Vliv myoinositolu na vývoj a funkci spermií

Pavel Trávník

REPMOMEDA s.r.o., Brno

Přínos použití myoinositolu v reprodukční medicíně byl popsán v řadě studií. Kromě aplikace u žen se osvědčil i při podpoře vývoje a funkce spermií.

Klíčová slova: reprodukční medicína, myoinositol, inositol, spermatogeneze, funkce spermií.

Influence of myo-inositol on the development and functions of spermatozoa

The benefit of myo-inositol in the reproductive medicine has been described in many studies. Besides the application to the women it has been proved in the support of the spermatogenesis and the sperm functions.

Key words: reproductive medicine, myo-inositol, inositol, spermatogenesis, sperm functions.

Úvod

V našem předešlém článku jsme se věnovali využití myoinositolu v reprodukční medicíně při léčbě poruch plodnosti u žen, včetně přípravy na ovariální stimulaci. V tomto článku byly popsány i základní chemické a biologické vlastnosti myoinositolu (1). Tato látka má využití i při léčbě androglického faktoru neplodnosti. I když oligoasthenoteratospermie, tedy nejčastější porucha mužské plodnosti spojená s nízkou koncentrací spermií, jejich sníženou pohyblivostí a zvýšeným zastoupením morfologicky abnormálních spermií, má multifaktoriální charakter a ze značné části je geneticky podmíněna, publikované výsledky svědčí o možnosti některé funkce spermií účinně podpořit.

Podobně jako v ženském pohlavním ústrojí i u mužů je koncentrace myoinositolu v reprodukčním traktu vyšší než v krevním séru (2). Při vývoji spermií a v jejich funkci se uplatňuje řada látek odvozených z myoinositolu, mnohočetnou úlohu zde plní receptor inositol-1,4,5-trisfosfátu.

Vliv myoinositolu na vývoj spermií

Myoinositol a jeho sloučeniny působí na vývoj spermií na dvou úrovních, na úrovni hor-

Tab. 1. Místa působení látek odvozených od myoinositolu

Cíl	Účinek
Leydigovy buňky	produkce testosteronu nezbytného pro vývoj spermií
Sertoliho buňky	prostředí pro vývoj spermatogenetické řady
prekurzory spermií	správný vývoj spermií
pohybový aparát spermií	pohyblivost spermií
mitochondrie spermií	životaschopnost a pohyblivost spermií
termotaxe	směr pohybu spermií – nalezení oocyty
akrozomální reakce	podmínka oplození
aktivace oocyty	podmínka vývoje embrya

monální regulace spermatogeneze a na úrovni pohlavního ústrojí. Na úrovni hormonální regulace se sloučeniny myoinositolu uplatňují zejména jako druhý posel, kdy inositoltrisfosfát reguluje aktivitu hormonů FSH a TSH, ovlivňujících spermatogenezi (3). Význam regulačních mechanismů spermatogeneze, zahrnujících sloučeniny odvozené od myoinositolu, potvrzuje skutečnost, že regulační protein IRBIT (IP3 receptor binding protein released with IP3), který inhibuje receptor inositol-1,4,5-trisfosfátu je exprimován v Leydigových buňkách, Sertoliho buňkách, prekurzorech spermií i ve spermiích samých (4). Největší produkce derivátů myoinositolu byla pozorována v FSH responzivních Sertoliho buňkách (2), které představují důležité prostředí pro vývojová stadia spermií počínaje spermatocyty. Transport glukózy do

Sertoliho buněk reguluje dráha fosfatidylinositol 3-kinázy/protein kinázy B (5).

Vliv inositolu pro funkce spermií

Sloučeniny myoinositolu ovlivňují pohyblivost spermií. Spermie pacientů s oligoasthenoteratospermii mají vyšší koncentraci inositol monofosfatázy-1, která defosforyluje fosfatidylinositol, který hraje roli v dráze přenosu signálu regulujícího pohyb spermií (2).

Deriváty myoinositolu se uplatňují i při funkci mitochondrií ve spermiích, myoinositol ovlivňuje membránový potenciál mitochondrií (6, 7).

Akrozomální reakce je nezbytným procesem pro průnik spermie do oocyty, při němž dochází k obnažení vnitřní akrozomální membrány a vylití obsahu akrozomálního váčku. Její start

je regulován prostřednictvím inositol 1,4,5-trifosfátu. Pro zahájení akrozomální reakce začínající po vazbě spermie na zonu obklopující vajíčko, je nezbytný mohutný přítok kalciových iontů, iontové kanály jsou řízeny dráhou fosfoinositidovým signálním systémem (8).

Termotaxe je mechanismem napomáhajícím vyhledání vajíčka spermií. Kapacitované lidské spermie rozpoznávají malé rozdíly v teplotě ve vejcovodu a v důsledku termotaxe se pohybují směrem k teplejšímu prostředí. Termotaktická odpověď spermií je závislá na vápníkovém kanálu ovládanému inositol-1,4,5-trifosfátovým receptorem (9).

Pro dokončení oplozovacího procesu je nezbytná aktivace oocyty, bez níž nedojde k dokončení formování zygoty a zahájení embryonálního vývoje. Vývoj embrya začíná řadou vln koncentrace volného intracelulárního kalcia spuštěnou spojením spermie s oocytem. Tyto vlny jsou důsledkem opakovaného uvolnění a vstřebání kalciových iontů hladkým endoplazmatickým retikulem. Uvolnění kalciových iontů je zprostředkováno fosfoinositidovým signálním systémem oocyty, vazbou inositol-1,4,5-trifosfátu na jeho receptor přítomný v membráně hladkého endoplazmatického

retikula. Inositol-1,4,5-trifosfát vzniká štěpením fosfatidylinositol 4,5-bifosfátu phospholipázou C-zeta přítomnou ve spermiích (10).

