



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

# WPŁYW HORMONÓW TARCZYCY NA GONADĘ MĘSKĄ

## THE INFLUENCE OF THYROID HORMONES ON THE MALE GONAD

Katarzyna Marchlewska, Renata Walczak-Jędrzejowska, Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji / corresponding author: Katarzyna Marchlewska, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, [katarzyna.marchlewska@umed.lodz.pl](mailto:katarzyna.marchlewska@umed.lodz.pl))

Otrzymano/received: 10.05.2018 r. • Zaakceptowano/accepted: 17.06.2018 r.

DOI: [10.26404/PAO\\_2353-8791.2018.02](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2018.02)

**Katarzyna Marchlewska** – dr hab. n. med., absolwentka Uniwersytetu Łódzkiego oraz Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, biolog, specjalność biochemia, diagnosta laboratoryjny. Nauczyciel akademicki w Zakładzie Endokrynologii Płodności Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Współwykonawca polskich i europejskich projektów badawczych. Pierwszy autor i współautor 41 publikacji naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, członek Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu oraz Komisji Andrologii Komitetu Biologii Rozrodu Polskiej Akademii Nauk. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z badaniami nad czynnością męskiego układu płciowego i jego zaburzeniami oraz diagnostyką andrologiczną.

**Katarzyna Marchlewska** – PhD, graduate of the University of Lodz and Medical University of Lublin as biologist, specializing in biochemistry, laboratory diagnostician. Academic teacher at the Division of Reproductive Endocrinology, Department of Andrology and Reproductive Endocrinology at the Medical University of Lodz. Researcher in Polish and European scientific projects. The first author and co-author of 41 scientific publications. Member of the Polish Society of Andrology, a member of the International Society of Andrology, Polish Society for Reproductive Medicine and Andrology Commission Committee of Reproductive Biology Sciences of Polish Academy of Sciences. Professional and scientific work is associated with the research on the male reproductive system function and its disorders, and andrology diagnostics.

### Streszczenie

Czynność endokrynną gruczołu tarczowego wpływa na potencjał płodności zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Hormony tarczycy biorą udział w wielu mechanizmach regulacyjnych, zarówno poprzez specyficzne receptory, jak i na drodze pozagenomowej. Przez lata nie prowadzono badań w tym obszarze, ponieważ pierwsze badania wykazały brak zależności pomiędzy czynnością tarczycy i jąder, a ponadto u dorosłych mężczyzn nie obserwuje się jawnych objawów klinicznych ze strony jądra zarówno przy hip-, jak i hipertyreozie. Przełomowe okazało się odkrycie licznych funkcjonalnie czynnych receptorów dla hormonów tarczycy w komórkach Sertolego u noworodków szczura. Ponadto w jądrach gryzoni od urodzenia aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej stwierdzono obecność dejodynaz jodotyroninowych, enzymów, które regulują ilość i aktywność hormonów tarczycy. Pojawiło się wiele prac eksperymentalnych, a także klinicznych, które wykazały, że hormony tarczycy odgrywają istotną rolę w dojrzewaniu i czynności jąder.

**Słowa kluczowe:** tarczyca, jądra, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, receptor dla hormonów tarczycy, niepłodność

## Abstract

Endocrine activity of the thyroid gland influences the fertility potential in both women and men. Thyroid hormones take part in many regulatory mechanisms, both through specific receptors and on the extra-genomic route. Over the years no studies have been carried out in this area, because the first studies showed no dependence between thyroid gland and testicular function, and in adult men there are no overt clinical symptoms of the testes both at hypo- and hyperthyroidism. A breakthrough was the discovery of numerous functionally active receptors for thyroid hormones in Sertoli cells in neonatal rats. In addition, in the rodent testes from birth to sexual maturity, the presence of iodothyronine deiodinases, enzymes that regulate the amount and activity of the thyroid hormones, has been found. Nowadays, there are many experimental and clinical studies showing that thyroid hormones play an important role in the maturation and function of the testes.

**Key words:** thyroid, testis, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid receptor, infertility

## Skróty / Abbreviations

ABP – białko wiążące androgeny (ang. *androgen binding protein*), AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), cAMP – (ang. *cyclic adenosine monophosphate*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), DHEA/DHEAS dehydroepiandrosteron / siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone / dehydroepiandrosterone sulfate*), FSH – folitropina (ang. *follicle-stimulating hormone*), GnRH – gonadoliberyna (ang. *gonadotropin releasing hormone*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), T3 – trijodotyronina (ang. *triiodothyronine*), T4 – tyroksyna (ang. *thyroxine*), TR – receptor dla hormonów tarczycy (ang. *thyroid hormone receptor*), TR $\alpha$ KO/TR $\beta$ KO – myszy transgeniczne z brakiem receptora TR $\alpha$ 1/TR $\beta$ 1 (ang. *thyroid hormone receptors alpha1/beta1 knockout mice*)

## Ekspresja receptorów dla hormonów tarczycy w męskim układzie płciowym

Działanie hormonów tarczycy odbywa się poprzez wiązanie ze specyficznym dla nich receptorem (TR, ang. *thyroid hormone receptor*), który należy do rodziny czynników transkrypcyjnych zależnych od ligandu. Receptor ten kodowany jest poprzez dwa geny: *c-erbA $\alpha$*  i *c-erbA $\beta$* . W wyniku alternatywnego splicingu gen *c-erbA $\alpha$*  odpowiada za kodowanie trzech białek receptorowych:  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 i  $\alpha$ 3, natomiast gen *c-erbA $\beta$*  za dwa:  $\beta$ 1 i  $\beta$ 2 (Krassas i wsp., 2010).

