




 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA
 Dipartimento di Pediatria, Ostetricia
 e Medicina della Riproduzione
 Clinica Ostetrica e Ginecologica

**Summit Nazionale
 in Medicina
 della Riproduzione**

La sterilità di coppia ed il fattore età

Presidenti:
 V. De Leo, F. Petraglia

SIENA
 22 • 24 Aprile 2010

STRESS, PESO E RIPRODUZIONE



Roberto Maggi

Dipartimento di Endocrinologia, Fisiopatologia e
Biologia Applicata



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

COMPORAMENTO

Insieme di azioni attivate dal nostro cervello finalizzate ad un preciso scopo biologico

Comportamenti fondamentali

Riproduzione
Alimentazione (fame e sete)

Comportamenti istintivi

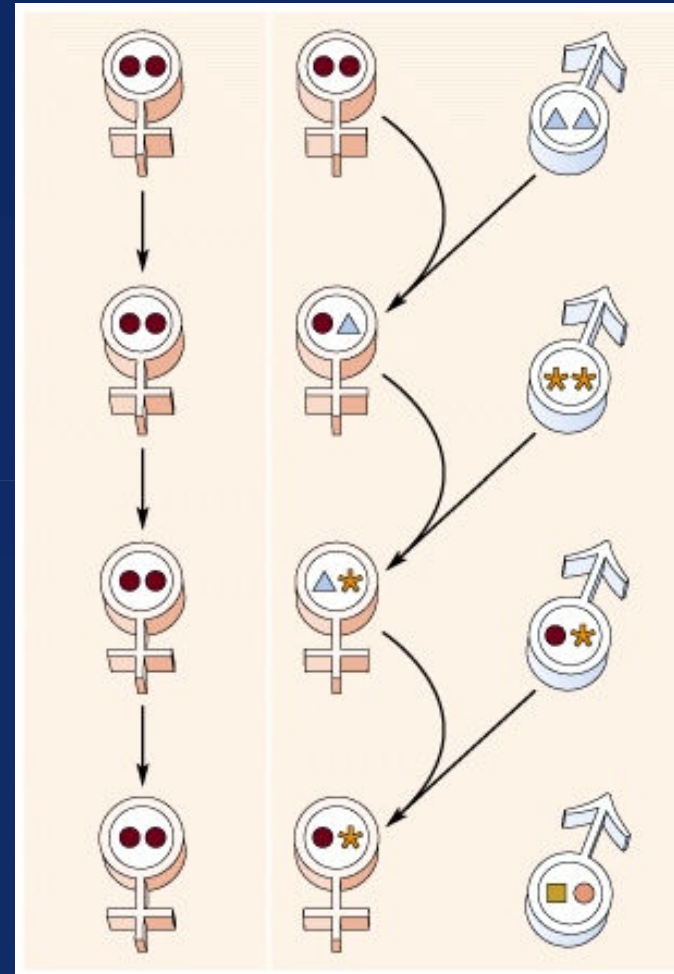
Omeostatici
*Termoregolazione
Pressione arteriosa
Battito cardiaco,
ecc.*

Comportamenti volontari



Vantaggi della riproduzione sessuale

- Più variazioni genetiche
- Selezione genetica
- Evoluzione più rapida
- Migliore resistenza all'ambiente
- Ma.....



....la riproduzione sessuale ha un costo....

- Altera la genetica costruita dai genitori
- Richiede DUE genitori.
- Richiede la specializzazione dei genitori a produrre ovociti o spermatozoi.

CONSUMO DI ENERGIA
(maggiore nella femmina)



