

Vliv myo-inositolu a antioxidantů na fertilitu muže

MUDr. Lukáš Bittner, FEBU, FECSM

Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Iscore IVF, Praha

Neplodnost je problém, který postihuje velké množství párů. Léčba mužského faktoru je svízelná, zejména v případě idiopatických příčin neplodnosti. Inositol je slibnou látkou zlepšující kvalitu spermií, jejíž účinnost dokládají recentní studie. Snížení hladiny oxidačního stresu zůstává jedním z pilířů léčby idiopatické mužské neplodnosti.

Klíčová slova: inositol, oxidační stres, antioxidanty, mužská infertilita.

Effect of myo-inositol and antioxidants on male fertility

Infertility is a problem that affects large number of pairs. Treatment of male factor is arduous, especially in the case of idiopathic causes of infertility. Inositol is a promising agent improving quality of sperm, which effectiveness demonstrates recent studies. Oxidative stress reduction remains one of the pillars in treatment of idiopathic male infertility.

Key words: inositol, oxidative stress, antioxidants, male infertility.

Urol. praxi, 2015; 16(3): 109–112

Úvod

Mužská i ženská neplodnost má celosvětově silný medicínský a psychologický dopad na páry ve fertilním věku. Androgenní příčina neplodnosti bývá nalezena ve 40 % případů. Mužská neplodnost může být způsobena jasně definovanými onemocněními, jako je kryptorchismus, varikokéla nebo hypogonadismus, ale stále u velké části mužů nebývá nalezena konkrétní příčina neplodnosti a tyto případy spadají mezi idiopatické infertility.

Idiopatická neplodnost nemá ze své podstaty žádnou kauzální léčbu. V současnosti probíhají usilovné snahy o pochopení příčin idiopatické neplodnosti a nalezení její adekvátní terapie.

Inositol

Inositol je cyklický polyol s devíti různými stereoisomery syntetizovaný z glukózo-6-fosfátu, prvního produktu glykolýzy. Nejčastěji zastoupenou formou v těle je myo-inositol. Inositol je prekurzorem sekundárních messengerů, jako je diacylglycerol a inositol trifosfát, které jsou zapojeny do nitrobuněčných signálních cest zejména při řízení hladiny intracelulárního kalcia. Inositol je z těla vylučován ledvinami.

Úloha inositolu v lidské spermi

Spermie získávají motilitu při průchodu nadvarletem, což jim umožňuje migraci z pochvy do vejcovodů a penetraci cumulus oophorus. Po penetraci se spermie váže na zona pellucida a dochází k akrosomální reakci, která má za následek uvolnění hydrolytických enzymů umožňujících rozvolnění zona pellucida, vniknutí spermií a oplodnění vajíčka. Jak pohyb bičíku,

termotaxe spermií (1), tak i akrosomální reakce (2) jsou procesy, u kterých byla prokázána závislost na přítomnosti inositolu, který hraje roli zejména v procesu uvolňování intracelulárního kalcia inositol-dependentními kanály po aktivaci protein kinázy C (3).

V in vitro studii se spermiemi oligoasteno-teratozoospermických mužů bylo elektronovou mikroskopií pozorováno snížené poškození křídél mitochondrií ve střední části spermií po kultivaci ejakulátu v roztoku inositolu (4).

Vliv inositolu na kvalitu spermatu

V prvotní studii u transgenních myší s nízkými koncentracemi myo-inositolu v nadvarleti bylo popisováno snížení jejich fertility (5). Tento fakt vedl k dalšímu výzkumu na poli léčby mužské neplodnosti za pomoci myo-inositolu. Nej kvalitnější studie na toto téma byly publikovány v roce 2015 Calogierem (6). Jedná se o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou, randomizovanou studii, ve které u 194 pacientů s idiopatickou infertilitou byl zkoumán efekt denního podávání 2 g myo-inositolu oproti placebu. Po třech měsících léčby došlo k významnému zvýšení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a počtu spermií s progresivní motilitou. Tyto výsledky potvrzují i Galo ve své recentní, retrospektivní studii provedené na Slovensku.

Vliv inositolu na hladinu sexuálních hormonů

Produkce spermií je z velké části závislá na hormonálním prostředí muže a podléhá hormonální regulaci. Ve studii Calogiera (6) byly také zkoumány hladiny testikulárních a hypo-

fyzárních hormonů. Po léčbě myo-inositolem byl prokázán signifikantní vzestup hladiny inhibinu B a pokles FSH a LH, což svědčí pro normalizaci stavu a odpovědi semenotvorných kanálků.

Vliv inositolu na výsledek metod IVF

Po kultivaci ejakulátu v roztoku s myo-inositolem bylo získáno větší množství spermií swim-up technikou a zvýšila se i pohyblivost těchto spermií a to jak u normozoospermických pacientů, tak u patospermiků (7).

Taktéž při použití kultivačního média s myo-inositolem došlo ke zvýšení míry úspěšnosti oplodnění pomocí intracytoplazmatické injekce spermií – ICSI a k získání vyššího množství embryí klasifikace A v randomizované studii na sourozeneckých oocytech (8).