W gonadzie męskiej ekspresja TR jest stosunkowo duża, ale jest różna na różnych etapach rozwoju organizmu. W jądrze ludzkim oraz u szczura w płodowych i dojrzałych komórkach Sertolego stwierdza się ekspresję TR $\alpha$ 1 oraz TR $\alpha$ 2. Największą ekspresję TR $\alpha$ 1 obserwuje się pod koniec okresu płodowego i krótko po urodzeniu (Jannini i wsp., 1994; Jannini i wsp., 1999), następnie ulega ona stopniowo wygaszaniu, podczas gdy TR $\alpha$ 2 pozostaje na stałym poziomie. W związku z tym wraz z wiekiem stosunek TR $\alpha$ 2/TR $\alpha$ 1 wzrasta (Jannini i wsp., 2000). Obecność aktywnego TR $\alpha$  w jądrach stwierdzono również w komórkach mezenchymalnych i komórkach Leydiga. Jego ekspresja jest najwyższa w okresie pourodzeniowym i obniża się, osiągając z wiekiem wartości śladowe. W przeciwieństwie do ludzi, u szczura TR obecny jest również w komórkach szeregu spermatogenezy na różnych etapach ich rozwoju. Zidentyfikowano go zarówno w gonocytach, jak i spermatogoniach, spermatocytach I rzędu (preleptotenowych, leptotenowych i zygotenowych) oraz w spermatacydach. Jednak oprócz

TR $\alpha$  odkryto tu występowanie aktywnej izoformy TR $\beta$ 1, której ekspresja pojawia się wcześniej – w spermatogoniach pośrednich (In), a TR $\alpha$  w spermatogoniach typu B (Buzard i wsp., 2000; Canale i wsp., 2001). Biologiczne znaczenie obu izoform receptora różni się znacząco. Badano aktywność proliferacyjną komórek Sertolego w 10. dobie życia na myszach transgenicznym z brakiem receptora TR $\alpha$ 1 (TR $\alpha$ KO) lub TR $\beta$ 1 (TR $\beta$ KO). Uzyskane wyniki wykazały, że eksperymentalna hipertyreoz hamuje proliferację komórek Sertolego u TR $\beta$ KO, podobnie jak u zwierząt nietransgenicznym/WT, do bardzo niskiego poziomu, co świadczy o nikłym udziale tej izoformy w tym procesie, podczas gdy myszy TR $\alpha$ KO wykazują nieznaczne zmiany w proliferacji komórek Sertolego pod wpływem podawania trijodotyroniny. Aktywność proliferacyjna komórek Sertolego u myszy TR $\alpha$ KO jest zbliżona do aktywności obserwowanej u form nietransgenicznym, ale poddanych doświadczalnej hipotyreozy. Fizjologicznie komórki Sertolego u myszy wykazują aktywność mitotyczną do 10. doby życia, natomiast eksperymentalna hipotyreoza przedłuża ten okres do 15. doby (Joyce i wsp., 1993). Na tej podstawie można więc wnioskować o dominującej roli TR $\alpha$  w procesach regulacji czynności komórek Sertolego pod wpływem hormonów tarczycy (Holsberger i wsp., 2005).

Ekspresję receptora dla hormonów tarczycy stwierdzono również w komórkach nabłonkowych jądra. Obecne tu są izoformy TR $\alpha$ 1 i TR $\beta$ 1, jednakże ich ekspresja jest cytoplazmatyczna (De Paul i wsp., 2008). Również na/w błonie jądrowej komórek PZ HPV-10 (linia komórek pochodzących ze stercza) wykazano ekspresję TR $\beta$ 1 (Hsieh i Juang, 2005).

## Badania eksperymentalne

Zdecydowana większość badań dotyczących wpływu hormonów gruczołu tarczowego na gonady męskie jest oparta na modelu zwierzęcym. Eksperymenty dotyczyły zarówno bezpośrednich efektów hipo- i hipertyreozy w jądrach zwierząt doświadczalnych, jak i zmian w ich aktywności seksualnej.