ALIMENTAZIONE



PRIORITA' ENERGETICHE

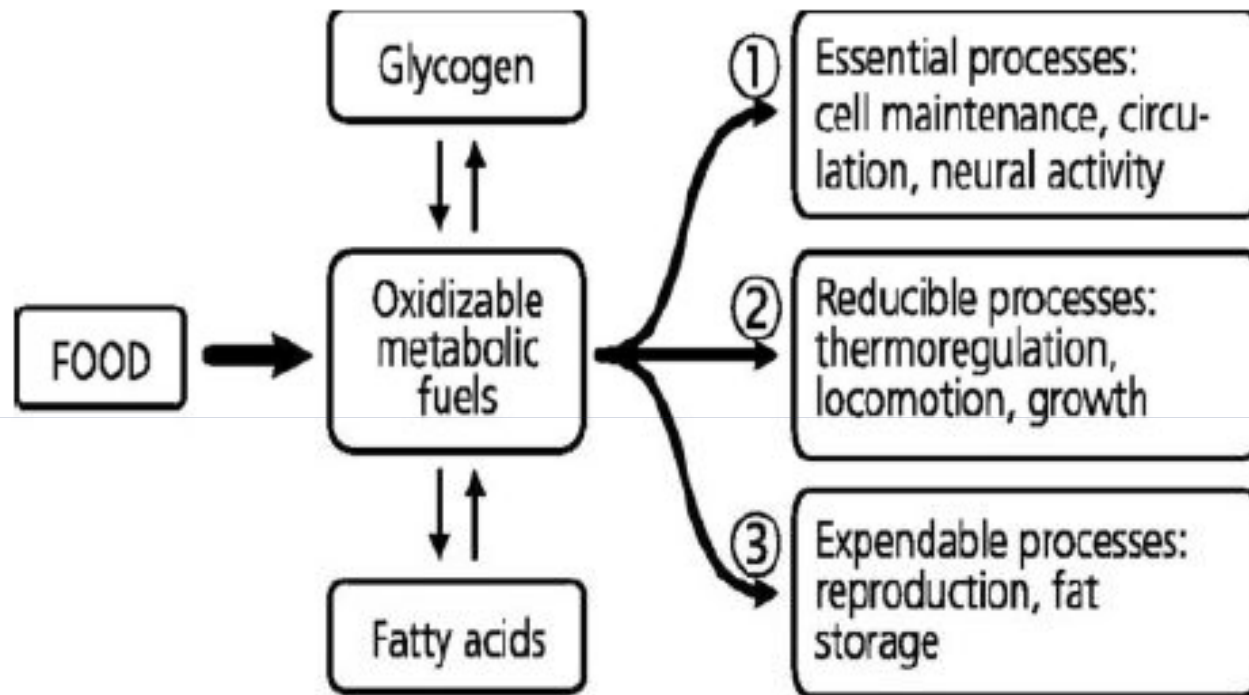


Figure 1. Partitioning of metabolic fuels by priority (Wade and Jones, 2004).





Peso corporeo e fertilità



*Le tre grazie
Rubens (1638)*



*Venere di Milo
(130 a.C.)*



Situazioni nutrizionali legati ad alterazioni della fertilità

- Sottonutrizione > perdita di peso
- Obesità
- Diete specifiche
(vegetariane, ad alto tenore di grassi ecc)
- Specifici componenti alimentari
(grassi, fibre, soia, carotene)



Effetti della perdita di peso corporeo

-10/15%

riduzione della produzione di estrogeni e testosterone (F,M), oligomenorrea, amenorrea

- 25%

diminuzione della produzione di spermatozoi (M)

Anoressia nervosa

Amenorrea nel 15-30% dei casi(Watson and Andersen, 2003; Miller *et al.*, 2005).

Il ripristino del peso corporeo perso può portare a normalizzazione dei livelli ormonali e della fertilità



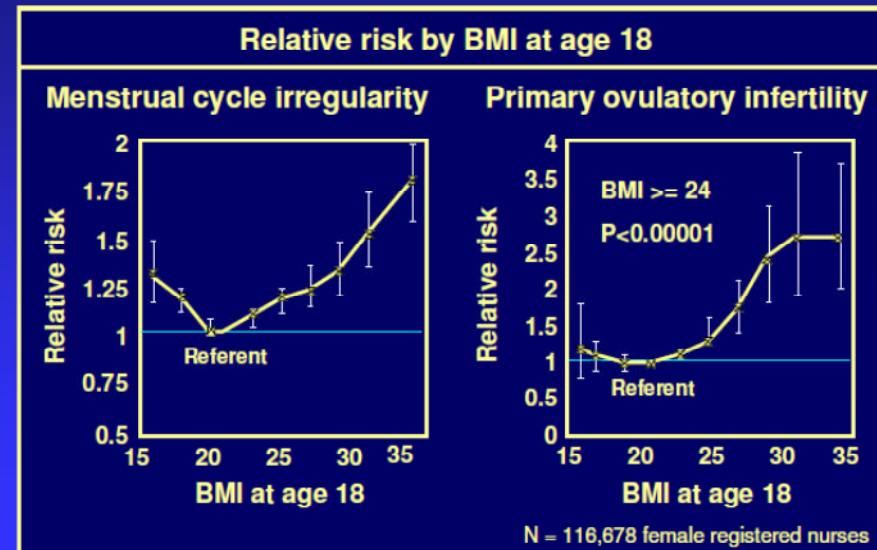
Aumento del peso corporeo: obesità



BMI >30 nella donna

- Irregolarità mestruali
- Insufficienza ovarica primaria

Obesity and Infertility



Reference:
Rich-Edwards JW et al. Am J Obstet Gynecol 1994;171(1):171-177



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

Obesità e fertilità

Donna

- Menarca precoce
- Oligo-Amenorrea
- Anovulazione cronica
- Iperandrogenismo
- Implicazioni patofisiologiche nella PCOS
- Aumentato rischio di aborto
- Ridotto successo di ART
- Aumentato rischio di morbidità in gravidanza
- Aumento morbidità e mortalità fetale
- Aumento rischio parto pretermine

