

Antiossidanti e precursori energetici per migliorare la qualità dello sperma

Dai supplementi di nuova generazione un aiuto alla fertilità

di Mauro Costa

La riduzione delle nascite, che da oltre mezzo secolo affligge tutte le società ad economia avanzata, vede la sua origine in fattori sociali e culturali, in particolare la possibilità di controllare la fertilità e la scelta di pianificare la prima maternità in età più avanzata che in passato. Su tali fattori di contrazione della fecondità si innestano anche fattori più propriamente patologici di diminuzione della fertilità, un tempo inesistenti nel panorama della eziopatogenesi dell'infertilità (errori alimentari, droghe ricreative, esposizione a sostanze tossiche ambientali e professionali ecc). La risultante di questo amalgama di fattori di rischio è che, superati i 30-35 anni di età, la donna vede ridurre il proprio potenziale procreativo di 1.5 volte rispetto alla decade precedente, mentre l'uomo a partire dai 30 anni va incontro al progressivo, seppur lento, peggioramento della qualità dello sperma. Stime prudenti suggeriscono che circa il 20% delle coppie in cui la donna è nella fascia di età 25-40 anni abbia manifestato o presenti problemi di fertilità. In realtà, le cause di ipofertilità sono equamente distribuite fra i due partner. Queste coppie iniziano un lungo percorso diagnostico e terapeutico, che in molti casi, dopo aver percorso le dovute alternative, si concluderà con il ricorso ad una procedura PMA: in Italia nel 2008 sono stati effettuati 31.000 cicli di trattamento di I livello (inseminazione) e 44.000 cicli di trattamento di II livello (Fivet ed ICSI).

L'infertilità maschile resta un campo vasto e in parte inesplorato del sapere medico, ma, con l'aumento delle conoscenze sulla fisiopatologia spermatica e la disponibilità di efficaci preparazioni "nutraceutiche", possiamo contare su una arma in più per aumentare la chance di ottenere il concepimento. Che è l'end point primario della nostra azione

Sperma, stress ossidativo e metabolismo energetico

L'uomo è divenuto negli ultimi anni una pedina fondamentale nella coppia sub-fertile. Sia i rilevamenti di lungo periodo condotti su campioni di liquido seminale crioconservati, sia gli spermogrammi condotti routinariamente, evidenziano un subdolo progressivo peggioramento della qualità dello sperma. Una revisione dei dati condotta da Swan dimostra che le variabili confondenti ed i bias di selezione non sono comunque sufficienti a giustificare il declino osservato nella produzione seminale. Il dato più interessante è l'emergere di differenze quantitative regionali dello stesso ordine di quelle temporali osservate tra il 1938 ed il 1990. Complessivamente oggi il 50% circa delle infertilità di coppia può essere attribuita ad una dispermia o vederla come concausa. Si tratta di alterazioni morfologiche e funzionali le cui cause sono solo in parte note: in non più del 50% dei casi di dispermia è possibile ottenere una diagnosi eziologica, ma anche in tal caso non sempre esiste una terapia.

Esistono però alcune caratteristiche fisiopatologiche che accomunano i vari quadri dispermici, siano essi idiopatici, flogistici o secondari a patologia d'apparato o sistemica; fra queste, due sono state recentemente

ricordate, il PS consente la realizzazione di processi metabolici complessi innescati sia dagli spermatozoi che dai leucociti, presenti ed attivati in quantità anomala nelle flogosi, e determinanti ai fini