### Komórki Sertolego

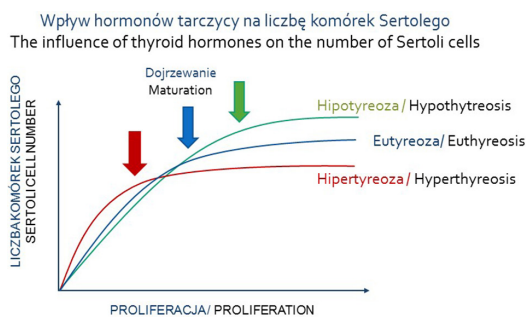
Komórki Sertolego stanowią element strukturalny nabłonka plemnikotwórczego. Pełnią funkcję podporową i pośredniczą w regulacji procesu spermatogenezy. W okresie płodowym wydzielają hormon antymüllerowski (AMH, ang. *anti-Müllerian hormone*), który jest konieczny dla różnicowania męskiego fenotypu. Do okresu dojrzewania komórki Sertolego ulegają proliferacji, osiągając swą ostateczną liczbę. Następnie ich podziały zostają zahamowane, a komórki zaczynają dojrzewać czynnościowo (rycina 1). Wykształcenie się właściwej liczby komórek Sertolego w okresie przeddojrzewaniowym jest niezbędne do osiągnięcia płodności u osobnika dorosłego (*Orth i wsp., 1988*). Stosunek ilościowy komórek Sertolego do komórek płciowych w dojrzałym nabłonku u szczura wynosi około 1:50 (*Mruk i Cheng, 2004*), podczas gdy u ludzi 1:11 (*Bendsen i wsp., 2003*). Liczba komórek Sertolego obecna w okresie dojrzałości zależy od tempa i długości trwania okresu proliferacji. Hormonem, który odgrywa główną rolę mitogenną w procesie podziałów komórek Sertolego, jest folitropina (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (*Meachem i wsp., 1996; Griswold, 1998; Marchlewska i wsp., 2011a*). Natomiast trijodotyronina (T3, ang. *triiodothyronine*) bierze udział w regulacji długości okresu podziałowego, przyspieszając dojrzałość fizjologiczną (*Holsberger i Cooke, 2005; Marchlewska i wsp., 2011a; Marchlewska i wsp., 2015*). Wydajność spermatogenezy oceniana poprzez dzienną produkcję plemników u zwierząt dojrzałych płciowo dodatnio koreluje z całkowitą liczbą komórek Sertolego w okresie przeddojrzewaniowym (*Orth i wsp., 1988*).

Hipotyreoza nie wywołuje zmian morfologicznych i czynnościowych w okresie płodowym, ale

eksperymentalnie wywołana niedoczynność tarczycy w okresie noworodkowym jest związana z upośledzonym rozwojem jądra w czasie dojrzewania. Dotyczy to procesów wzrostu jąder, dojrzewania komórek Sertolego i – co za tym idzie – komórek płciowych (*Palmero i wsp., 1988; Francavilla i wsp., 1991; Marchlewska i wsp., 2011b*). Jeśli jednak hipotyreoza była przejściowa i następował po niej okres eutyreozy, to w efekcie obserwowany był znaczny wzrost jąder i dziennej produkcji plemników (odpowiednio 80 i 140%) u osobników dorosłych (*Cooke i wsp., 1991; Cooke i Meisami, 1991*). Mechanizm tych zmian polega na przedłużeniu okresu proliferacji komórek Sertolego i opóźnieniu ich dojrzewania, co w efekcie powoduje zwiększenie ich ostatecznej liczby. Zjawisko takie zachodzi tylko w okresie przeddojrzewaniowym, zanim komórki Sertolego osiągną dojrzałość czynnościową, jednocześnie tracąc zdolność podziałową (*Wagner i wsp., 2008*).

### Komórki Leydiga

W trakcie rozwoju osobniczego wyróżnia się dwie populacje komórek Leydiga: płodowe, które są odpowiedzialne za produkcję androgenów w okresie płodowym i maskulinizację płodu (*Kerr i Knell, 1988; Mendis-Handagama i wsp., 1998a*), oraz dojrzałe, które powstają po urodzeniu, z prekursorowych, okołokanalikowych komórek mezenchymalnych (*Ariyaratne i wsp., 2000*). Populacja dojrzałych komórek Leydiga jest liczniejsza i to one są głównym źródłem androgenów w dojrzałych jądrach (*Wagner i wsp., 2008*). Hormony tarczycy wpływają na różnicowanie komórek mezenchymalnych zarówno w okresie pourodzeniowym, jak i dojrzałości (*Maran, 2003; Mendis-Handagama i Siril Ariyaratne, 2005*). Podobnie jak w przypadku komórek Sertolego przejściowa hipotyreoza w okresie pourodzeniowym wywołuje zahamowanie procesu dojrzewania komórek mezenchymalnych, wydłużając tym samym okres ich proliferacji, czego efektem jest zwiększona liczba komórek Leydiga w dojrzałej gonadzie (*Hardy i wsp., 1996; Mendis-Handagama i wsp., 1998b*). Natomiast hipertyreoza przyspiesza dojrzewanie mezenchymalnych komórek prekursorowych, co w efekcie obniża liczbę dojrzałych komórek Leydiga.



Ryc. 1. Do okresu dojrzewania komórki Sertolego ulegają proliferacji osiągając swą ostateczną liczbę. Następnie ich podziały zostają zahamowane, a komórki zaczynają dojrzewać czynnościowo. Wykształcenie się właściwej liczby komórek podporowych jest kluczowe dla osiągnięcia płodności w okresie dojrzałości.