Uomo

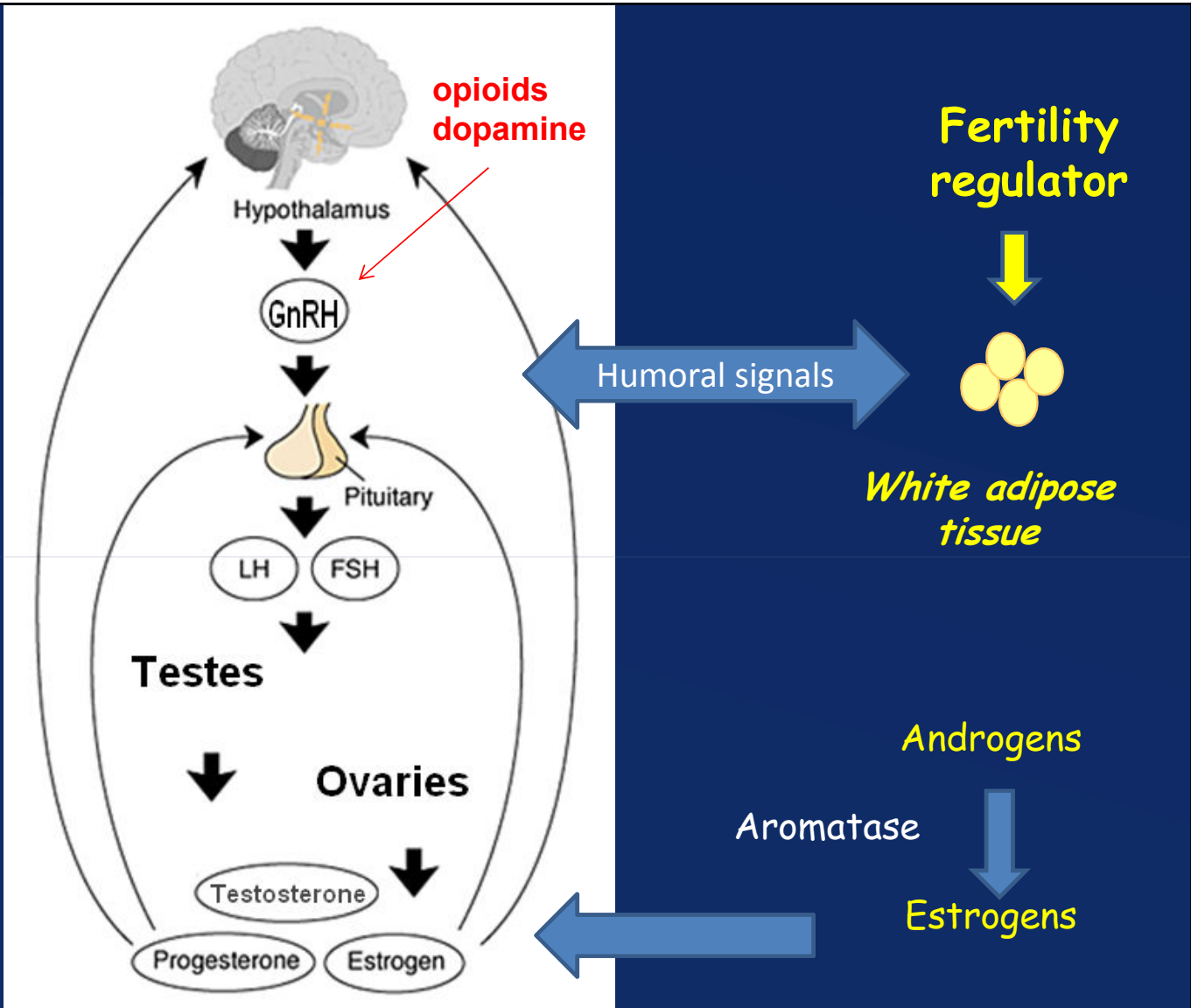
- Ipotestosteronemia
- Iperestrogenismo
- Ipogonadismo
 - Ipogonadotropo (obesità massiva)
- Disfunzione erettile
- Riduzione della spermatogenesi (rara)



Quale differenza fra troppo magri e troppo grassi?

