

Tanja Visser  
Hoefstraat 19  
1705 EJ Heerhugowaard  
Tevens spreekuur in Schagen in Gezondheidscentrum Hoep-Zuid  
Tel. 072-5711475  
[info@dieetcare.nl](mailto:info@dieetcare.nl)  
[www.dieetcare.nl](http://www.dieetcare.nl)

## Artikel 1: Oxidatieve stress en mannelijke onvruchtbaarheid deel 1

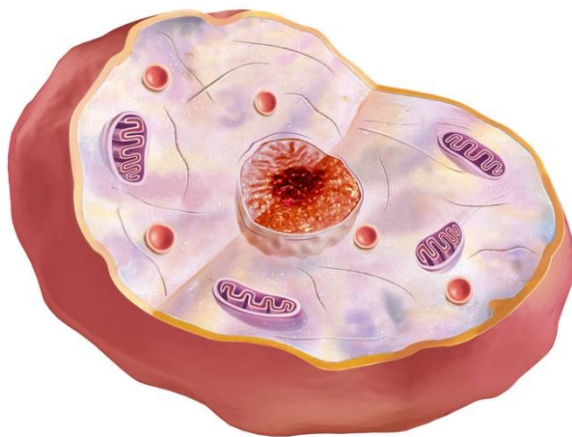
De laatste paar jaren wordt door diverse onderzoeken steeds duidelijker dat oxidatieve stress een belangrijke rol speelt bij onvruchtbaarheid van de man. Naar schatting kampt 30-80% van de onvruchtbare mannen met oxidatieve stress. Leefstijlfactoren, zoals bewegen, roken, alcoholgebruik, overgewicht en anti-oxidanten in de voeding hebben invloed op de hoeveelheid oxidatieve stress en daarmee de vruchtbaarheid. In dit artikel wordt dieper ingegaan de relatie tussen oxidatieve stress en onvruchtbaarheid en de risicofactoren.

### Ongewenst kinderloos

Eén op de 6-7 stellen is ongewenst kinderloos. Bij de helft van het aantal stellen is dit te wijten aan vruchtbaarheidsproblemen bij de man. Nieuwe onderzoeksresultaten suggereren, dat oxidatieve schade aan spermacellen bij 30-80% van de onvruchtbare mannen een grote rol speelt. Oxidatieve stress ontstaat wanneer de hoeveelheid reactieve zuurstofdeeltjes (ROS) de natuurlijke anti-oxidantcapaciteit van het lichaam overstijgt. Deze ROS worden geproduceerd door spermacellen zelf en leucocyten (witte bloedcellen) in de zaadvloeistof. ROS beschadigen het celmembraan en de mitochondriën (energiefabriekjes) van de zaadcel. Hierdoor vermindert de motiliteit (bewegelijkheid) van de zaadcel en het vermogen om de eicel binnen te dringen en te fuseren. Daarnaast kunnen ROS het DNA van spermacellen beschadigen. Dit wordt in verband gebracht met een verstoorde ontwikkeling van de blastocyst, een embryonaal ontwikkelingsstadium, waarbij de gevormde holte wordt begrensd door een enkele laag cellen.

### ROS en leucocyten

Bij zowel vruchtbare als onvruchtbare mannen worden leucocyten in de zaadvloeistof gevonden. Deze afweercellen helpen bij het vernietigen van schadelijke micro-organismen door de productie van ROS. Het is dan ook niet verwonderlijk dat leucocyten in de zaadvloeistof een belangrijke bron van oxidatieve stress zijn. Hoe meer leucocyten, hoe hoger de ROS-



productie. Echter sommige onderzoekers zagen geen verschil in de hoeveelheid leucocyten in de zaadvloeistof tussen vruchtbare en onvruchtbare mannen. Niet alleen de hoeveelheid, maar ook de activiteit van de leucocyten speelt een rol. Hoe meer ROS de leucocyten producten hoe meer onstekingsbevorderende cytokines, zoals interleukine 6, interleukine 8 en tumor necrose factor alfa er in de zaadvloeistof worden gevonden.