Fig. 1. Sertoli cells proliferate until puberty when their final number is established. Then divisions ceased, and the cells start to mature functionally. The total number of Sertoli cells is crucial for achieving fertility during adulthood.

## Badania kliniczne

### Nadczynność tarczycy

#### Metabolizm hormonów płciowych

Podwyższone stężenie hormonów tarczycy wywołuje wzrost wydzielania dwóch białek wiążących hormony płciowe: globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) wydzielanej przez hepatocyty oraz białka wiążącego androgeny (ABP, ang. *androgen binding protein*), syntetyzowanego przez komórki Sertolego (*Munell i wsp., 2002*). Są to glikoproteiny wysoce konserwatywne u wielu gatunków ssaków, a ich zadaniem jest wiązanie steroidów płciowych, głównie testosteronu (*French i Ritzen, 1973; Danzo i wsp., 1991; Joseph,*

1994). Stężenie testosteronu całkowitego przy tyreotoksykozie jest podwyższone, a jego klirens metaboliczny obniżony, jednak poziom wolnego testosteronu utrzymuje się na poziomie prawidłowym (Ford i wsp., 1992). Wykazano, że u dorosłych mężczyzn z hipertyreozą stężenia gonadotropin, SHBG, testosteronu, 17 $\beta$ -estradiolu, a przez to również prolaktyny, są wyższe w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami, ale ulegają normalizacji po uzyskaniu stanu eutyreozy (Hudson i Edwards, 1992).

Obserwuje się też zdecydowanie wyższą odpowiedź wydzielniczą gonadotropin na podanie gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotropin releasing hormone*) u osób z nadczynnością tarczycy w porównaniu z osobami w stanie eutyreozy (Rojdmark i wsp., 1988), ponadto u pacjentów z nadczynnością tarczycy w teście z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) odpowiedź jądra jest obniżona (Meikle, 2004). Możliwy jest tu bezpośredni pobudzający wpływ hormonów tarczycy na receptory GnRH w przysadce. W nadczynności tarczycy stwierdza się również zwiększoną konwersję androgenów do estrogenów w tkankach obwodowych. Stosunek konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*) i testosteronu do androstendionu jest obniżony, podczas gdy stosunek androstendionu do testosteronu i androstendionu do DHT wzrasta. Przyczyną tego zjawiska jest wzrost wydalania metabolitów zredukowanych w pozycji 5 $\alpha$ . Wpływ trijodotyroniny na metabolizm estradiolu jest związany ze wzrostem wydalania 2-hydroksyestrogenów, a zmniejszeniem wydalania 16 $\alpha$ -hydroksyestrogenów. Zwiększony poziom wolnego estradiolu we krwi jest też efektem dwukrotnie silniejszego powinowactwa SHBG do testosteronu niż do estradiolu, co zwiększa współczynnik wolny estradiol/wolny testosteron (Krassas i wsp., 2010).

Objawy kliniczne w tego typu zaburzeniach hormonalnych są podobne jak w przypadku zwiększonej bioaktywności estrogenów: np. ginekomastia, pajęczki nacyniowe (teleangiektazje), obniżone libido. Należy podkreślić, że wszystkie opisywane zmiany ulegają normalizacji po uzyskaniu stanu eutyreozy i nie wymagają dodatkowego leczenia (Kidd i wsp., 1979; Carlson, 1980).

#### **Płodność pacjentów z nadczynnością tarczycy**

Bardzo niewiele badań klinicznych dostarcza wiedzy o wpływie hormonów tarczycy na dojrzałą gonadę męską. Pierwsza praca, w której wykazano, że pacjenci z nadczynnością tarczycy mieli obniżoną liczbę plemników i osłabioną ich ruchliwość w nasieniu, ukazała się w 1976 roku. Było to badanie, które obejmowało tylko 3 pacjentów (Clyde i wsp., 1976). Abalovich i wsp. (1999) stwierdzili u 25 pacjentów z chorobą Gravesa, że hipertyreozą poza opisanymi wcześniej zaburzeniami hormonalnymi i ginekomastią może powodować obniżenie objętości ejakulatu, liczby plemników, odsetka plemników ruchliwych i o prawidłowej morfologii odpowiednio o: 61,9%, 42,9%, 85,7% i 19%. Negatywny wpływ na ruchliwość plemników oraz zmniejszoną objętość ejakulatu wykazano

również w innych badaniach (Hudson i Edwards, 1992; Krassas i wsp., 2002). Autorzy podkreślają, że po uzyskaniu stanu eutyreozy obserwowano poprawę tych parametrów.

Eksperymentalnie wykazano również bezpośredni wpływ tyroksyny (T4, ang. *thyroxine*) na ruchliwość plemników (Mendeluk i Rosales, 2016). Po dodaniu T4 do próbek nasienia ruchliwość plemników poprawiała się zmiennie po 20 min. i stan ten utrzymywał się przez 40 min. Dodatkowo wykazano, że skuteczność odzyskiwania plemników metodą *swim-up* po dodaniu T4 wzrasta o 80%, znacznie więcej niż w przypadku powszechnie stosowanej do tego celu pentoksyfiliny, inhibitora cAMP, która podnosi ten parametr o 60% (Mendeluk i Rosales, 2016).

