

**A férfiak reprodukzív egészségét befolyásoló
faktorok:
elhízás, herevisszér-tágulat és a nem hormonális
meddőségkezelés aktuális kérdései**

Doktori tézisek

Dr. Keszthelyi Márton

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kopa Zsolt, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Valent Sándor, PhD, med. habil., egyetemi docens

Dr. Varga Attila, PhD, med. habil., egyetemi docens

Komplex vizsga elnöke:

Dr. Romics Imre, az MTA doktora, egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:

Dr. Majoros Attila, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Kiss András, PhD, osztályvezető főorvos

Budapest
2020

1. BEVEZETÉS

A WHO meghatározása szerint meddő kapcsolatról beszélünk, ha egy éven túli, rendszeres, és védekezés nélküli szexuális együttlét ellenére sem jön létre a kívánt várandósság. A világ népességének folyamatos gyarapodása mellett a fejlett társadalmakban a meddő kapcsolatok aránya is emelkedik: Magyarországon a statisztikák szerint minden ötödik párkapcsolat ilyen. Ezek háttérben megegyező százalékban találunk női és férfi okokat. A férfimeddőség diagnosztikája az elmúlt években forradalmi fejlődésen ment át, az ismeretlen eredetű infertilitás aránya felére csökkent, bár még így is kb. 25-30%-ra tehető. Az idiopátiás infertilitás háttérben feltételezhetően több tényező állhat: például a környezetszennyezés által okozott endokrin károsodások, a reaktív oxigénszármazékok vagy genetikai- és epigenetikai rendellenességek.

Dolgozatom témaválasztását ezek a tények alapozták meg, a testparaméterek hatásának vizsgálatát a továbbra sem egyértelmű mértékben tisztázott, de igen gyakran észlelhető herevisszér-tágulatok kérdésével és a férfimeddőség nem hormonális kezelési lehetőségének naprakész tisztázásának igényével egészítettük ki.

1. Bár a nők esetében a megfelelő életmód reprodukzív fontossága régóta ismert, sajnos a férfiaknál ez kevésbé kutatott téma. A testparaméterek alakulásában a genetikai tényezők mellett a társult betegségek, gyógyszerek, hormonális behatások mind befolyásoló faktorként szerepelnek, ám a legjelentősebb tényező egyértelműen az életmód.

2. A herevisszér-tágulat minden andrológiai- és urológiai kongresszuson forrongó téma, a két diszciplína egyaránt foglalkozik a kérdéssel. A szakmai irányelvek az utóbbi években igen jelentősen változtak, a műtéti kezelést tekintve egyre inkább kikristályosodott a korrekt indikációs terület és a beavatkozások optimális technikája. Vizsgálatunk során magyarországi viszonylatban elsőként és nagy betegszámmal elemeztük a herevisszér-tágulatok fertilitásra gyakorolt hatását, és a korszerű indikációk mellett végzett legoptimálisabb műtéti technikák eredményességének összehasonlítását. Eredményeink segítségével lehetnek minden herevisszér-tágulat kezelésével foglalkozó szakember számára, egyrészt a műtéti indikáció kialakításában, másrészt a minél ideálisabb terápia megválasztásában.

3. A férfimeddőség nem hormonális gyógyszeres kezelése jelenleg nélkülözi az evidenciát. Mindössze a vénykötelezettség nélküli antioxidáns terápia lehetséges. Széles közeg által hozzáférhető, és ma Európa szerte nagy, néha talán túlzott mértékben kerül felhasználásra. Szakmai irányelvek, és evidencia

híján adagolásuk egyénre bízott, a terápia időtartamára sincs korrekt javaslat, és sajnos túladagolhatók, ami kockázatos lehet. Az értekezés harmadik fő pontja ennek a kérdésnek naprakész elemzése.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Értekezésem célja az életmódi tényezők terén az elhízás és a fertilitási paraméterek kapcsolatának felmérése. A túlsúly jelenlegi kategóriáit a WHO a BMI (Body Mass Index), azaz testtömeg-index alapján határozza meg: egy adott személy kilogrammban megadott testsúlya, elosztva a méterben kifejezett testhossz négyzetével. A másik kiemelten fontos tényező a centrális elhízás, melyet egyrészt a haskörfogát, másrészt a derék-csípő arány (a derék és a csípő területének hányadosa, Waist-to-Hip Ratio - WHR) jellemez. A WHR a BMI-vel szemben figyelembe veszi a testfelépítésben észlelhető különbségeket, bizonyítottan érzékenyebb mutatója a testparaméterek kóroki szerepének. Kutatásunk egyik célja, az elhízást jelző markerek és a klasszikus spermaméterek kapcsolatának bemutatása, a túlsúly fertilitást károsító hatásának demonstrálása volt. Célul tűztük ki a korrelációban rejlő különbség kimutatását is: összehasonlító statisztikai elemzést végeztünk a BMI és a WHR érzékenységének vonatkozásában.