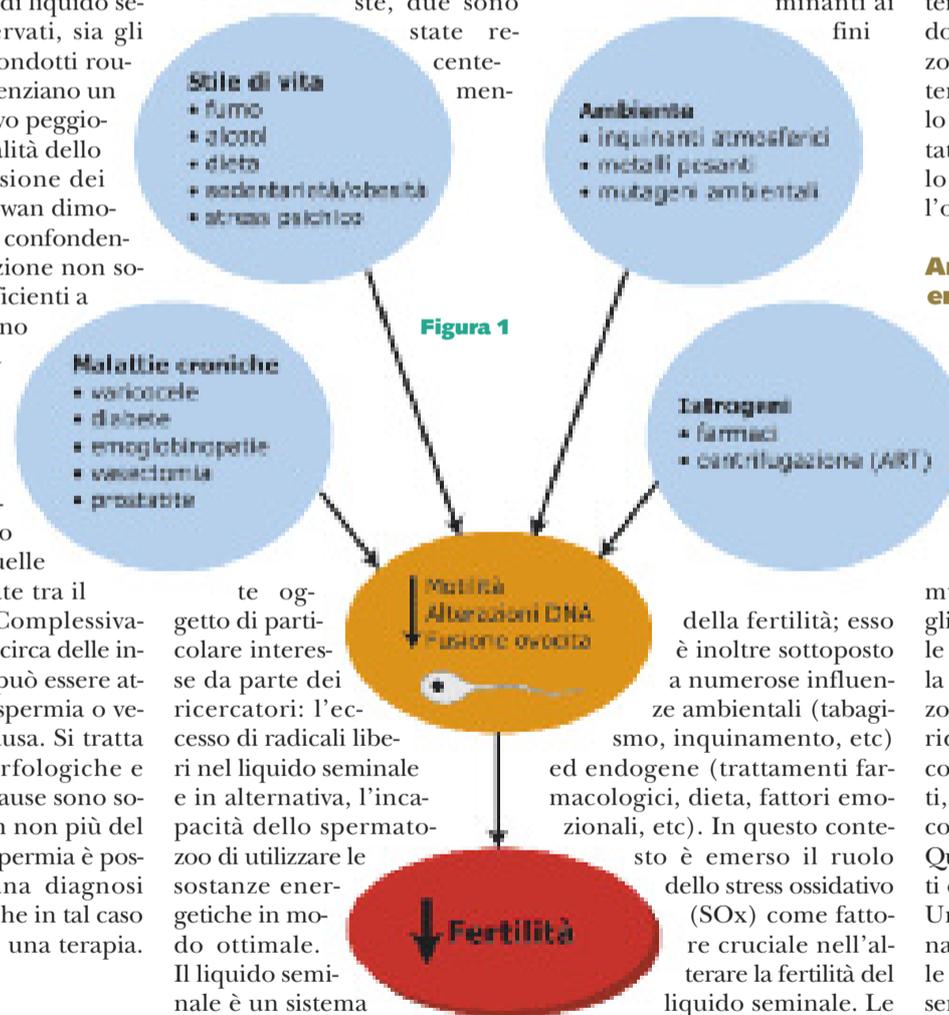


Figura 1

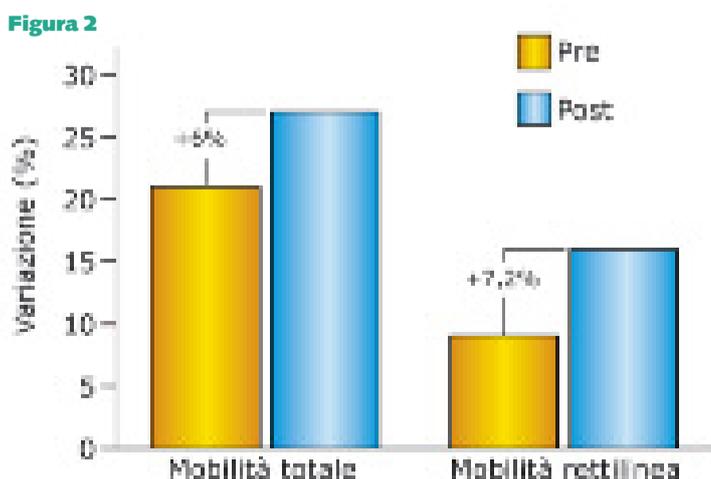


Figura 2

te oggetto di particolare interesse da parte dei ricercatori: l'eccesso di radicali liberi nel liquido seminale e in alternativa, l'incapacità dello spermatozoo di utilizzare le sostanze energetiche in modo ottimale. Il liquido seminale è un sistema biologico bifasico, costituito da una componente corpuscolata, spermatozoi e "cellule di contorno" (leucociti, cellule epiteliali, etc), e da una componente plasmatica con prevalente funzione nutritiva, il plasma seminale (PS). Negli ultimi anni l'importanza della componente plasmatica è aumentata e variazioni anche modeste di alcuni parametri biologici e chimico-fisici del PS sembrano oggi giocare un ruolo rilevante nella fertilità. In par-