W badaniach nad wpływem T3 na płodność mężczyzn bez jawnych objawów wskazujących na zaburzenia ze strony tarczycy wykazano pozytywną korelację z objętością ejakulatu, koncentracją fruktozy (marker czynności pęcherzyków nasiennych) (Lotti i wsp., 2016) oraz negatywną korelację T4 ze średnicą trzonu i ogona najądrza, w którym plemniki uzyskują zdolność ruchu.

#### **Niedoczynność tarczycy**

Niedoczynność gruczołu tarczowego u mężczyzn jest stosunkowo rzadka (0,1%) (Canaris i wsp., 2000), ale w Polsce sięga 7,7% nowo wykrytych przypadków o podłożu autoimmunologicznym (Jozkow i wsp., 2017). Ocenia się, że wśród mężczyzn zgłaszających się do ośrodków leczących niepłodność subkliniczna postać hipotyreozy objawia się u 3%, a autoprzeciwiactwa przeciw tarczycowe występują w 7,5% przypadków (Trummer i wsp., 2001).

#### **Metabolizm hormonów płciowych**

W długo trwającej niedoczynności tarczycy u mężczyzn stężenia gonadotropin, zwłaszcza FSH, jak również estradiolu i estronu w surowicy krwi, są podwyższone, a stężenie całkowitego testosteronu jest niskie, przeddojrzeniowe (Wortsman i wsp., 1987). Oprócz hipogonadyzmu hipergonadotropowego pacjenci mają obniżone stężenie SHBG oraz obniżoną odpowiedź w teście z hCG (Jaya Kumar i wsp., 1990). Ponadto dehydroepiandrosteron (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*), siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS, ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*), androstendion i jego siarczan oraz siarczan pregnenolonu mają niższe stężenia (Tagawa i wsp., 2001). Stężenia krążących androgenów mogą być dodatkowo obniżane w wyniku hiperprolaktynemii wywołanej niedoczynnością tarczycy (Honbo i wsp., 1978).

#### **Płodność pacjentów z niedoczynnością tarczycy**

Wrodzony hipotyroidyzm u płodów męskich nie wywołuje zmian w rozwoju męskiego układu płciowego, ponieważ matczyne hormony tarczycowe przenikają przez łożysko i są wystarczające do utrzymania eutyreozy u płodu (Vulsma i wsp., 1989). Jeśli substytucja hormonalna prowadzona jest prawidłowo, tacy

chłopcy prawidłowo dojrzewają (*Salerno i wsp., 2001*), natomiast brak substytucji powoduje opóźnione dojrzewanie. Poważna hipotyreoza w okresie przeddojrzewaniowym jest związana z przedwczesnym rzekomym dojrzewaniem. Zewnętrzne narządy płciowe rozwijają się wcześniej. Obserwuje się znaczne powiększenie jąder (makroorchydizm) przy braku rozwoju owłosienia łonowego i niskim wroście (izolowane gonadarche) (*Marshall i Tanner, 1970; Panidis i Rouso, 1999*).

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy obserwuje się obniżenie libido oraz zaburzenia erekcji (*Griboff, 1962; Wortsman i wsp., 1987*). Jednak niewiele badań prezentuje wpływ niedoczynności tarczycy na produkcję gamet męskich i płodność. Pierwsze badanie, w którym poruszono tę kwestię, było oparte na 5 przypadkach (*Griboff, 1962*). Wykazano tu obniżenie ruchliwości plemników u jednego pacjenta, które ustąpiło w wyniku terapii substytucyjnej. Następne badania potwierdziły jednak negatywny wpływ niedoczynności tarczycy na ruchliwość typu postępowego, ale również objętość ejakulatu oraz morfologię plemników (*Corrales Hernandez i wsp., 1990*). W jądrach obserwowano przewagę objętości kanalików plemnikotwórczych nad objętością tkanki śródmiąższowej oraz przedwczesne zainicjowanie spermatogenezy, ale z niewielką liczebnością spermatocytów i spermatyd. Komórki Leydiga także były nieliczne (*Franks i Stempfel, 1963*). W biopsjach jąder dorosłych mężczyzn, u których hipotyreoza pojawiła się w okresie młodzieńczym i nie była leczona, stwierdzano rozrost tkanki śródmiąższowej i proliferację fibroblastów, małą liczebność komórek Leydiga oraz zwłóknienie i zeszkliwienie kanalików plemnikotwórczych (*Hoffman i wsp., 1991*).