2.2. A dolgozatban, hazai viszonylatban elsőként és nagy beteg létszámmal vizsgáltuk a herevisszér-tágulat súlyossága és a klasszikus spermaméterek közötti összefüggést. Kutatásunk másik célja az új indikációs kritériumoknak megfelelően végzett

műtéti technikák (mikrosebészeti- és laparoszkoós behatolás) eredményességének összehasonlítása.

2.3. A dolgozat harmadik részében összefoglaljuk a férfimeddség nem hormonális, gyógyszeres kezelési lehetőségének jelen helyzetét. Részletes, szisztematikus irodalomkutatásunk alapján célunk aktuális képet adni a manapság használt antioxidáns kezelésekről: ezek indikációjában, időtartamában, adagolásában és hatékonyságában keresvén evidenciát.

3. MÓDSZEREK

3.1. Spermaanalízis

A spermaanalíziseket mind az életmódi tényezők-, mind pedig a herevisszér-tágulatok vonatkozásában a WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen 5th edition (2010) kézikönyve alapján végeztük.

3.2 Életmódi tényezők: az elhízás szerepe a nemzőképességben

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának Andrológiai Centrumában 2011 és 2018 januárja között meddőségi kivizsgálásra jelentkezett, a későbbi részletes diagnosztikai eljárások során ismeretlen eredetű fertilitási zavarral kórismézett 1.188 férfi adatait analizáltuk. A testparaméterek a jelenlegi szabványoknak megfelelően a WHO 2010-es ajánlása szerint kerültek felmérésre. Statisztikai elemzésre az értékek standardizálása után SAS V9.4 szoftvert (SAS Institute Inc. Cary (NC)) használtunk.

3.3 Herevisszér-tágulat

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának Andrológiai Centrumában zajló klinikai vizsgálatban feldolgozásunk elkészültéig 206 beteg felelt meg a beválasztási kritériumoknak: legalább 1 éve meddő kapcsolat, tapintható varicokele (Dubin-

Alemar szerinti Grade II. és Grade III-as stádium). A részletes genitális status és a varicocele klasszifikáció mellett a testtömeg-index és a centrális obezitás is mérésre került, valamint részletes hormonvizsgálatot is végeztünk (TSH, FSH, LH, Prolaktin, teljes tesztoszteron, ösztradiol). Minden betegnél herezacskó ultrahang vizsgálat is történt, a reflux mértékét színes Doppler módszerrel ellenőriztük. Az így nyert adatokból készült epidemiológiai felmérést prezentáljuk. A jelenlegi szakmai irányelvekben előírt indikációs kritériumoknak megfelelt 45 beteg randomizálását követően a kezelésben az irodalmi adatok alapján arany standardnak számító szubinguinalis, mikrosebészeti technikával 23, valamint laparoszkópos módszerrel végzett 22 beavatkozás eredményességének statisztikai összehasonlítását is elvégeztük.

3.4 Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében

Adatgyűjtés során szisztematikus keresést végeztünk publikáltuk eredményeinket. Vizsgálatunkba meta-analíziseket, szisztematikus áttekintő közleményeket, randomizált, kontrollált vizsgálatokat, keresztmetszeti vizsgálatokat, összefoglaló közleményeket válogattunk be az elmúlt 15 év szakmai publikációiból. A kutatásunk során 125 publikáció felelt meg a beválogatás kritériumainak, 12805, különböző antioxidáns kezelésen átesett páciens adatait dolgozva fel. Ezek eredményeit

ismertettük részletesen. Elsődleges végpontként a spermaparaméterek-, a DNS fragmentációs index-, és a terhességi arányszám javulását, valamint az élveszületést határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Életmódi tényezők: az elhízás szerepe a nemzőképességben

Az adatok minőségellenőrzése után a vizsgálatban 1.169 beteg eredménye került feldolgozásra. Átlag életkoruk 38,1 év volt, az átlagos testmagasság és testsúly 180,6 cm, illetve 87,3 kg – ami átlagosan 26,8-as BMI értéket jelentett (túlsúlyos kategória). Az átlagos derékkerület 100,9 cm, a csípőkerület 94,8 cm volt - az átlagos derék/csípő arány 0,94 (túlsúlyos kategória). Az átlagos spermiumkoncentráció 48,7 M/ml, a spermiumszám 164,9 M volt. A progresszív motilitás átlagosan 21,2% (tehát egyértelműen asthenozoospermia), a normál morfológia pedig 4,8% volt.