te, esso è inoltre sottoposto a numerose influenze ambientali (tabagismo, inquinamento, etc) ed endogene (trattamenti farmacologici, dieta, fattori emozionali, etc). In questo contesto è emerso il ruolo dello stress ossidativo (SOx) come fattore cruciale nell'alterare la fertilità del liquido seminale. Le due principali fonti di stress ossidativo nel LS sono gli spermatozoi, soprattutto immaturi, ed i leucociti. L'attivazione leucocitaria è correlata ai processi infettivi e/o infiammatori del tratto urogenitale e ciò spiega la riduzione della fertilità, sia nel maschio sia nella femmina, quando siano presenti tali condizioni. Alla constatazione che i leucociti seminali sono produttori di specie reattive dell'Ossigeno (ROS) e quindi fonte di esaltato stress ossidativo per lo

spermatozoo, si deve aggiungere che il gamete maschile è insolitamente sensibile, molto più di altre cellule del corpo umano, all'insulto di queste sostanze, divenendo la vittima sacrificale primaria dello stress ossidativo. L'altra fonte di ROS sono gli spermatozoi, soprattutto immaturi. Tuttavia, la conseguenza più pericolosa di questo meccanismo è l'instaurarsi di un circolo vizioso attraverso il quale lo stress ossidativo causato dai gameti immaturi altera le caratteristiche anche degli spermatozoi sani e maturi, che sono quindi allo stesso tempo fonte (accessoria) e target indesiderato dei ROS. Si può ipotizzare quindi una serie di eventi a cascata, dove pochi leucociti rilasciano grandi quantità di ROS, che a loro volta alterano le fasi finali della spermiogenesi, inducendo l'abnorme maturazione di una (piccola) quota di spermatozoi rilasciati troppo precocemente che, a loro volta rinforzano lo stress ossidativo alterando le proprietà sia del fluido seminale sia degli spermatozoi sani. L'esito finale delle alterazioni metaboliche legate allo stress ossidativo è rappresentato dalla minore capacità dello spermatozoo di fertilizzare l'ovocita (figura 1)

Antiossidanti e precursori energetici per migliorare la qualità dello sperma

Nel maschio con alterazioni della concentrazione, mobilità e morfologia degli spermatozoi, quando la diagnosi e la conseguente terapia eziologica non abbiano restaurato la fertilità naturale, devono comunque essere compiuti tutti gli sforzi per ridurre l'eventuale flogosi seminale e migliorare la performance dello spermatozoo: ciò può essere ottenuto sia riducendo lo stress ossidativo con la fornitura di antiossidanti, sia aumentando la mobilità con substrati energetici. Quali devono essere gli elementi di una supplementazione? Una supplementazione esogena dovrebbe rispondere a tutte le possibili carenze del liquido seminale, da quelle energetiche alle alterazioni dei processi di ossidoriduzione. Deve quindi contenere sostanze antiossidanti, atte quindi a proteggere gli spermatozoi dallo stress ossidativo (citrato, selenio, coenzima Q10, vitamina C, acido folico, zinco e vitamina B12) e "sostanze combustibili", come il fruttosio, oppure componenti di sistemi atti ad ottimizzare l'estrazione di energia dai substrati energetici, come il sistema delle car-

► Segue a pagina 42

vi, è stata condotta l'analisi della covarianza sull'emoglobina, al fine di annullare le differenze di partenza (ANCOVA per misure ripetute con un raggruppamento). Tale analisi conferma una differenza significativa tra i gruppi relativamente all'andamento di tale parametro (figura 5).