## Podsumowanie

Podsumowując przegląd piśmiennictwa, należy podkreślić wpływ prawidłowej czynności gruczołu tarczowego na płodność. Szczególnie istotny dla gonady wydaje się okres życia do uzyskania dojrzewania płciowego, kiedy ustalają się prawidłowe proporcje ilościowe komórek podporowych i płciowych. Przekłada się to na czynność tych komórek, czego efektem są zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-jądra, prowadzące w niektórych przypadkach nawet do hipogonadyzmu hipergonadotropowego. Nie bez znaczenia jest wpływ tarczycy na libido oraz zdolność do erekcji. Dlatego tak ważne jest, aby prowadzona była odpowiednia diagnostyka andrologiczna, a w przypadku stwierdzonych zaburzeń właściwe leczenie endokrynologiczne.

## Podziękowania

Badanie zostało sfinansowane z funduszy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr projektu: 503/1-089-03/503-11-002).

## Piśmiennictwo

- Abalovich M., Levalle O., Hermes R., Scaglia H., Aranda C., Zylbersztein C. i wsp.:* Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid*. 1999, 9 (9), 857–863. doi: 10.1089/thy.1999.9.857. PMID: 10524563.
- Ariyaratne H.B., Mendis-Handagama S.M., Mason J.I.:* Effects of tri-iodothyronine on testicular interstitial cells and androgen secretory capacity of the prepubertal Rat. *Biol Reprod*. 2000, 63 (2), 493–502. PMID: 10906055.
- Bendsen E., Byskov A.G., Laursen S.B., Larsen H.P., Andersen C.Y., Westergaard L.G.:* Number of germ cells and somatic cells in human fetal testes during the first weeks after sex differentiation. *Hum Reprod*. 2003, 18 (1), 13–18. doi: 10.1093/humrep/deg057. PMID: 12525434.
- Buzzard J.J., Morrison J.R., O'Bryan M.K., Song Q., Wreford N.G.:* Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. *Biol Reprod*. 2000, 62 (3), 664–669. doi: 10.1095/biolreprod62.3.664. PMID: 10684808.
- Canale D., Agostini M., Giorgilli G., Caglieresi C., Scartabelli G., Nardini V. i wsp.:* Thyroid hormone receptors in neonatal, prepubertal, and adult rat testis. *J Androl*. 2001, 22 (2), 284–288. doi: 10.1002/j.1939-4640.2001.tb02182.x. PMID: 11229803.
- Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.:* The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000, 160 (4), 526–534. doi: 10.1001/archinte.160.4.526. PMID: 10695693.
- Carlson H.E.:* Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1980, 303 (14), 795–799. doi: 10.1056/NEJM198010023031405. PMID: 6997736.
- Clyde H.R., Walsh P.C., English R.W.:* Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. *Fertil Steril*. 1976, 27 (6), 662–666. doi: 10.1016/S0015-0282(16)41896-0. PMID: 946959.
- Cooke P.S., Hess R.A., Porcelli J., Meisami E.:* Increased sperm production in adult rats after transient neonatal hypothyroidism. *Endocrinology*. 1991, 129 (1), 244–248. doi: 10.1210/endo-129-1-244. PMID: 2055187.
- Cooke P.S., Meisami E.:* Early hypothyroidism in rats causes increased adult testis and reproductive organ size but does not change testosterone levels. *Endocrinology*. 1991, 129 (1), 237–243. doi: 10.1210/endo-129-1-237. PMID: 2055186.
- Corrales Hernandez J.J., Miralles Garcia J.M., Garcia Diez L.C.:* Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Arch Androl*. 1990, 25 (1), 21–27. PMID: 2389988.
- Danzo B.J., Parrott J.A., Skinner M.K.:* Analysis of the steroid binding domain of rat androgen-binding protein. *Endocrinology*. 1991, 129 (2), 690–696. doi: 10.1210/endo-129-2-690. PMID: 1855466.
- De Paul A.L., Mukdsi J.H., Pellizas C.G., Montesinos M., Gutierrez S., Susperreguy S. i wsp.:* Thyroid hormone receptor alpha 1-beta 1 expression in epididymal epithelium from euthyroid and hypothyroid rats. *Histochem Cell Biol*. 2008, 129 (5), 631–642. doi: 10.1007/s00418-008-0397-8. PMID: 18299881.
- Ford H.C., Cooke R.R., Keightley E.A., Feek C.M.:* Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992, 36 (2), 187–192. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb00956.x. PMID: 1568351.
- Francavilla S., Cordeschi G., Properzi G., Di Cicco L., Jannini E.A., Palmero S. i wsp.:* Effect of thyroid hormone on the pre- and post-natal development of the rat testis. *J Endocrinol*. 1991, 129 (1), 35–42. doi: 10.1677/joe.0.1290035. PMID: 1903146.
- Franks R.C., Stempfel R.S. Jr.:* Juvenile Hypothyroidism and Precocious Testicular Maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963, 23, 805–810. doi: 10.1210/jcem-23-8-805. PMID: 14059558.
- French F.S., Ritzen E.M.:* A high-affinity androgen-binding protein (ABP) in rat testis: evidence for secretion into efferent duct fluid and absorption by epididymis. *Endocrinology*. 1973, 93 (1), 88–95. doi: 10.1210/endo-93-1-88. PMID: 4712258.
- Griboff S.I.:* Semen analysis in myxedema. *Fertil Steril*. 1962, 13, 436–443. PMID: 13901787.
- Griswold M.D.:* The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 1998, 9 (4), 411–416. doi: 10.1006/scdb.1998.0203. PMID: 9813187.
- Hardy M.P., Sharma R.S., Arambepola N.K., Sottas C.M., Russell L.D., Bunick D. i wsp.:* Increased proliferation of Leydig cells induced by neonatal hypothy-