A spermaparaméter-értékek fordított arányú változását láttuk a BMI és a WHR kategóriákkal, tehát egyértelmű negatív összefüggést igazoltunk. A létrehozott lineáris regressziós modellekben mind a BMI, mind a WHR szignifikáns korrelációt mutatott az életkorhoz igazított spermaparaméterekkel is. Minden spermaparaméternél összehasonlítottuk a BMI standardizált, becsült paramétereit a WHR értékeivel; a progresszív motilitás és a spermiumszám tekintetében a WHR értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak (erősebb negatív asszociációt jelezve) a BMI becsült értékénél, azonban ezt a tendenciát nem láttuk a spermiumkoncentráció vagy a normál morfológia tekintetében.

4.2 Herevisszér-tágulat

A preoperatív epidemiológiai jellemzők részletes feltérképezése után a dolgozat, ill. az abból készült tudományos közlemény megírásáig 45 páciensnél történt meg a műtéti beavatkozás. A preoperatív hormonszinteket elemezve megállapítottuk, hogy az FSH (mint a spermatogenezis általánosan használt markere) a súlyosabb esetekben (Gr.III.) volt magasabb: ezzel is mutatva a valóban nagyobb herekárosodás tényét (Gr.II.:7,03 IU/l, míg Gr.III.: 7,53 IU/l. $p=0,76$). Az általunk vizsgált betegpopulációban a teljes tesztoszteron (tT) szint tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két súlyossági csoport között. A preoperatív spermaanalízis során a spermiumkoncentrációk esetén érdemi különbség volt mérhető, mégpedig - meglepő módon - a Gr. III. betegeknel mutatva magasabb értéket (33,42 versus 30,94 M/ml.). A spermiumok motilitása tekintetében mindkét csoportban szignifikáns asthenozoospermiát, (Grade II: 14,4%, Grade III: 15,2%) a normál morfológia vonatkozásában pedig teratozoospermiát találtunk (Grade II: 3,7%, Grade III: 3,8%).

Bár általában a legjobb eredmények 6-7 hónappal az operáció után várhatók, a három havi értékek is jó iránymutatók a változást illetően. Eredményeinket a varicokele súlyossági fokával is összehasonlítottuk.

A két betegcsoport adatait tekintve a klasszikus spermamparaméterek közül a spermiumkoncentráció egyértelmű, tendenciózus javulását láttuk: a műtét előtti 27,19 millió/ml a beavatkozást követő kontroll során 34,35 millió/ml lett ($p=0,48$). A Grade II-es kategóriában a 25,79 millió/ml-es érték 33,56 millió/ml-es átlagra javult ($p=0,62$), a Grade III.-as csoportban 27,76 millió/ml-ről 37,51 millió/ml-re nőtt ($p=0,51$).

A progresszív motilitás műtét előtti 11,19%-os értéke 14,69%-ra javult ($p=0,25$). Súlyossági fok szerint a Grade II-es csoportban a változás 9,5%-ról 14,75%-ra ($p=0,24$), míg a Grade III-as kategóriában 12%-ról 12,54%-ra módosult ($p=0,89$).

A morfológia terén - a korábbi klinikai tapasztalatoknak megfelelően - nem láttunk jelentős javulást. A normál morfológia a műtét előtt átlagosan 2,8% volt, ami a műtét utáni három hónapos kontrollon romlott, átlagosan 2,39%-os értéket ért el ($p=0,52$). A Grade II-es kategóriába eső betegeknél ez az érték 2,84%-ról 2,8%-ra módosult ($p=0,97$), a súlyosabb, Grade III-as kategóriában a morfológia eltérés 2,39%-ról 2%-ra változott ($p=0,58$). Különösen érdekes ez az elemzés a műtéti technikák függvényében.