L'osservazione si è dunque protratta fino al parto per tutte le donne che hanno assunto latteferrina nel corso dello studio (n=31, 100%) e per 8 donne (25.8%) del gruppo controllo, che non necessitavano di trattamento in quanto presentavano livelli di emoglobina al di sopra del valore soglia. I dati raccolti al parto (medie - settimana di gestazione, peso del nascituro e indice di Apgar - sono riassunti nella tabella 3.

Per quanto riguarda la tollerabilità di latteferrina, non si sono registrati effetti collaterali nel corso dell'intera osservazione.

IN CONCLUSIONE

Diverse esperienze hanno ormai confermato la validità di latteferrina nell'ambito dell'anemia sideropenica in gravidanza, grazie al suo peculiare meccanismo d'azione che si esplica in determinate situazioni di "blocco" del metabolismo del ferro e a fronte di un'ottima tollerabilità (Paesano et al., 2009). Ciò ha portato la molecola a diventare una reale alternativa terapeutica alla classica terapia marziale.

Questo studio si è prefisso di indagare, per la prima volta, l'effetto "preventivo" della latteferrina, nel medesimo campo d'indagine, ovvero l'anemia sideropenica in gravidanza. Il razionale che ci ha spinti a valutare un possibile effetto preventivo di latteferrina, piuttosto che terapeutico, poggia sulla necessità non solo di evitare quanto più possibile le note situazioni di rischio per la madre ed il neonato legate alla anemia sideropenica, ma anche di evitare terapie scarsamente tollerate, quali quelle marziali, che sono spesso associate ad una scarsa compliance da parte della paziente e dunque alla interruzione

FIGURA 3. Probabilità di osservare pazienti con Hb < 11 g/dL alle varie settimane di gestazione

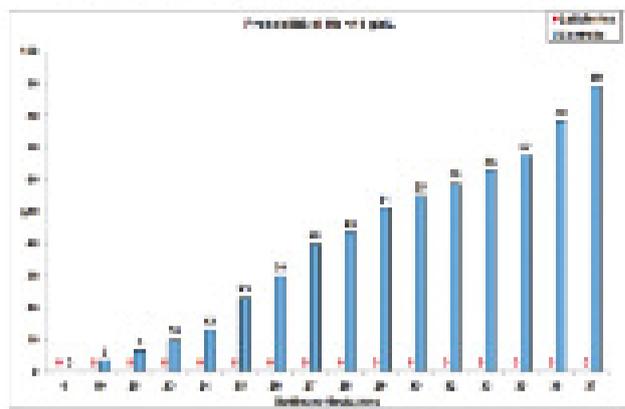


FIGURA 4. Andamento dei parametri ematocritici (a) emoglobina, (b) globuli rossi, (c) Ferritina totale, (d) Ferritina alla diversa visita (valori medi ± DS)