Oxidační stres

Oxidační stres nastává v případech nevyrovnaného poměru mezi koncentrací volných radikálů a antioxidačních mechanismů. Nepárový elektron volných radikálů může oxidovat biomolekuly, zejména aminokyseliny, proteiny a lipidy v buněčných membránách.

Možných příčin oxidačního stresu spermií je identifikovatelných mnoho. Od kouření, znečištění životního prostředí po přehřívání varlat, vliv varikokély, zánětu či chronických chorob.

K ochraně tkání před působením volných radikálů lidské tělo disponuje četnými enzymatickými a neenzymatickými antioxidačními mechanismy. Mezi nejširěji zastoupené antioxidační enzymy v mužském ejakulátu patří superoxid dismutáza a kataláza, což jsou metaloenzymy schopné deaktivovat super-

oxidové radikály a peroxid vodíku na kyslík a vodu. Ochranu před peroxidací lipidů buněčných membrán přechodnými kovy poskytují chelační látky jako je transferin, laktoferin a ceruloplasmin, které jsou taktéž zastoupeny v seminální plazmě (9).

Důsledky působení oxidačního stresu na lidské spermie

Peroxidace lipidů buněčné stěny je považována za klíčový mechanismus, kterým oxidační stres ovlivňuje spermie, snižuje jejich motilitu, znesnadňuje fúzi s oocytem, a tím způsobuje neplodnost (10). Lipidové složení plazmatických membrán savčích spermií se významně liší od složení somatických buněk. U spermií je velmi vysoké zastoupení fosfolipidů, sterolů, nasycených mastných kyselin a polynenasycených mastných kyselin. Membránové lipidy jsou zodpovědné za změny probíhající v buněčné stěně spermií od maturace v nadvarleti až po kapacitaci v reprodukčním ústrojí ženy (11).

V důsledku oxidačního stresu může dojít i k poškození DNA, které se nejčastěji projevuje jako zlomy šroubovice, modifikace bází a zkracování telomer (12). Publikované studie ukazují, že až 80% de novo vzniklých strukturních chromozomálních aberací embryí je lokalizováno v otcovských chromozomech (13). Taktéž míra programované buněčné smrti zralých spermatozoí souvisí s hladinou volných radikálů (14).

Antioxidanty Vitamin E

Ze všech tokoferolů má α tokoferol nejvyšší biologickou aktivitu a je jedním z nejdůležitějších antioxidantů schopných přímo neutralizovat kyslíkové radikály. Má se za to, že vitamin E hraje zásadní roli v ochraně membrán spermií. Vitamin E má i protizánětlivé účinky a tak je schopen redukovat i oxidační stres způsobený leukocyty.

Byly publikovány studie, které prokazují schopnost vitaminu E ochránit spermatickou membránu před oxidačním stresem. V důsledku suplementace vitaminem E dochází ke zlepšení fertilizačního potenciálu těchto spermií v IVF procesu (15).

Selen

Selen je často řazen mezi antioxidanty, ale sám o sobě nemá žádnou antioxidační aktivitu, ale je součástí antioxidačních metaloenzymů. Selen je nutný k funkci glutathion peroxidázy a je i součástí thiol peroxidázy, jež zvyšuje stabilitu spermatického chromatinu. Ač Evropa nepatří

mezi oblasti s nedostatkem selenu, v některých státech je příjem selenu nízký a mezi ně patří i Česká republika. Doporučená plazmatická hladina selenu je 70–90 $\mu\text{g/l}$ a dle výzkumů Klíčaly a spol. se hladina selenu v plazmě v ČR pohybuje mezi 42–65 $\mu\text{g/l}$ (16).

Podáváním 200 μg selenu denně po dobu 6 měsíců terapie došlo k signifikantnímu zvýšení hladiny selenu v seminální plazmě i ke zvýšené aktivitě glutathion peroxidázy a ke zlepšení všech parametrů spermiogramu s jasnou pozitivní korelací k hladině seminálního selenu (17).

Kyselina listová

Folát hraje důležitou roli při syntéze DNA, transferu RNA a proteinů, z těchto důvodů je ho zapotřebí i při vzniku spermií. Účinky podávání kyseliny listové byly studovány společně s podáváním zinku. V této studii se prokázal vzestup koncentrace spermií u subfertilních mužů, bez ovlivnění dalších parametrů spermiogramu či hladin hormonů (18).

Karnitin

Karnitin je derivátem aminokyselin lysinu a metioninu a je zapojen do mnoha metabolických dějů v různých buněčných organelách, zejména v mitochondriích. Zásadní roli hraje během maturace spermií v mužském pohlavním traktu a v jejich energetickém metabolismu. Účinek suplementace karnitinu byl zkoumán v početných studiích různé kvality, ze kterých v metaanalýze vyplývá zlepšení celkové a progresivní motility spermií bez změny v jejich koncentraci (19).