Klinické výsledky myo-inositolu v andrologii

V současné době existují výsledky aplikace myoinositolu na spermie jak in vitro, tak in vivo. Výsledky in vitro svědčí pro to, že inkubace spermií pacientů s oligoastheno-teratospermií s myoinositem zvyšuje signifikantně jejich pohyblivost a počet spermií s vyšším potenciálem vnitřní mitochondriální membrány a také výsledky oplození pomocí intracytoplazmatické injekce spermií (7).

Výsledky in vivo jsou rovněž povzbudivé. Calogero a spol. (11) prokázali u souboru mužů s idiopatickou neplodností ve dvojité zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studii, že po tříměsíčním podávání došlo k signifikantnímu zvýšení koncentrace spermií, celkového množství a podílu spermií s akrozomální reakcí bez nepříznivých vedlejších účinků. Obdobné výsledky byly publikovány i dalšími autory (12).

Myoinositol byl aplikován i ve vaginálních čípcích s cílem zlepšit výsledky u přirozeného početí (13). Autoři uvádějí, že u 5 z 50 neplod-

ných párů došlo během používání čípků k otěhotnění.

Výsledky podávání myoinositolu, prekurzoru polyfosforylovaného inositolu, ukázaly možné využití při zlepšení výsledků u některých forem mužské neplodnosti. Význam podávání myoinositolu při mužské neplodnosti upřesní další studie, provedené na rozsáhlejších souborech.

Aplikace myoinositolu

Při léčbě poruch plodnosti u mužů je doporučeno dávkování 2 g myoinositolu 2x denně perorálně po dobu 2 až 3 měsíce (10, 11). Tento způsob aplikace může prakticky ovlivnit jen vývoj spermií. Pokud bychom chtěli ovlivnit i jejich funkci při oplození, bylo by pravděpodobně třeba aplikovat myoinositol i partnerkám mužů s oligoastheno-teratospermií, aby bylo dosaženo účinné koncentrace v ženském genitálním traktu, kde se spermie pohybují a probíhá proces oplození. Dávkování by bylo obdobné (1). Preparáty u nás dostupné mají formu substance, substance dělené do sáčků, které obsahují většinou 2 g myoinositolu, případně ve formě kapslí o obsahu 550 mg nebo 750 mg.

LITERATURA

1. Trávník P. Vliv myo-inositolu na vývoj vajíček a embryí. *Prakt. lékař* 2016; 12(3): 90–92.
2. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, Soulangue C, Facchinetti F, Carlo Di Renzo G, Bizzarri M, Hod M, Cavalli P, D'Anna R, Benvenega S, Chiu TT, Kamenov ZA. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(6): 441–446. doi: 10.3109/09513590.2015.1006616. Epub 2015 Jun 2.
3. Downes CP, Macphree CH. myo-inositol metabolites as cellular signals. *Eur J Biochem* 1990; 193: 1–18.
4. Borth H, Weber N, Meyer D, Wartenberg A, Arlt E, Zierler S, Breit A, Wennemuth G, Gudermann T, Boekhoff I. The IP3 R Binding Protein Released With Inositol 1,4,5-Trisphosphate Is Expressed in Rodent Reproductive Tissue and Spermatozoa. *J Cell Physiol.* 2016; 231(5): 1114–1129. doi: 10.1002/jcp.25209. Epub 2015 Nov 16.
5. Riera MF, Meroni SB, Pellizzari EH, Cigorraga SB. Assessment of the roles of mitogen-activated protein kinase and phos-

- phatidyl inositol 3-kinase/protein kinase B pathways in the basic fibroblast growth factor regulation of Sertoli cell function. *J Mol Endocrinol.* 2003; 31(2): 279–289.
6. Condorelli RA, La Vignera S, Bellanca S, Vicari E, Calogero AE. Myoinositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? *Urology.* 2012; 79(6): 1290–1295. doi: 10.1016/j.urology.2012.03.005.
7. Rubino P, Palini S, Chigioni S, Carlomagno G, Quagliariello A, De Stefani S, Baglioni A, Bulletti C. Improving fertilization rate in ICSI cycles by adding myoinositol to the semen preparation procedures: a prospective, bicentric, randomized trial on sibling oocytes. *J Assist Reprod Genet* (2015) 32: 387–394. DOI 10.1007/s10815-014-0401-2.
8. Walensky LD, Snyder SH. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors selectively localized to the acrosomes of mammalian sperm. *J. Cell Biol.* 1995; 130(4): 857–869.
9. Bahat A, Eisenbach M. Human sperm chemotaxis is mediated by phospholipase C and inositol trisphosphate receptor Ca2+ channel. *Biol Reprod.* 2010; 82(3): 606–616. doi: 10.1095/biolreprod.109.080127. Epub 2009 Dec 2.
10. Machaty Z. Signal transduction in mammalian oocytes during fertilization. *Cell Tissue Res* (2016) 363: 169–183. DOI 10.1007/s00441-015-2291-8.
11. Calogero AE, Gullo G, La Vignera S, Condorelli RA, Vaiarelli A. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Andrology.* 2015 May;3(3):491-5. doi: 10.1111/andr.12025. Epub 2015 Apr 9.
12. Gulino FA, Leonardi E, Marilli I, Musmeci G, Vitale SG, Leanza V, Palumbo MA. Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(1): 65–68. doi: 10.3109/09513590.2015.1080680. Epub 2015 Sep 11.
13. Oliva MM, Poverini R, Lisi R, Carra MC, Lisi F. Treating woman with myo-inositol vaginal suppositories improves partner's sperm motility and fertility. *Int. J. Endocrinology* 2016: 1-5, Article ID 7621942.