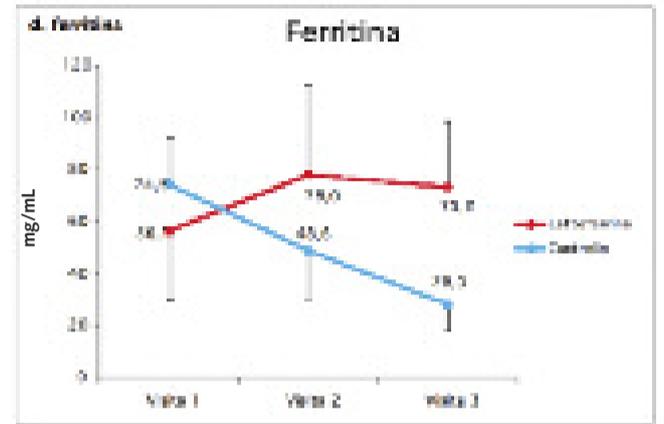
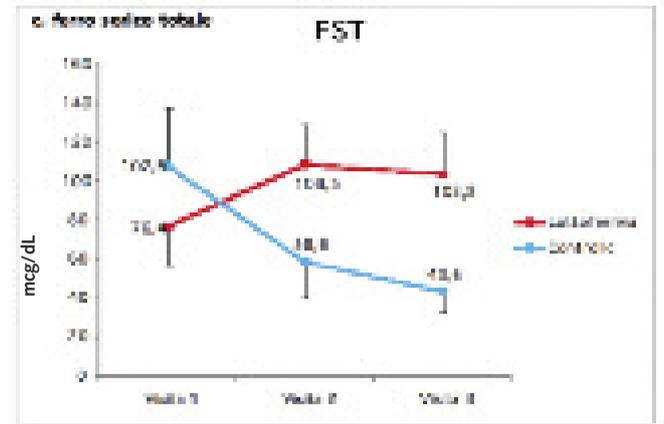
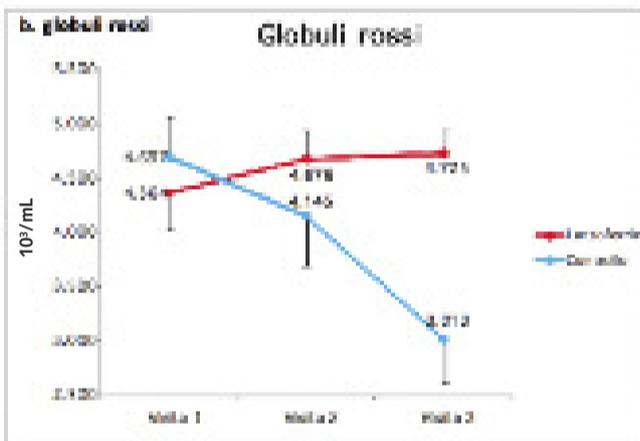
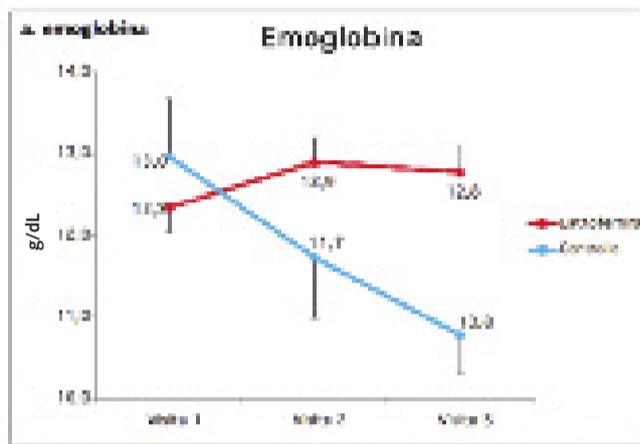
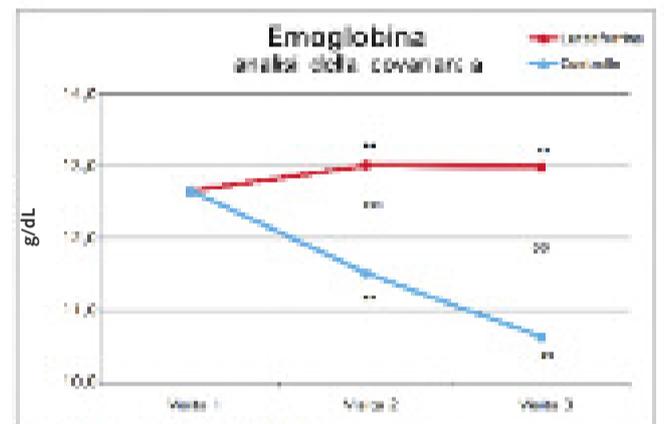


FIGURA 5. Andamento dell'Emoglobina (valori medi), nei due gruppi, nelle settimane di gestazione, secondo l'analisi della covarianza.



