeniu jąder (na podstawie Jung i in., 2001)

Obecnie w Polsce trwają prace nad innowacyjnym półprzewodnikowym urządzeniem, którego zastosowanie może rozwiązać problemy napotykanego dotychczas. Urządzenie CoolMen pozwala na pominięcie tych ograniczeń poprzez zastosowanie ogniw Peltier'a, transmitujących energię cieplną z powierzchni moszny. Rozwój i ochrona patentowa jest możliwy dzięki finansowaniu NCBiR. Ze względu na przenośną formę, urządzenie może być stosowane praktycznie przez całą dobę (z pominięciem toalety porannej/wieczornej). Precyzyjna regulacja temperatury w czasie rzeczywistym oraz aktywny mechanizm chłodzenia pozwala na uzyskanie zadanej temperatury. Przewiduje się, że efekt terapeutyczny będzie wyższy niż uzyskany poprzednio. Wizualizację prototypu urządzenia przedstawiono na ryc. 4.



Ryc. 4. Wizualizacja prototypu urządzenia CoolMen. Materiały firmy CoolTec

11. Suplementacja dietetyczna

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego postępowaniem lekarskim powinno się objąć mężczyzn we wszystkich parach z niepłodnością, niezależnie od tego czy ustalono podłoże niepłodności po stronie żeńskiej (Jungwirth i in., 2017). Taka strategia pozwala istotnie skrócić czas oczekiwania na ciążę i utrzymać wysoką efektywność farmakoekonomiczną. Prowadzi to do poprawy efektów leczenia zachowawczego, a tym samym redukuje odsetek par, które będą zmuszone zastosować bardziej zaawansowane i kosztowniejsze techniki wspomaganego rozrodu (ART) (Comhaire i in., 2013). Ponadto ustalono w dużych systematycznych metaanalizach, że optymalizacja płodności przy pomocy antyoksydantów poprawia również efektywność procedur wspomaganego rozrodu (Showell i in., 2014). Jedną z prostych i dostępnych metod poprawiających parametry męskiego nasienia i męską płodność jest suplementacja diety uwzględniająca minerały antyoksydanty i myo-inozytol. W zależności od sytuacji klinicznej pary, takie postępowanie może stanowić podstawę terapii, bądź być efektywnym elementem wspierającym leczenie innymi bardziej zaawansowanymi metodami. Warto pamiętać, że antyoksydanty mają hamujący wpływ na degradację DNA plemników, a klasyczny wynik badania nasienia nie obejmuje dojrzałości akrosomów ani stopnia fragmentacji DNA, który może mieć kluczowe znaczenie dla zapłodnienia i możliwości rozwoju zygoty (WHO, 2010).

Spermatogeneza, czyli produkcja plemników to złożony proces, który pozwala z diploidalnej komórki spermatogonium uzyskać haploidalne spermatydy, a następnie plemniki. Plemniki, aby stać się zdolne do zapłodnienia muszą ulec kolejnym etapom dojrzewania i uzdatniania. Spermatogeneza odbywa się za barierą krew-jądro, natomiast plemniki w jądrach, najądrzach, nasieniowodach oraz w nasieniu ulegają licznym wpływom organizmu. Na prawidłową funkcję plemników wpływają zarówno czynniki hormonalne jak i zapalne cytokiny oraz wolne rodniki produkowane w organizmie mężczyzny (Comhaire i in., 2013). Prawidłowe nasienie jest, więc bardzo czułym odzwierciedleniem i wskaźnikiem generalnego zdrowia mężczyzny. Ponadto udowodniono, że parametry analizy nasienia mogą być niezależnym predyktorem przyszłego stanu zdrowia mężczyzny i czasu przeżycia w męskiej populacji (Eisenberg i in., 2014). Nie jest więc zaskoczeniem, że wyleczenie chorób i poprawa dobrostanu zdrowia mężczyzny polepsza parametry leczenia i męską płodność.