### **ROS en spermacellen**

Hoe meer ontwikkeld (rijp) spermacellen zijn, hoe minder ROS ze produceren. Onrijpe zaadcellen produceren aanzienlijk meer ROS dan rijpe zaadcellen. Bij de aanmaak van ROS in de zaadcel is het enzym NOX-5 betrokken. Het is nog onduidelijk of de overexpressie van dit enzym in spermacellen van onvruchtbare mannen verantwoordelijk is voor de oxidatieve stress in de zaadcel.

### **Anti-oxidanten en oxidatieve stress**

Het lichaam heeft diverse strategieën ontwikkeld om zaadcellen te beschermen tegen oxidatieve stress. De zaadcel en de zaadvloeistof beschikken over zowel enzymatische als niet-enzymatische anti-oxidanten om zich te beschermen tegen ROS. De belangrijkste enzymatische anti-oxidanten zijn SOD (Superoxide Dismutase), katalase en GPX (glutathion peroxidase). Er is een verband aangetoond tussen in ieder geval verminderde katalase-activiteit en GPX-activiteit en onvruchtbaarheid bij mannen.

Daarnaast bevat zaadvloeistof de niet-enzymatische anti-oxidanten vitamine C, E, glutathion, taurine, albumine, carnitine, carotenoïden, flavenoïden, uraat en prostasomen (extracellulaire organellen). Anti-oxidanten in de

zaadvloeistof beschermen duidelijk de spermacel tegen oxidatieve schade na de ejaculatie. Echter tijdens de spermavorming en de opslag in de testikels moeten de zaadcellen het zonder de bescherming van de anti-oxidanten in het zaadvocht doen. Zaadcellen zijn daarom extra gevoelig voor schade tijdens deze periodes. Een substantieel aantal onderzoekers hebben significante reductie gemeld in niet-enzymatische anti-oxidantactiviteit in de zaadvloeistof van onvruchtbare t.o.v. vruchtbare mannen.



### **Oorzaken van oxidatieve stress**

Maar wat zijn nu de risicofactoren voor het ontwikkelen van oxidatieve schade aan de zaadcel?

Hierbij spelen verschillende factoren een rol: Afwijkingen zonder aanwijsbare oorzaak, door medisch ingrijpen veroorzaakte afwijkingen, leefstijl, milieu, infecties, auto-immun- en inflammatoire aandoeningen, afwijkingen in de testikels en chronische ziekten.

Onder de eerst genoemde factor valt teratospermie, een aandoening waarbij het zaad te veel afwijkingen aan de kopvorm heeft.

Het gebruik van vruchtbaarheidstechnieken, zoals IVF en IUC en medicatie, zoals cyclofosfamide (chemotherapie), maar ook aspirine en paracetamol kunnen de oxidatieve stress in de zaadcel verhogen. Bij vruchtbaarheidstechnieken wordt het zaad d.m.v. centrifugeren gescheiden van de zaadvloeistof. Het zaad is dan niet langer beschermd door het anti-oxidantrijke zaadvocht. Ook het invriezen van sperma verhoogt de oxidatieve stress.

## **Leefstijl**

De leefstijl heeft veel invloed op de hoeveelheid oxidatieve stress. Roken, onvoldoende inname van anti-oxidatieve voeding, alcoholgebruik, excessen in de hoeveelheid beweging, overgewicht en psychische stress verhogen de oxidatieve stressbelasting van de zaadcel.

## **Roken**

Rokers hebben 48% meer leucocyten en 107% meer ROS in hun zaadvocht dan niet rokers. Daarbij is de concentratie van anti-oxidanten, zoals vitamine C en E in het zaadvocht verlaagd.

## **Nutriëntentekorten**

Diverse tekorten aan voedingsstoffen worden door onderzoekers in verband gebracht met oxidatieve schade aan spermacellen. Zo wordt er een verband gelegd tussen de vitamine C inname en de spermacelconcentratie en de vitamine E inname en de hoeveelheid bewegelijk, actief sperma. Bij lage concentraties vitamine C in zaadvocht wordt er meer beschadigd DNA in de zaadcel gevonden.