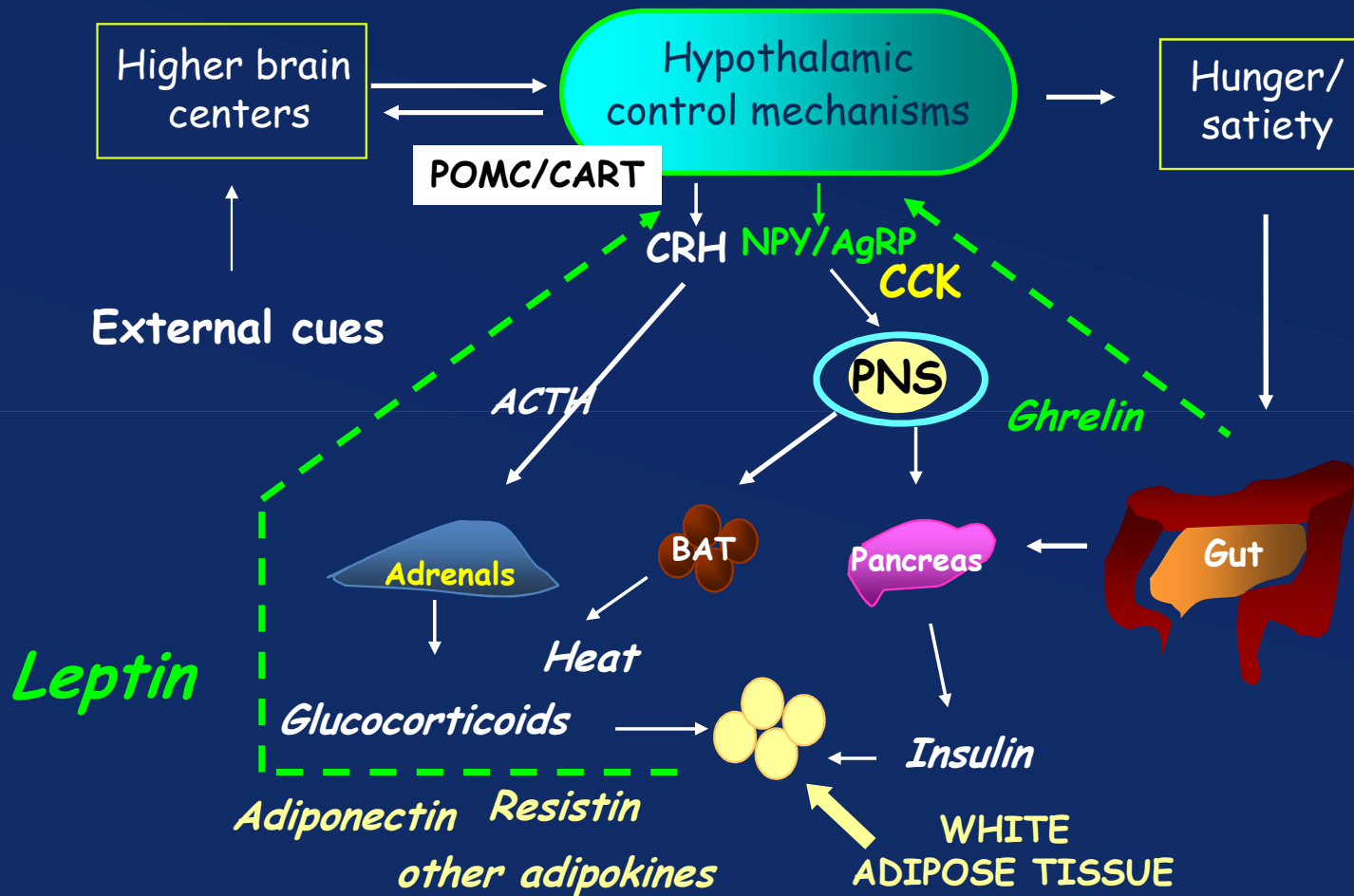
Tessuto adiposo





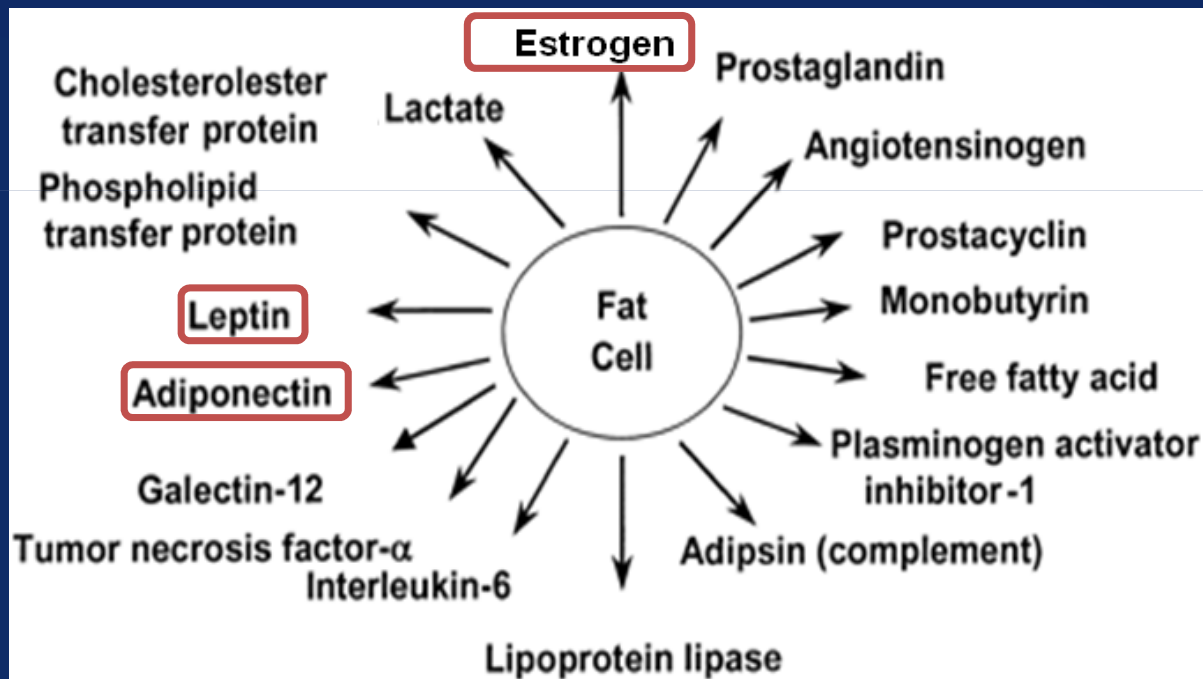
Endocrine Reproductive axis

Segnali fisiologici coinvolti nella regolazione del bilancio energetico



~~ADIPOSO: TESSUTO o ORGANO?~~

*Non solo riserva di trigliceridi,
ma un organo endocrino che metabolizza steroidi
e produce ormoni peptidici (adipokine) con azioni pleiotropiche*

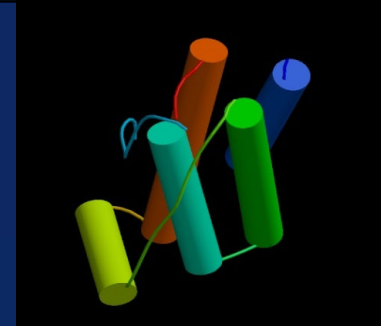


1954 - CRP
1987 - Metaboliti steroidi sessuali
1993 - TNF
1994 - *Leptina*
1995 - Adiponectina
2001 - Resistina
2004 - Visfatina