Arginin

Arginin je semiesenciální aminokyselinou. Je syntetizován v lidském těle, ale jeho endogenní produkce nekryje potřeby organismu a je ho třeba přijímat v potravě. Arginin hraje důležitou roli v buněčném dělení, v hormonální produkci i ve funkci endotelu, kde je substrátem pro vznik oxidu dusnatého – důležitého transmittoru.

Přítomnost argininu je potřebná i pro vývoj spermií. Pozorování ukazují, že muži s deficitem příjmu argininu trpí sníženým počtem spermií i jejich sníženou motilitou. Nemnohé studie publikované na toto téma popisují zlepšení koncentrace a počtu spermií po perorálním podání argininu (20).

Závěr

Antioxidanty patří k jednomu z mála možností léčby idiopatické mužské infertility a měly by být jejím základním kamenem. Další výzkum vedoucí k pochopení mechanismu účinku antioxidantů, který umožní nastavení maximální

synergie jednotlivých složek antioxidační léčby, je stále nutný. Nové poznatky o inositolu svědčí o tom, že jde o bezpečnou látku, jejíž účinky jsou slibné jak při perorální léčbě mužů s patospermii, tak při použití v IVF.

Literatura

1. Bahat A, Eisenbach M. Human sperm thermotaxis is mediated by phospholipase C and inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} channel. *Biol Reprod* 2010; 82(3): 606–616.
2. Naaby-Hansen S, Wolkowicz MJ, Klotz K, Bush LA, Westbrook VA, Shibahara H, Shetty J, Coonrod SA, Reddi PP, Shannon J, Kinter M, Sherman NE, Fox J, Flickinger CJ, Herr JC. Co-localization of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and calreticulin in the equatorial segment and in membrane bounded vesicles in the cytoplasmic droplet of human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(10): 923–933.
3. Roldan ER, Shi QX. Sperm phospholipases and acrosomal exocytosis. *Front Biosci* 2007; 12: 89–104.
4. Colone M, Marelli G, Unfer V, Bozzuto G, Molinari A, Stringaro A. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an in vitro study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14(10): 891–896.
5. Yeung CH, Anapolski M, Setiawan I, Lang F, Cooper TG. Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic Mice. *J Androl* 2004; 25(2): 216–223.
6. Calogero AE, Gullo G, La Vignera S, Condorelli RA, Vaiarelli A. Myo-inositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2015.
7. Condorelli RA, La Vignera S, Bellanca S, Vicari E, Calogero AE. Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? *Urology* 2012; 79(6): 1290–1295.
8. Rubino P, Palini S, Chigioni S, Carlomagno G, Quagliarriello A, De Stefani S, Baglioni A, Bulletti C. Improving fertilization rate in ICSI cycles by adding myo-inositol to the semen preparation procedures: a prospective, bicentric, randomized trial on sibling oocytes. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32(3): 387–394.
9. Sanocka D. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reproductive Biology & Endocrinology* 2004; 12–17.
10. Alvarez J, Storey B. Differential incorporation of fatty-acids from phospholipids of human spermatozoa. *Molecular Reproduction and Development* 1995; 42(3): 334–346.
11. Yeagle P. Lipids and lipid-intermediate structures in the fusion of biological membranes. *Cell Lipids* 1994; 40: 197–214.
12. Erenpreiss J, Spano M, Erenpreiss J, Bungum M, Giwercman A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian Journal of Andrology* 2006; 8(1): 11–29.
13. Thomas N, Durkie M, Van Zyl B, Sanford R, Potts G, Youings S, Dennis N, Jacobs P. Parental and chromosomal origin of unbalanced de novo structural chromosome abnormalities in man. *Human Genetics* 2006; 119(4): 444–450.
14. Agarwal A, Saleh R, Bedaiwy M. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility* 2003; 79(4): 829–843.
15. Geva E, Lessing J, Bartoov B, Lerner Geva L, Zabludovsky N, Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility* 1996; 66(3): 430–434.
16. Kvičala J. Zvýšení příjmu mikronutrientu selenu – utopie, fikce, prozřetelnost či nutnost? – II. část. *Interní Med* 2003; 7: 354–359.
17. Safarinejad M, Safarinejad S. Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *Journal of Urology* 2009; 181(2): 741–751.
18. Ebisch IM, Pierik FH, DE Jong FH, Thomas CM, Steegers-Theunissen RP. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl* 2006; 29(2): 339–345.

19. Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. Asia Pac J Clin Nutr 2007; 16(Suppl 1): 383–390.

20. Scibona M, Meschini P, Capparelli S, Pecori C, Rossi P, Menchini Fabris, G. F., [L-arginine and male infertility]. Minerva Urol Nefrol 1994; 46(4): 251–253.

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2015

Vznik tohoto článku byl podpořen
společností Exeltis Czech s.r.o.

MUDr. Lukáš Bittner, FEBU, FECSM

Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Iscare IVF, Praha

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

bittner@fnkv.cz