Differenza rispetto al P1 ** P<0.001
Tra i gruppi da P<0.001

ne della terapia marziale. Seppur disegnato con criteri osservazionali, e quindi non altamente selettivi, il presente studio conferma che la donna gravida, se non adeguatamente trattata, è predisposta a manifestare stati carenziali di ferro e quindi anche anemia sidero-

penica. Al contrario, un trattamento profilattico a base di latteferrina sembra condurre ad una stabilizzazione del quadro ematologico, in particolare per quanto riguarda i parametri legati alla carenza di ferro. I risultati dello studio indicano infatti che nessuna delle don-

ne trattate con latteferrina durante tutto il corso della gravidanza è risultata sideropenica, al contrario delle donne non trattate, i cui livelli di emoglobina sono scesi, fisiologicamente e come era lecito aspettarsi, al di sotto del valore soglia (<11 g/dl). Tali ri-

sultati, considerata anche l'ottima tollerabilità dimostrata nell'uso prolungato del prodotto, costituiscono il razionale per l'utilizzo di latteferrina nella prevenzione degli stati di carenza di ferro, e quindi dell'anemia sideropenica in gravidanza. Y

► Segue da pagina 39

nitine (L-carnitina più acetil-L-carnitina), essenziale per il rifornimento del ciclo di Krebs. Una combinazione di tutte queste sostanze, razionale sotto il profilo fisiopatologico, risponde quindi a tutti i possibili deficit presenti in un liquido seminale subfertile: da una parte abbatta i radicali liberi e riduce lo stress ossidativo, dall'altra ripristina le scorte di fruttosio, il principale metabolita energetico dello spermatozoo; infine, nel caso in cui il deficit dovesse risiedere nell'incapacità di utilizzare le risorse energetiche disponibili, fornisce carnitina come booster per la produzione di ATP. In uno studio clinico a 3 mesi

condotto da Lombardo su soggetti con ridotta qualità del liquido seminale, l'utilizzo di un supplemento con queste componenti ha migliorato sia la mobilità spermatica totale che quella rettilinea (figura 2).

Supplementazione nella PMA

Tutte le procedure di procreazione medicalmente assistita (Pma) prevedono un'estesa manipolazione di entrambi i gameti e la necessità di separare gli spermatozoi dal plasma ed eventualmente concentrarne il numero, in modo da avere campioni ad alta densità: ciò significa privare lo spermatozoo del suo ambiente naturale, il pla-

sma seminale (in cui è presente il diffuso sistema antiossidante e di sostanze nutritive) e sottoporlo a concentrazioni di ROS molto più elevate di quelle fisiologiche, il tutto in carenza di nutrienti oltre quelli eventualmente accumulati prima della centrifugazione. Appare plausibile in questo contesto l'utilità di preparare adeguatamente il liquido seminale in generale e lo spermatozoo in particolare, prima di qualunque procedura di separazione, in modo da ottenere gameti in condizioni di massima efficienza metabolica. Potrebbe quindi risultare utile la somministrazione di un supplemento in tutti i maschi prima della donazio-

ne gametica per ottenere un liquido seminale di elevata qualità e meno esposto allo stress ossidativo inevitabilmente associato alle manipolazioni della PMA. Una interessante dimostrazione dell'efficacia della supplementazione del maschio nella PMA viene da un recente studio italiano di Greco et al: una popolazione di 70 maschi è stata randomizzata in due gruppi prima di una IVF/ICSI: un gruppo è stato supplementato con un composto multicomponente mentre un gruppo riceveva placebo. Il tasso di impianto embrionario ed il numero di gravidanze ongoing alla 13° settimana è risultato significativamente più elevato nei

supplementati rispetto ai controlli. In conclusione l'infertilità maschile resta un campo vasto ed in parte inesplorato del sapere medico, spesso fonte di frustrazione, a causa della scarsità di armi terapeutiche efficaci che ci consentano una cura con restituzio ad integrum, ma, con l'aumento delle conoscenze sulla fisiopatologia spermatica e la disponibilità di efficaci preparazioni "nutraceutiche", possiamo contare su una arma in più nel difficile compito di migliorare la qualità dei parametri seminali in vivo ed in vitro, aumentando la chance di ottenere il concepimento, che resta l'end point primario della nostra azione. Y