Ważne jest zwrócenie uwagi na zapewnienie odpowiedniego składu suplementów stosowanych w celu usprawnienia spermatogenezy. Nie wszystkie składniki i nie we wszystkich dawkach będą miały pozytywny wpływ na męską

płodność. Okazuje się, że witamina C, która w niewielkich dawkach jest antyoksydantem, w dużych dawkach może mieć działanie prooksydacyjne. Duże dawki witaminy A zwiększają ilość powstających adduktów DNA. Natomiast duże dawki witaminy E mogą zaburzać komunikację przy pomocy połączeń typu nexus upośledzając spermatogenezę. Leczenie przy użyciu nieprawidłowych suplementów i nieprawidłowych ich dawek nie poprawia parametrów nasienia ani płodności męskiej. Udowodniono jednak, że zastosowanie odpowiednio dobranych antyoksydantów poprawia parametry nasienia i zmniejsza wpływ wolnych rodników na DNA plemników. Prowadzi to do poprawy wyników leczenia niezależnie do przyjętej strategii terapeutycznej. U mężczyzn u których przyczyną niepłodności są żylaki powrózka nasiennego dołączenie suplementacji antyoksydantami powoduje znaczną poprawę efektu terapeutycznego. Połączenie operacji powrózka i antyoksydantów zwiększa szanse na ciążę 9-krotnie w stosunku do grupy kontrolnej, co zaobserwowano w trakcie pierwszych trzech miesięcy leczenia. Natomiast dołączenie antyoksydantów u pacjentów leczonych techniką ICSI/IVF pozwoliło na poprawę efektywności etapu transferu zarodka z 23 do 35% (Comhaire i in., 2013).

Zbadano wpływ antyoksydantów na parametry nasienia. W idiopatycznej oligoasthenoteratozoospermii (OAT), czyli sytuacji w której obniżona jest jednocześnie liczba, ruchliwość i odsetek prawidłowej budowy plemników, efektywność leczenia suplementami podsumowano w systematycznej metaanalizie 32 kontrolowanych badań, które ukazały się po 2000r. Podsumowując dane oparte na różnych składnikach ustalono, że antyoksydanty poprawiają wszystkie 3 główne parametry badania nasienia, a najczęściej i najbardziej dochodzi do poprawy ruchliwości (Imamovic Kumalic i in., 2014).

Trochę inną kwestią jest wpływ leczenia na poprawę płodności, gdyż tu ostateczna efektywność zależy od wielu innych czynników, które nie zawsze mogą być kontrolowane. Metaanaliza opublikowana w bazie Cochrane przedstawia wyniki dotyczące użycia antyoksydantów w poprawie męskiej płodności z 48 randomizowanych badań klinicznych na łącznej grupie 4179 mężczyzn z zaburzeniami spermatogramu. Z pracy wynika, że antyoksydanty poprawiały odsetek żywych urodzeń czterokrotnie (OR 4.21, 95% CI od 2.08 do 8.51, $P < 0.0001$). W grupie bez antyoksydantów odsetek żywych urodzeń to 5%, w grupach z antyoksydantami wyniósł pomiędzy 10 do 31%. Słabszy, lecz nadal znamieny efekt był zauważalny również dla uzyskania ciąży (OR 3.43, 95% CI 1.92 do 6.11, $P < 0.0001$). W grupie kontrolnej do ciąży dochodziło w 6% par, natomiast po leczeniu antyoksydantami odsetek wynosił pomiędzy 11% a 28%. Oznacza to, że antyoksydanty poprawiają nie tylko płodność, ale nawet istotniej wpływały na wyniki położeń u pacjentów

z wywiadem niepłodności (Showell i in., 2014), osłabiając negatywny wpływ niepłodności na przebieg ciąży.