- roidism in the rat. *J Androl.* 1996, 17 (3), 231–238. doi: 10.1002/j.1939-4640.1996.tb01778.x. PMID: 8792213.
- Hoffman W.H., Kovacs K.T., Gala R.R., Keel B.A., Jarrell T.S., Ellegood J.O. *i wsp.*: Macroorchidism and testicular fibrosis associated with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1991, 14 (7), 609–616. PMID: 1940067.
- Holsberger D.R., Cooke P.S.: Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res.* 2005, 322 (1), 133–140. doi: 10.1007/s00441-005-1082-z. PMID: 15856309.
- Holsberger D.R., Kiesewetter S.E., Cooke P.S.: Regulation of neonatal Sertoli cell development by thyroid hormone receptor alpha1. *Biol Reprod.* 2005, 73 (3), 396–403. doi: 10.1095/biolreprod.105.041426. PMID: 15858214.
- Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A.: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med.* 1978, 64 (5), 782–787. doi: 10.1016/0002-9343(78)90517-X. PMID: 645742.
- Hsieh M.L., Juang H.H.: Cell growth effects of triiodothyronine and expression of thyroid hormone receptor in prostate carcinoma cells. *J Androl.* 2005, 26 (3), 422–428. doi: 10.2164/jandrol.04162. PMID: 15867011.
- Hudson R.W., Edwards A.L.: Testicular function in hyperthyroidism. *J Androl.* 1992, 13 (2), 117–124. doi: 10.1002/j.1939-4640.1992.tb01641.x. PMID: 1597395.
- Jannini E.A., Carosa E., Rucci N., Screponi E., D'Armiendo M.: Ontogeny and regulation of variant thyroid hormone receptor isoforms in developing rat testis. *J Endocrinol Invest.* 1999, 22 (11), 843–848. doi: 10.1007/BF03343656. PMID: 10710271.
- Jannini E.A., Dolci S., Ulisse S., Nikodem V.M.: Developmental regulation of the thyroid hormone receptor alpha 1 mRNA expression in the rat testis. *Mol Endocrinol.* 1994, 8 (1), 89–96. doi: 10.1210/mend.8.1.8152433. PMID: 8152433.
- Jannini E.A., Crescenzi A., Rucci N., Screponi E., Carosa E., de Matteis A. *i wsp.*: Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 85, (9), 2000. 3453–3457. doi: 10.1210/jcem.85.9.6803, PMID: 10999848
- Jaya Kumar B., Khurana M.L., Ammini A.C., Karmarkar M.G., Ahuja M.M.: Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism: effect of thyroxine replacement. *Horm Res.* 1990, 34 (5-6), 215–218. doi: 10.1159/000181828. PMID: 2100278.
- Joseph D.R.: Structure, function, and regulation of androgen-binding protein/sex hormone-binding globulin. *Vitam Horm.* 1994, 49, 197–280. PMID: 7810071.
- Joyce K.L., Porcelli J., Cooke P.S.: Neonatal goitrogen treatment increases adult testis size and sperm production in the mouse. *J Androl.* 1993, 14 (6), 448–455. doi: 10.1002/j.1939-4640.1993.tb03261.x. PMID: 8294229.
- Jozkow P., Lwow F., Slowinska-Lisowska M., Medras M.: Trends in the prevalence of autoimmune thyroiditis in the leading private health-care provider in Poland. *Adv Clin Exp Med.* 2017, 26 (3), 497–503. doi: 10.17219/acem/60862. PMID: 28791826.
- Kerr J.B., Knell C.M.: The fate of fetal Leydig cells during the development of the fetal and postnatal rat testis. *Development.* 1988, 103 (3), 535–544. PMID: 3246223.
- Kidd G.S., Glass A.R., Vigersky R.A.: The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979, 48 (5), 798–802. doi: 10.1210/jcem-48-5-798. PMID: 372208.
- Krassas G.E., Pontikides N., Deligianni V., Miras K.: A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87 (8), 3667–3671. doi: 10.1210/jcem.87.8.8714. PMID: 12161493.
- Krassas G.E., Poppe K., Glinooer D.: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010, 31 (5), 702–755. doi: 10.1210/er.2009-0041. PMID: 20573783.
- Lotti F., Maseroli E., Fralassi N., Degl'Innocenti S., Boni L., Baldi E. *i wsp.*: Is thyroid hormones evaluation of clinical value in the work-up of males of infertile couples? *Hum Reprod.* 2016, 31 (3), 518–529. doi: 10.1093/humrep/dev338. PMID: 26759137.
- Maran R.R.: Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch Androl.* 2003, 49 (5), 375–388. doi: A73P1G0V473GY15Q. PMID: 12893516.
- Marchlewska K., Kula K., Walczak-Jedrzejowska R., Oszukowska E., Filipiak E., Slowikowska-Hilczler J.: Role of FSH and triiodothyronine in Sertoli cell development expressed by formation of connexin 43-based gap junctions. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol.* 2011a, 315 (6), 329–336. doi: 10.1002/jez.679. PMID: 21444272.