McTiernan, 2005
Bray, 2002
Garofalo, 2005



LEPTINA

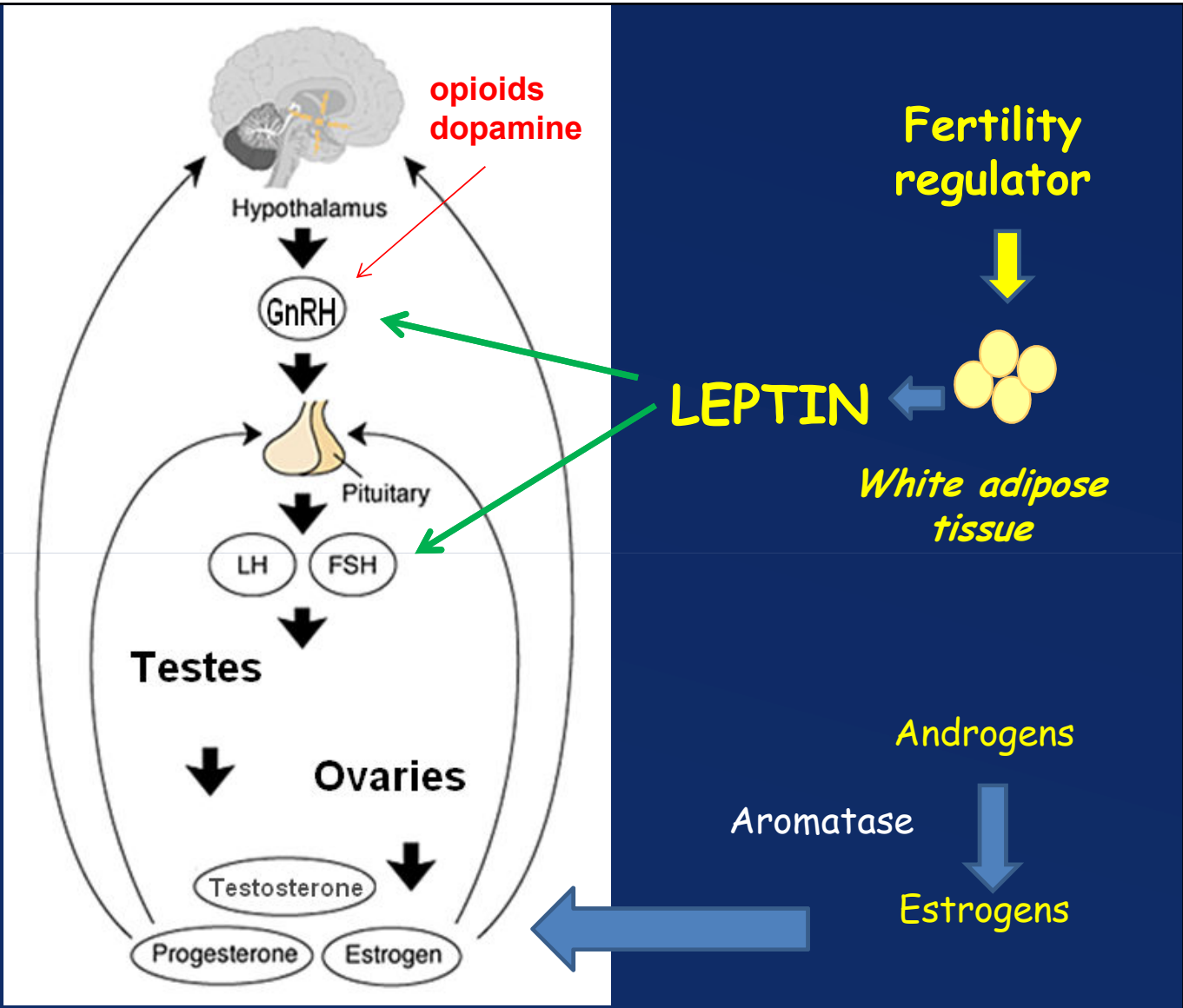


- *146 aa (16 kDa) della famiglia delle citochine classe I*
- *espressione (tessuto adiposo, cervello, ipofisi, stomaco, placenta)*
- *Informa i centri di controllo sulle riserve di energia disponibile*
- *Induce sazietà e aumenta dispendio energetico (via attività simpatica)*
- *Svolge ruolo permissivo sulle funzioni riproduttive*
- *Altri effetti (proliferazione cell, angiogenesi, metabolismo osseo, ecc.)*

Sono state descritte alcune famiglie di obesi monogenici con mutazioni in leptina o leptina-recettore.

Fenotipo: obesità, ritardo puberale



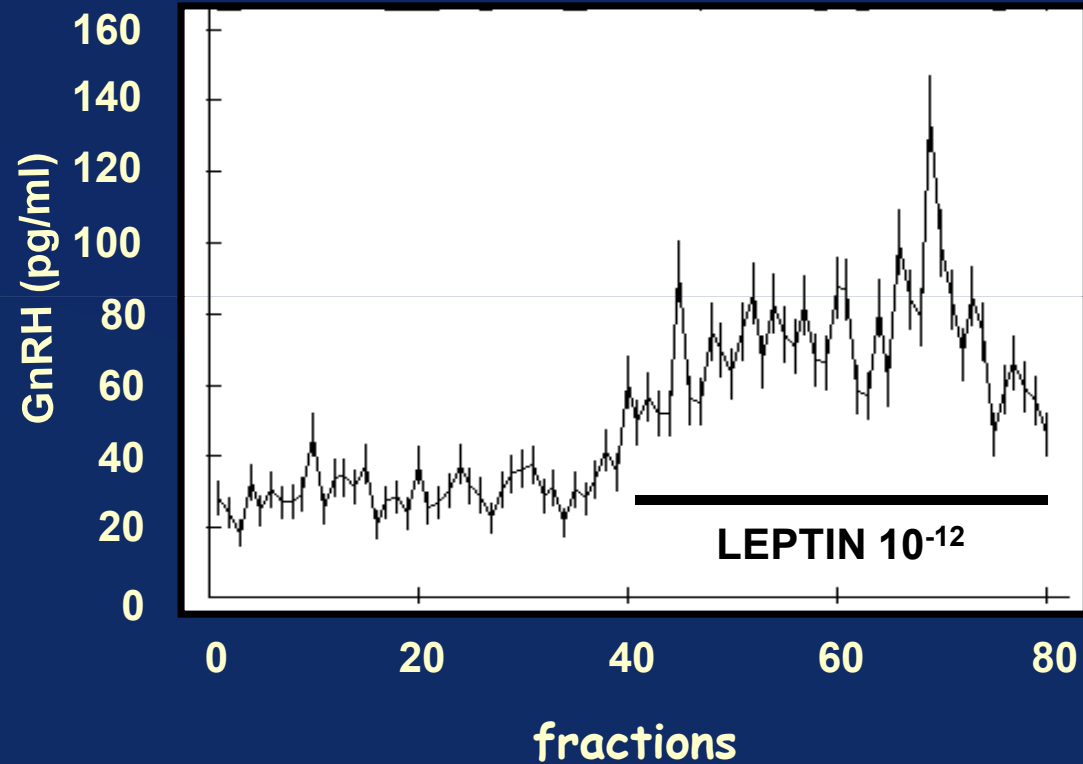
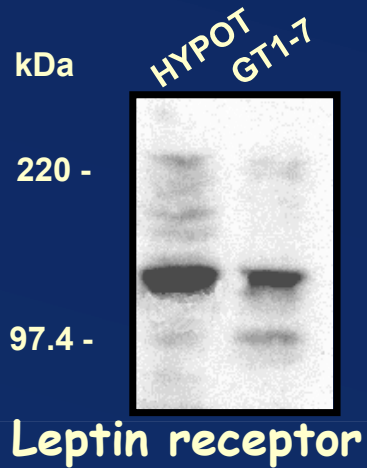