Tym spektakularnym wynikiem zarzuca się oparcie o niską jakość dowodów. Rzeczywiście opublikowane prace o antyoksydantach cechują się niską i pośrednią jakością dowodów. W sposób oczywisty wynika to z trudności metodologicznych związanych z badaniami nad parami starającymi się o dziecko oraz generalną złożonością problemu niepłodności małżeńskiej. Należy w tym przypadku przypomnieć klasyczną zasadę logiki, że „brak dowodów prawdziwości tezy nie może służyć za dowód jej fałszywości”, tym bardziej gdy dodatkowo wszelkie uzyskane wyniki i dowody jednoznacznie wspierają tezę. Wieloletnia praktyka lekarzy na całym świecie, dostępne obecnie wyniki badań i metaanalizy oraz liczne dowody wynikające z badań eksperymentalnych jednoznacznie pokazują, że stosowanie suplementacji antyoksydantami ma kluczowe znaczenie w powodzeniu optymalizacji męskiej płodności i wspieraniu płodności pary. Z drugiej strony nie udowodniono natomiast braku efektu antyoksydantów czy też ich negatywnego wpływu na płodność i dziecko, a zarzuty dotyczą jedynie metodologii badań (Comhaire i in., 2013).

Bada się które składniki suplementów są najważniejsze dla męskiej płodności. Wydaje się, że do najistotniejszych substancji należą: selen, arginina i karnityna. Selen to mikroelement odgrywający rolę antyoksydantu poprzez działanie selenoprotein, białek istotnych w wielu procesach fizjologicznych, w tym: w prokreacji, różnicowaniu komórek i tkanek oraz odpowiedzi immunologicznej. Arginina odgrywa rolę w dostarczaniu energii plemnikom i regulacji funkcji naczyń krwionośnych np.: w procesie wzwodu. Dodatek karnityny jest istotny dla prawidłowej pracy mitochondriów, które dostarczają energii plemnikom, a przez to umożliwiają ruch oraz zapłodnienie komórki jajowej (Yao i in., 2016).

Inozytol to organiczny związek z grupy cukroli. Będąc prekursorem fosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP) przekaźnika wewnątrzkomórkowego, ma doniosłe znaczenie w licznych procesach fizjologicznych i patologicznych w organizmie. Od kilku lat wiadomo o udziale inozytolu w rozwoju i dojrzewaniu oocytów, zapłodnieniu i wczesnym rozwoju zarodka. Inozytol jest obecnie stosowany u pacjentek jako alternatywna metoda indukcji owulacji lub wspomaganie leczenia niepłodności.

Badania wskazały, że inozytol jest istotny również dla męskiej płodności. Związek ten jest selektywnie transportowany do światła kanalików nasiennych i odgrywa kluczową rolę regulacji osmotyczności i składu płynu nasiennego oraz bierze udział w migracji plemników do najądrzy. Niedobór inozytolu u mężczyzn prowadzi do znacznego obniżenia parametrów nasienia. A podawanie inozytolu

zwiększa koncentrację plemników zarówno u mężczyzn z obniżoną, jak i prawidłową liczbą plemników (Gulino i in., 2016). Natomiast połączenie inozytolu i antyoksydantów poprawiało znamienne koncentrację, ruchliwość i odsetek plemników o prawidłowej morfologii (Galo i in., 2015).

Szczególne znaczenie inozytolu zostało opisane w zespole metabolicznym, którego pierwszą manifestacją u kobiet bywa zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS). Wiadomo, że u mężczyzn nadwaga i otyłość są istotnymi czynnikami redukującymi płodność. W zespole metabolicznym zaburzenia metabolizmu wpływają na działanie osi neuro-endokrynnych, co ostatecznie zaburza pracę jąder i pogarsza parametry nasienia.

Podawanie inozytolu u mężczyzn z zespołem metabolicznym ma działanie przyczynowe, gdyż korzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową. Po 3 miesięcznym stosowaniu pomimo braku różnicy w masie ciała zaobserwowano istotne obniżenie się insulinooporności tkankowej (spadek indeksu HOMA). Mężczyźni mieli wyższe poziomy LH i testosteronu, a niższe stężenie estradiolu. Doszło również do synchronicznego wzrostu wszystkich głównych parametrów nasienia. Zastosowanie inozytolu u mężczyzn z zespołem metabolicznym i/lub otyłością wydaje się być ciekawym leczeniem przyczynowym, polegającym na przywracaniu płodności i długofalowego zdrowia (Montanino Oliva i in., 2016).