A műtéti technikák összevetésénél a mikrosebészeti és a laparaszkopos varicoelectomia hatásait hasonlítottuk össze. Itt is alapvetően a három klasszikus spermamparamétert tekintettük elsődleges végpontnak: elemeztük a változást a

spermiumkoncentráció, a progresszív motilitás és a normál morfológia függvényében.

A spermiumkoncentráció műtét előtti 40 millió/ml-es értéke a laparoszkópos műtét után 43 millió/ml-es értéket adott ($p=0,85$), ami 7,5%-os javulást jelent. Ezzel szemben látványosan jobb eredményt kaptunk a mikrosebészeti technikával: itt a beavatkozást követően 98,1%-os javulást láttunk, hiszen a kezdeti átlagosan 14,19 millió/ml -es érték 28,11 millió/ml-re nőtt. ($p=0,14$). Hasonló eredményt láttunk a progresszív motilitás vizsgálatakor is: a mikrosebészeti technika itt is látványosan jobb eredményeket hozott. A kezdeti 13,5%-os értéket laparoszkópos technikával 16,8%-os értékre sikerült javítani ($p=0,55$), míg a mikrosebészeti beavatkozásnál a javulás a 9%-os értékről 13,6%-ra nőtt ($p=0,22$). A javulás mértéke így a laparoszkópia után 24,3%, míg a mikrosebészeti beavatkozást követően 50,7% volt. A normál morfológia esetén is a mikrosebészeti technika adott jobb eredményt. Laparoszkópia után az átlag 3,62%-ról 2,89%-ra (20%-os romlás) csökkent ($p=0,56$), ezzel szemben a mikrosebészeti technikával operált pácienseknél a kezdetben mért 2,07%-os érték a műtétet követően enyhén bár, de javult: 2,12%-os értéket ért el ($p=0,94$).

4.3 Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében

A spermiumok megfelelő működéséhez az oxidatív és antioxidáns rendszerek ép eloszlására van szükség. Amennyiben az egyensúly felborul, oxidatív-, vagy reduktív stressz állapot lép fel, ami a spermiumok funkcionális zavaraihoz és csökkent nemzőképességhez vezet. Az empirikus antioxidáns kezelést széles körben alkalmazzák a szabadgyökök káros hatásának elkerülésére. A terápia hatását elemző vizsgálatok nagy része összefüggést mutat az antioxidáns kezelés és a klasszikus spermaparaméterek javulása között, egyes tanulmányok – alacsony evidenciával - a DNS fragmentációs index javulásáról, és a teherbeesés nagyobb esélyéről is beszámolnak, de a limitációk miatt ezeket a következtetéseket óvatosan kell kezelnünk.

Az antioxidánsok mellékhatás-profilja kedvező: a kisszámú riport szerint csak enyhe gyomor-bél tüneteket okozhatnak.

Megállapítottuk, hogy egyelőre nincs a gyakorlatban használható, egységes irányelv az adagolást és a kezelés időtartama tekintetében. Az újabb közlemények megegyeznek, hogy a meddő kapcsolatban élő férfiak, antioxidánsok széles választékát használják, változó és ellenőrizetlen adagokkal. Mivel az antioxidánsoknak nem csupán jótékony hatása lehet, a

túladagolás veszélyeket hordozhat magában: redukív stressz státusz alakulhat ki, amely szintén káros a termékenységre, az embrióra és számos egyéb betegséget okozhat. Kifejezetten fontos lenne a kezelés előtti tényleges egyéni redox státusz megítélése.

Az antioxidáns kezelést tehát körültekintéssel lehet elindítani, a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a terápia empirikus jellegű, a pozitív eredmény lehetőségét alacsony evidencia szint támasztja alá, az adagolás és a kezelés időtartama nem egyértelmű. Ismertetnünk kell az antioxidánsok túladagolásának veszélyeit is. A redox állapot értékelése segíthet elkerülni a túladagolást, a jövőbeni vizsgálatok feladata a leghatékonyabb kombinációk, a megfelelő adagolás, és az optimális kezelési időtartam meghatározása, hogy növekvő terhességi arányszám és élve születési ráta lehessen az eredmény.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1 Életmódi tényezők: az elhízás szerepe a nemzőképességben

Doktori értekezésemben ismertettük a testsúly fontosságát és befolyásoló szerepét a férfiak nemzőképességének szempontjából. Párhuzamot vontunk az elhízás és a klasszikus spermáparaméterek (spermiumkoncentráció, progresszív motilitás és normál morfológia) károsodása között. Kimutattuk, hogy mind a BMI, mind pedig a WHR mindhárom klasszikus spermáparaméterrel szignifikáns, negatív korrelációban áll.