Endocrine Reproductive axis



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

LEPTIN AND GnRH-SECRETING NEURONS



Magni et al., 1999



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

**KiSS-1/kisspeptins and the metabolic control of reproduction:
Physiologic roles and putative physiopathological
implications**

PEPTIDES 30 (2009) 139-145

J.M. Castellano^{a,b,c}, J. Roa^{a,b,c}, R.M. Luque^{a,b,c}, C. Dieguez^{b,c}, E. Aguilar^{a,b,c},
L. Pinilla^{a,b,c}, M. Tena-Sempere^{a,b,c,*}

KiSS-1



GnRH

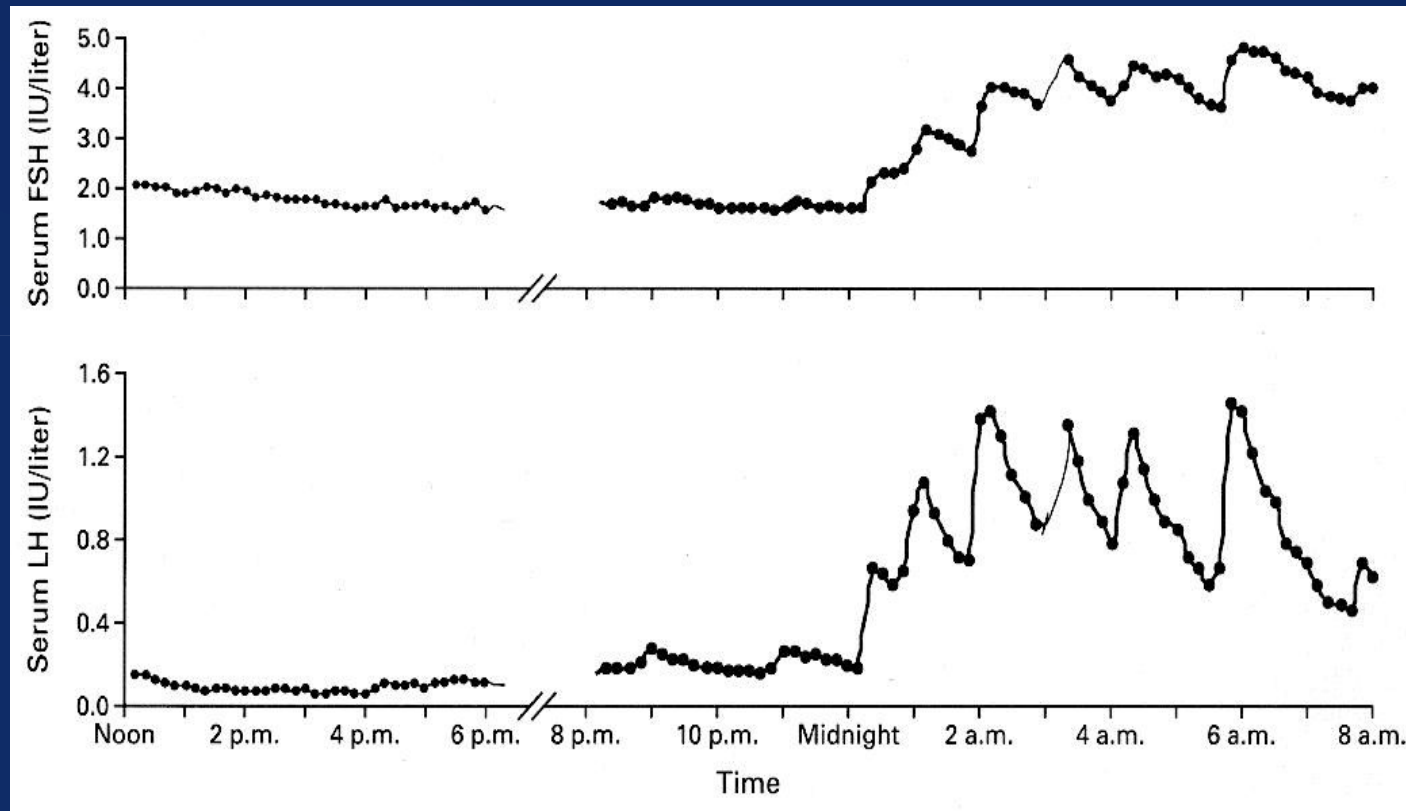


PUBERTA'