Podsumowanie

Płodność rozumiana jako możliwość poczęcia i urodzenia dziecka jest zależna zawsze zarówno od zdolności prokreacyjnych kobiety jak mężczyzny. W populacji ludzkiej są osoby o zróżnicowanym potencjale płodności. Płodność zależy od wielu zmiennych i może być różna w kolejnych cyklach u danej pary. Niehigieniczny styl życia, stres, otyłość, nikotynizm, odkładanie rodzicielstwa, narażenie na coraz większą ilość substancji toksycznych znajdujących się zarówno w środowisku jak i w pożywieniu mają wpływ na zdrowie prokreacyjne. Wszystkie te czynniki przekładają się również na jakości nasienia męskiego.

Rosnąca ilość dowodów naukowych wskazuje na możliwości działań prowadzących do poprawy parametrów nasienia, a w konsekwencji do poprawy płodności. Skupiając się na zdrowiu mężczyzny znane są schorzenia które możemy poddać leczeniu zarówno chirurgicznemu tj. żyłaki powróżka nasiennego czy niezstąpienie jąder, przeciwiinfekcyjnemu – zakażenia prostaty i najądrzy, jak i suplementacyjnemu przy zaburzeniach hormonalnych czy niedoborze minerałów i witamin. Czynniki wynikające z warunków pracy czy sposobu życia i odżywiania są teoretycznie łatwe do zmiany, lecz niejednokrotnie trudne do realizacji przez

pacjentów. Aby ułatwić leczenie między innymi prowadzone są badania nad zastosowaniem urządzeń mających na celu przywrócenie właściwej temperatury jąder, co ma stworzyć odpowiednie warunki termiczne do powstawania prawidłowych komórek płciowych.

Współczesna medycyna rozrodu skupiona jest na szybkim efekcie leczenia. Skrótowe badanie męskiej niepłodności określa ją w 2/5 jako idiopatyczną. Jako preferowaną metodę w większości przypadków wskazuje się zapłodnienie na szkle. Dla wielu par nie jest to jednak rozwiązanie jedyne i w wielu przypadkach inne metody mogą być efektywne i farmakoekonomiczne. Wiele badań dowodzi, że dokładna diagnostyka opierająca się na szczegółowym wywiadzie jak i zindywidualizowanym doborze właściwych badań dodatkowych, identyfikuje obszary wymagające modyfikacji, a w konsekwencji wywołuje poprawę płodności. Takie postępowanie zmniejsza liczbę rozpoznań idiopatycznych i umożliwi leczenie przyczynowe. Ponadto udowodniono, że część metod terapeutycznych pozwala na poprawę męskiej płodności nawet, gdy przyczyna nie została ustalona. Konieczny jest dalszy postęp naukowy, który rozwinie znane już oraz wprowadzi nowe metody diagnostyczne i lecznicze, zwiększając szanse na sukces terapeutyczny.

Bibliografia:

- Adamopoulos D.A. i in. (2006), Incidence of dysspermia categories in a contemporary diagnostic setting, *Andrologie*, 16, 319–320.
- Barsky M., St Marie P., Rahil T., Markenson G.R., Sites C. K. (2016), Are perinatal outcomes affected by blastocyst vitrification and warming?, *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Nov, 603.e1-603.e5.
- Bonduelle M. i in. (2002), Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999), *Human Reproduction*, 17(3), 671-694.
- Capalbo A i in. (2016), Implementing PGD/PGD-A in IVF clinics: considerations for the best laboratory approach and management, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(10), 1279-1286.
- Chen M. i in. (2014), Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. *Diabetes*. Oct;63(10):3189-98.
- Comhaire F., Mahmoud A. (2013), An Update on Treatments and Interventions for Male Infertility, and the Role of Nutraceutical Food Supplementation. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 3, 1-16
- Davidson H. A. (1954), Treatment of male subfertility; testicular temperature and varicoceles, *Practitioner*, 173 (1038), 703-708.