- Marchlewska K., Kula K., Walczak-Jedrzejowska R., Oszukowska E., Orkisz S., Slowikowska-Hilczler J.: Triiodothyronine modulates initiation of spermatogenesis in rats depending on treatment timing and blood level of the hormone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011b, 341 (1-2), 25–34. doi: 10.1016/j.mce.2011.04.022. PMID: 21664241.
- Marchlewska K., Slowikowska-Hilczler J., Walczak-Jedrzejowska R., Oszukowska E., Filipiak E., Kula K.: The long-term effects of FSH and triiodothyronine administration during the pubertal period on Connexin 43 expression and spermatogenesis efficiency in adult rats. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol.* 2015, 323 (4), 256–265. doi: 10.1002/jez.1919. PMID: 25739512.
- Marshall W.A., Tanner J.M.: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970, 45 (239), 13–23. PMID: 5440182.
- Meachem S.J., McLachlan R.I., de Kretser D.M., Robertson D.M., Wreford N.G.: Neonatal exposure of rats to recombinant follicle stimulating hormone increases adult Sertoli and spermatogenic cell numbers. *Biol Reprod.* 1996, 54 (1), 36–44. PMID: 8837998.
- Meikle A.W.: The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid.* 2004, 14 Suppl 1, S17–25. doi: 10.1089/105072504323024552. PMID: 15142373.
- Mendeluk G.R., Rosales M.: Thyroxin Is Useful to Improve Sperm Motility. *Int J Fertil Steril.* 2016, 10, (2), 208–214. doi: 10.22074/ijfs.2016.4911. PMID: 27441054.
- Mendis-Handagama S.M., Ariyaratne H.B., Teunissen van Manen K.R., Haupt R.L.: Differentiation of adult Leydig cells in the neonatal rat testis is arrested by hypothyroidism. *Biol Reprod.* 1998a, 59 (2), 351–357. PMID: 9687307.
- Mendis-Handagama S.M., Siril Ariyaratne H.B.: Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Indian J Exp Biol.* 2005, 43 (11), 939–962. PMID: 16313060.
- Mendis-Handagama S.M., Watkins P.A., Gelber S.J., Scallen T.J.: The effect of chronic luteinizing hormone treatment on adult rat Leydig cells. *Tissue Cell.* 1998b, 30 (1), 64–73. doi: PMID: 9569679.
- Mruk D.D., Cheng C.Y.: Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2004, 25 (5), 747–806. doi: 10.1210/er.2003-0022. PMID: 15466940.
- Munell F., Suarez-Quian C.A., Selva D.M., Tirado O.M., Reventos J.: Androgen-binding protein and reproduction: where do we stand? *J Androl.* 2002, 23 (5), 598–609. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02296.x. PMID: 12185088.
- Orth J.M., Gunsalus G.L., Lamperti A.A.: Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology.* 1988, 122 (3), 787–794. doi: 10.1210/endo-122-3-787. PMID: 3125042.
- Palmero S., Maggiani S., Fugassa E.: Nuclear triiodothyronine receptors in rat Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1988, 58 (2-3), 253–256. doi: 0303-7207(88)90161-X. PMID: 3208996.
- Panidis D.K., Rousso D.H.: Macro-orchidism in juvenile hypothyroidism. *Arch Androl.* 1999, 42 (2), 85–87. doi: PMID: 10101574.
- Rojdmark S., Berg A., Kallner G.: Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism. *Horm Res.* 1988, 29 (5-6), 185–190. doi: 10.1159/000181000. PMID: 3146542.
- Salerno M., Micillo M., Di Maio S., Capalbo D., Ferri P., Lettieri T. *i wsp.*: Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* 2001, 145 (4), 377–383. PMID: 11580992.
- Tagawa N., Takano T., Fukata S., Kuma K., Tada H., Izumi Y. *i wsp.*: Serum concentration of androstenediol and androstenediol sulfate in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J.* 2001, 48 (3), 345–354. doi: 10.1507/endocrj.48.345. PMID: 11523906.
- Trummer H., Ramschak-Schwarzer S., Haas J., Habermann H., Pummer K., Leb G.: Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil*

Steril. 2001, 76 (2), 254–257. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01875-1. PMID: 11476769.

*Vulsma T., Gons M.H., de Vijlder J.J.*: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med.* 1989, 321 (1), 13–16. doi: 10.1056/NEJM198907063210103. PMID: 2733742.

*Wagner M.S., Wajner S.M., Maia A.L.*: The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol.* 2008, 199 (3), 351–365. doi: 10.1677/JOE-08-0218. PMID: 18728126.

*Wortzman J., Rosner W., Dufau M.L.*: Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism. *Am J Med.* 1987, 82 (2), 207–212. doi: 10.1016/0002-9343(87)90057-X. PMID: 3101496.