Vizsgálatunk különleges értéke, hogy rámutatott a központi elhízás érdemi szerepére a spermiumok progresszív motilitásában. Fontos információ, hogy ugyanezt az összefüggést a koncentráció és a normál morfológia esetén nem találtuk.

5.2 Herevisszér-tágulat

Értekezésemben megállapítjuk, hogy vizsgálataink egyértelmű összefüggést mutattak a herevisszér-tágulat súlyossága és a spermatogenezis károsodása között: kifejezettebb varicokele esetén a spermiumtermelés legfőbb markere, a spermatogóniumok számával korreláló FSH érték jelezte a nagyobb károsodás mértékét. Ezzel egybevágóan a klasszikus minőségi spermáparaméterek, mint a motilitás és a normál morfológia ugyanezt a viszonyt ábrázolták.

Igazoltuk az új indikációs szempontok alkalmazásának helyességét: ezeket a gyakorlatban alkalmazva a posztoperatív eredmények, műtéti technikától függetlenül, érdemben javulnak.

A kezelési módszerek összehasonlításával bizonyítottuk a mikrosebészeti eljárás előnyét a laparoszkoós technikával szemben.

5.3 Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében

Az értekezésben rávilágítottunk az intakt spermatogenezis működéséhez szükséges oxidatív- redukzív egyensúly fontosságára. Ennek bármelyik irányba történő felbillenése esetén stressz állapot (oxidatív- vagy redukzív stressz) léphet fel.

Az irodalmi adatok felhasználásával, nemzetközileg is hitelt érdemlő módon és elsők között bizonyítottuk, hogy az antioxidáns szerek, megfelelő indikációval, valóban segíthetnek a spermparaméterek javításában és a kívánt terhesség elérésében, ám túladagolásuk redukzív stresszt okozhat, amely szintén jelentősen ronthatja a spermparamétereket és a spermium funkciót. Adásukat megelőzően javasoljuk a megfelelő redox státusz korrekt vizsgálatát.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1 Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Keszthelyi M**, Gyarmathy VA, Kaposi A, Kopa Z. The potential role of central obesity in male infertility: body mass index versus waist to hip ratio as they relate to selected semen parameters. BMC Public Health. 2020 Mar 12;20(1):307. doi: 10.1186/s12889-020-8413–6.
IF: 2,567
2. Kopa Z, **Keszthelyi M**, Sofikitis N. Administration of Antioxidants in the Infertile Male: When it may have a Beneficial Effect?. Curr Pharm Des. 2020 Mar 2. doi: 10.2174/1381612826666200303115552.
IF: 2,412
3. **Keszthelyi M.**, Gyarmathy VA, Kaposi A, Kopa Z. Obesity markers and sperm parameters/ Magyar Andrológia, XXIII. ÉVF., 3. szám: 65.- *idézhető absztrakt*
4. **Keszthelyi M.**, A herevisszértágulat új műtéti indikációi és a műtéti típusok eredményességének összehasonlítása ORVOSKÉPZÉS 92:2 p. 524 – *idézhető absztrakt*

5. **Keszthelyi M.**, Soós Z., Balló A., Kopa Zs A varicokelemütétek hatékonysága. Prospektív, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat epidemiológiai adatai. Magyar Andrológia, XXI. ÉVF., 2. szám: 54–58.

Összesített impaktfaktor: 4,979

6.2 Egyéb témában megjelent közlemények

1. A hypogonadotrop hypogonadismus andrológiai kezelése / Mosonyi P., **Keszthelyi M.**, Csíki Cs., Kopa Zs./ Magyar Andrológia, XXII. ÉVF., 3. szám: 69–72.
2. Soós Z., **Keszthelyi M.**, Szakács Z., Terray-Horváth A., Kopa Zs. Az alváshoz kötött fájdalmas merevedés (Sleep Related Painful Erection, SRPE) szindróma egy ritka kórok kapcsán / Magyar Urológia, XXVII. évf., 2. szám: 6567.

7. TÁMOGATÁS

Ezt a kutatást a Semmelweis Egyetem Doktori iskolája támogatta. A tanulmány a „Kiegészítő Kutatási Kiválósági Ösztöndíj” és az ahhoz kapcsolódó „Rendszeres PhD Fokozatszerzési Kiválósági Ösztöndíj” EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 számú támogatás keretén belül készült el.