## **Alcoholgebruik**

(Excessief) alcoholgebruik verhoogt de aanmaak van systemische oxidatieve stress. Bovendien is de voeding van veel alcoholisten arm aan anti-oxidanten.

## **Lichaamsbeweging**

Bij zowel een tekort als een overmaat aan lichaamsbeweging stijgt de productie van ROS. In knaagdiermodellen is er een verband gezien tussen overmatige lichamelijke inspanning en een verlaging van de hoeveelheid en bewegelijkheid van spermacellen en verhoogde oxidatieve stress in de testikels.

## **Overgewicht**

Mannen met overgewicht produceren meer oxidatieve stress. Het vetweefsel maakt ontstekingsbevorderende cytokines vrij, die op hun beurt de productie van ROS door leucocyten verhogen. Bovendien zorgt het ophopen van vetweefsel in de schaamstreek ervoor dat de temperatuur in de testikels toeneemt. Een hogere testikeltemperatuur wordt in verband gebracht met verhoogde oxidatieve stress en een verminderde zaadkwaliteit.

## **Milieu**

Diverse stoffen in het milieu hebben een relatie met oxidatieve stress en onvruchtbaarheid. Enkele voorbeelden zijn phtalaten, bestrijdingsmiddelen, het conserveermiddel zwaveldioxide, luchtverontreinigingen en zware metalen. Phtalaten zijn chemische stoffen die worden gebruikt als weekmakers in plastic. Ze komen voor in verpakkingen voor voedingsmiddelen en cosmetische producten. Phtalaten komen het lichaam binnen via de voeding, huid of de luchtwegen en kunnen de aanmaak van sperma remmen en het DNA beschadigen. Zwaveldioxide (E-220) wordt als conserveermiddel gebruikt in o.a. gedroogde zidvruchten, aardappelproducten, vruchtensaus en –siroop, wijn, vruchtentoetjes, limonadesiroop en gekruide sauzen.

## **Infecties**

Recidiverende infecties van de urinewegen, gebit of de geslachtsorganen zorgen voor chronische ontstekingsreacties met een vergrote instroom van ROS-producerende leucocyten in de geslachtsorganen. Zo worden bij Chlamydia en Herpes simplex infecties verhoogde oxidatieve stress-waarden in sperma gevonden. Systemische infecties, zoals HIV, hepatitis B en C, malaria en tuberculose verhogen de hoeveelheid systemische oxidatieve stress. Bij HIV

wordt bijvoorbeeld een verhoogde hoeveelheid leucocyten en leucocytenactiviteit gezien. Bij hepatitis B en C is de spermamotiliteit verminderd.

### **Auto-immuun en inflammatoire aandoeningen**

Hieronder vallen auto-immuun- en ontstekingsreacties bij chronische, niet bacteriële prostatitis en hersteloperaties na een vasectomie (doorsnijden van de zaadleider).

### **Afwijkingen in de testikels**

Verhoogde oxidatieve stress komt voor bij o.a. een aderbreuk in de testikel, niet ingedaalde zaadballen en een verdraaide zaadleider.

### **Chronische ziekten**

De volgende chronische ziekten worden in verband gebracht met verhoogde oxidatieve stress van het sperma:

diabetes, chronische nierziekten, beta-thalassemie en afwijkingen in de homocysteïnehuishouding.

Door diabetes vermindert de aanmaak van sperma en gaat het vermogen om een erectie te krijgen achteruit. Ook hebben diabetische mannen een hoger niveau van DNA-schade van de spermacel.

Bij problemen in de homocysteïnehuishouding hoopt zich de stof homocysteïne op door een tekort aan vitamine B of een defect in het MTHFR-gen. Deze veel voorkomende afwijking zorgt voor ontstekingsreacties in het lichaam en kan zo allerlei organen beschadigen, zoals hart- en bloedvaten, gewrichten, hersenen en zenuwen. Een verhoogd homocysteïnegehalte in het bloed kan leiden tot disfunctie van de geslachtsorganen en oxidatieve stress in de testikels. Bij verschillende onderzoeken werd gezien dat bij onvruchtbare mannen er veel vaker afwijkingen in de homocysteïnehuishouding voorkomen dan bij vruchtbare mannen.