LEPTINA



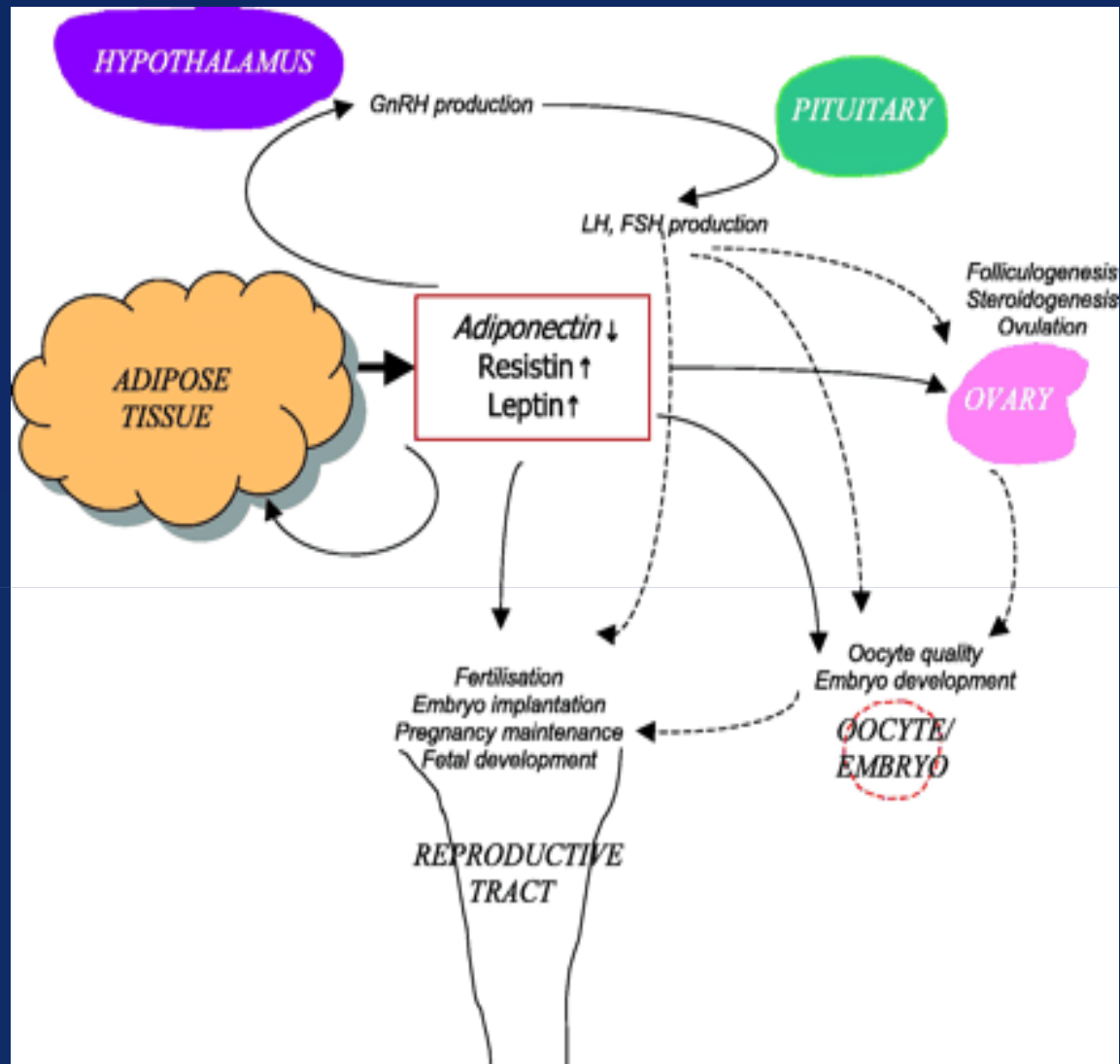
Serum FSH and LH concentrations in a patient with congenital leptin deficiency after 12 months of leptin treatment