- Eisenberg M. L. i in. (2014), Semen quality, infertility and mortality in the USA, *Human Reproduction*, 29(7), 1567-74.
- Frankenhuis M. T., Wensing C. J. (1979), Induction of spermatogenesis in the naturally cryptorchid pig, *Fertility and Sterility*, 31(4), 428-33.
- Frączek M. i in. (2016), The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males, *Journal of Reproductive Immunology*, 118, 18-27.
- Galo S i in. (2015), Effect of antioxidants and myo-inositol on spermogram, *Klin. Urol*; 11 (1).
- Gandhi J. i in. (2014), Impaired hypothalamic-pituitary-testicular axis activity, spermatogenesis, and sperm function promote infertility in males with lead poisoning, *Zygote*, 25(2), 103-110.
- Greco E. i in. (2013), Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome, *Human Reproduction*, 28(5), 1155-1160.
- Gulino F. A. i in. (2016), Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study, *Gynecology and Endocrinology*, 32(1), 65-68.
- Halliday J., Oke K., Breheny S., Algar E.J, Amor D. (2004), Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study, *The American Journal of Human Genetics*; 75(3), 526-528.
- Heffner L. J. (2004), Advanced maternal age - how old is too old?, *The New England Journal of Medicine*, 4; 351(19), 1927-1929.
- Hilgers T.W., Daly K.D., Prebil A.M., Hilgers S.K. (1992), Cumulative pregnancy rates in patients with apparently normal fertility and fertility-focused intercourse, *Journal of Reproductive Medicine*, 37(10), 864-866.
- Imamovic Kumalic S., Pinter B. (2014), Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia, *BioMed Research International*, 426951.
- Jung A., Eberl M., Schill W. B. 2001, Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenotera tozoospermia, *Reproduction*, 121(4), 595-603.
- Jung A., Schill W.B., Schuppe H.C. (2005), Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling in oligozoospermic men with a history of testicular maldescent, *International Journal of Andrology*, 28(2), 93-98.
- Jung A., Schuppe H. C. (2007), Influence of genital heat stress on semen quality in humans, *Andrologia*, 39(6), 203-215.
- Jungwirth A., i in. (2017), *European Association of Urology guidelines on Male Infertility*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591628>

- Kamel R. M. (2010) Management of the infertile couple: an evidence-based protocol, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8, 21–28.
- Kamphuis E.I., Bhattacharya S., van der Veen F., Mol B.W., Templeton A. (2014), Evidence Based IVF Group. Are we overusing IVF?, *British Medical Journal*, 28;348:g252.
- King J.L. i in. (2010), Skewed X inactivation and IVF-conceived infants, *Reproductive BioMedicine Online*, 20(5), 660-663.
- Krause W. (2008), *Drugs compromising male sexual health*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer.
- Lane M., Robker R.L., Robertson S.A. (2014), Parenting from before conception, *Science*, 15; 345(6198), 756-760.
- Levi Setti P.E. i in. (2016), Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(6), 711-117.
- Li Y., Cao Y., Wang F., Li C. (2014), Scrotal heat induced the Nrf2-driven antioxidant response during oxidative stress and apoptosis in the mouse testis, *Acta Histochemica*, 116(5), 883-890.
- Lidegaard O., Pinborg A., Andersen A.N. (2005), Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study, *Human Reproduction*, 20(4), 950-954.
- Montanino O.M. i in. (2016), Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome, *International Journal of Endocrinology*; 1674950.
- Mulcahy J.J. (1984), Scrotal hypothermia and the infertile man, *Journal of Urology*, 132(3), 469-470.
- Nelissen E.C. (2013), Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions, *Human Reproduction*, Apr;28(4):1117-26.
- NICE CG156 (2017), Fertility problems: assessment and fertility problems: assessment and treatment, *Clinical guideline*, Published: 20.02.2017, nice.org.uk/guidance/cg156
- Nikolopoulos I., Osman W., Haoula Z., Jayaprakasan K., Atiomo W. (2013), Scrotal cooling and its benefits to male fertility: a systematic review, *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 33(4), 338-342.
- Palermo G., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A. C. (1992), Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte, *Lancet*, 4; 340(8810), 17-18.
- Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwari A. (2012), Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a

- systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, Sep-Oct;18(5):485-503.
- Paul C., Teng S., Saunders P.T. (2009), A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death, *Biology of Reproduction*. 80(5), 913-919.
- Radwan M. i in. (2018), Air Pollution and Human Sperm Sex Ratio, *The American Journal of Men's Health*, 1:1557988317752608.
- Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Storgaard L., Toft G., Olsen J., Bonde J.P. (2007), Is pre natal exposure to tobacco smoking a cause of poor semen quality? A follow-up study, *The American Journal of Epidemiology*, 15;165(12), 1372-1379.
- Ratcliffe A.A., Hill A., Walraven G. (2000), Separate lives, different interests: male and female reproduction in the Gambia, *Bulletin World Health Organization*, 78(5), 570-579.
- Rexhaj E. i in. (2013), Mice generated by in vitro fertilization exhibit vascular dysfunction and shortened life span, *The Journal of Clinical Investigation*, 123(12), 5052-5060.
- Robinson D., Rock J., Menkin M.F. (1968), Control of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature, *JAMA*, 22;2 04(4), 290-297.
- Rutkowska A. i in. (2015), W. Polish Society of Endocrinology Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs), *Endokrynologia Polska*, 66(3), 276-281.
- Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. (2017), Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies, *Human Reproduction Update*, 1; 23(4), 371-389.
- Sanchez-Albisua I., Borell-Kost S., Mau-Holzmann U.A., Licht P., Krägeloh-Mann I. (2007), Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49(2), 129-34.
- Santi D. i in. (2018), Seasonal variation of semen parameters correlates with environmental temperature and air pollution: A big data analysis over 6 years, *Environmental Pollution*, 235, 806-813.
- Scherrer U. i in. (2012), Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies, *Circulation*, 17; 125(15), 1890-1896.
- Sermondade N. i in. (2013), BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 19(3), 221-231.

- Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C. (2016), Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen, *European Urology*, 70(4), 635-645.
- Showell M.G. i in. (2014), Antioxidants for male subfertility, *The Cochrane database of systematic reviews*, 12: CD007411.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M., Toppari J., Andersson A. M., Eisenberg M.L., Jensen T.K., Jørgensen N., Swan S.H., Sapra K.J., Ziebe S., Priskorn L., Juul A. (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiological Reviews*, 96(1), 55-97.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. (2001), Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects, *Human Reproduction*, 16(5), 972-978.
- Stańczak J., Stelmach K., Urbanowicz M. (2016), *Matżeństwa oraz dieta w Polsce*, Opracowanie GUS.
- Tremellen K. (2016), Gut Endotoxin Leading to a Decline IN Gonadal function (GELDING) a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men, *Basic and Clinical Andrology*, 22, 26-27.
- Valenzuela-Alcaraz B., Crispi F., Bijmens B., Cruz-Lemini M., Creus M., Sitges M., Bartrons J., Civico S., Balasch J., Gratacós E. (2013), Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally, *Circulation*, 128(13), 1442-1450.
- Vallés A. S., Aveldaño M. I., Furland N. E. (2014), Altered lipid homeostasis in Sertoli cells stressed by mild hyperthermia, *PLoS One*, 9(4):e91127.
- WHO (2016), Global Urban Ambient Air Pollution Database
http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/
- WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen (2010), Cambridge University Press: Cambridge.
- Yao D.F., Mills J.N. (2016), Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian Journal of Andrology*, 18(3), 410-418.
- Zorgniotti A.W., Cohen M.S., Sealton A.I. (1986), Chronic scrotal hypothermia: results in 90 infertile couples, *Journal of Urology*, 135(5), 944-947.