### **Samengevat:**

In deel 1 van dit artikel werd de relatie besproken tussen oxidatieve stress en onvruchtbaarheid bij mannen. De diverse risicofactoren voor oxidatieve schade aan de zaadcel kwamen aan bod. Zo kon je lezen hoe roken, onvoldoende inname van anti-oxidantrijke voeding, alcoholgebruik, excessen in de hoeveelheid beweging, overgewicht en psychische stress de oxidatieve stressbelasting van de zaadcel verhogen.

In deel 2 wordt er dieper ingegaan op de onderzoeks- en behandelmogelijkheden met speciale aandacht voor voedingsinterventies.

### **Meer informatie**

Meer praktische informatie over natuurlijke voeding en vruchtbaarheid voor man én vrouw kun je vinden in de brochure *Natuurlijke voeding bij een kinderwens* en voor gezondheidsprofessionals in de Syllabus *Natuurlijke voeding bij een zwangerschap(swens)*, te bestellen via mijn webshop [www.dieetcare-webshop.nl](http://www.dieetcare-webshop.nl).



### **Referenties**

Agarwal A, Said TM, Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. BJU Int 2005;95:503-507.

Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, Thomas AJ Jr, Alvarez JG, Sikka SC, Reactive oxygen

species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril* 2006;b 86:878-885.

Aitken RJ, West K, Buckingham D Leukocytic infiltration into the human ejaculate and its association with semen quality, oxidative stress, and sperm function. *J Androl*1994;15:343-352.

Alkan I, Simsek F, Haklar G, Kervancioglu E et al Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *J Urol* 1997;157:140-143.

Bezold G, Lange M, Peter RU Homozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and male infertility. *N Engl J Med* 2001;344:1172-1173.

Dandekar SP, Nadkarni GD, Kulkarni VS et al Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in male infertility. *J Postgrad Med* 2002;48:186-189. discussion 189–190.

Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR et al Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2005;20:1006-1012.

Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ et al Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl* 1997;18:194-202.

Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM et al. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update* 2007;13:225-238.

Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK et al Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11003-11006.

Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ et al Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res*1996;351:199-203.

Fujii J, Iuchi Y, Matsuki S et al Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues. *Asian J Androl*2003;5:231-242.

Gambera L, Serafini F, Morgante G et al Sperm quality and pregnancy rate after COX-2 inhibitor therapy of infertile males with abacterial leukospermia. *Hum Reprod* 2007;22:1047-1051.

Garrido N, Meseguer M, Alvarez J et al Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men. *Fertil Steril* 2004;b 82(Suppl 3):1059-1066.

Gurbuz B, Yalti S, Ficicioglu C et al Relationship between semen quality and seminal plasma total carnitine in infertile men. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:653-656.

Hauser R, Meeker JD, Singh NP et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 2007;22:688-695.

Koch OR, Pani G, Borrello S et al. Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury. *Mol Aspects Med*2004;25:191-198.

Lee HC, Jeong YM, Lee SH et al Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility. *Hum Reprod* 2006;21:3162-3170.

Lewis SE, Sterling ES, Young IS et al. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril*1997;67:142-147.

Meng Z, Bai W Oxidation damage of sulfur dioxide on testicles of mice. *Environ Res*2004;96:298-304.

Mostafa T, Tawadrous G, Roaia MM et al. Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males. *Andrologia*2006;38:221-224.

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*2002;a 78:491-499.

Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *Int J Androl* 2006;29:569-575.

Therond P, Auger J, Legrand A et al. Alpha-tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes. *Mol Hum Reprod*

1996;2:739-744.

Tremellen, K, Human Reprod. Update, 2008 May-Jun;14(3):243-58 Epub 2008 Feb 14.