Farooqi et al., 1999




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA



Mitchell et al., 2005



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

Leptin ←  ← *Insulin*

Obesità >> Insulino-resistenza >> iperinsulinismo
 ✓
leptino-resistenza



EFFETTI

Aumento androgeni ovarici e surrenalici

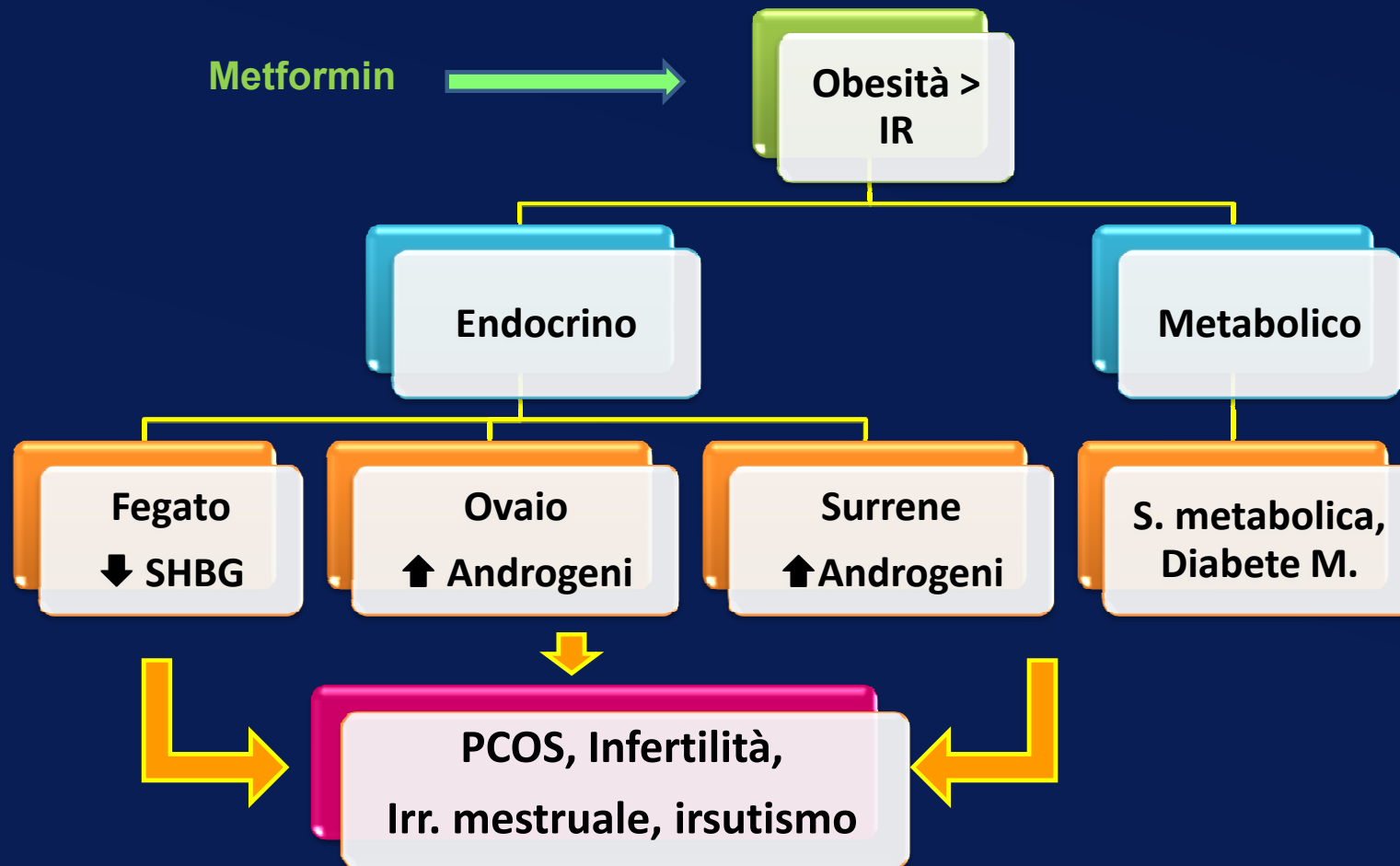
Aumento secrezione LH

Riduzione SHBG



Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

60% delle pazienti mostrano obesità



E nel maschio?

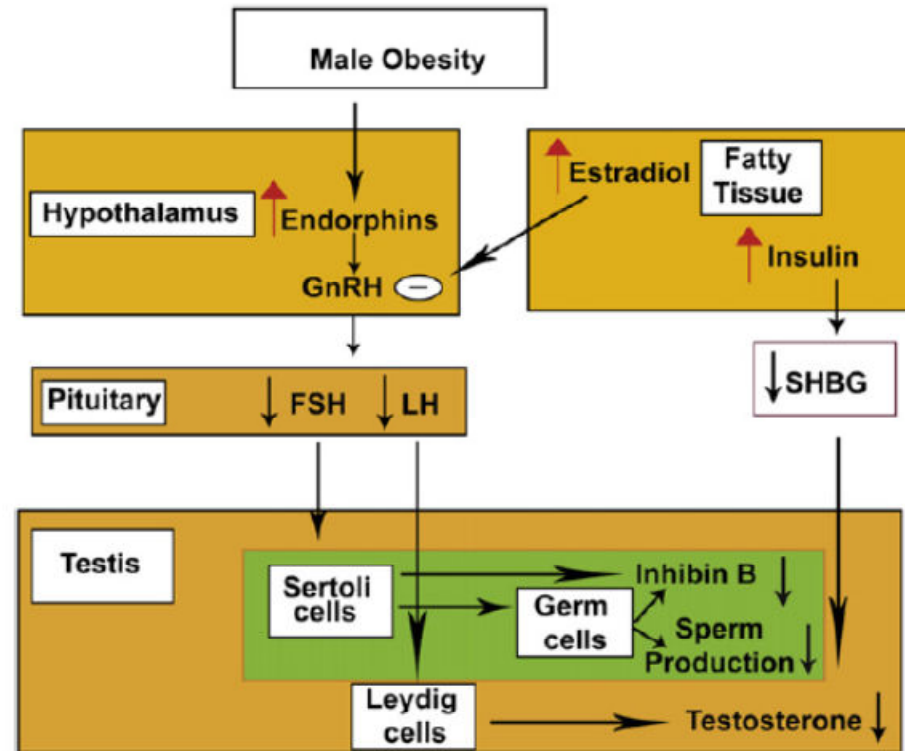
Iperestrogenismo da
conversione periferica

Lieve oligozoospermia

Androgens
↓
Aromatase
↓
Estrogens

FIGURE 1

Proposed pathways for hormonal alterations associated with male obesity.



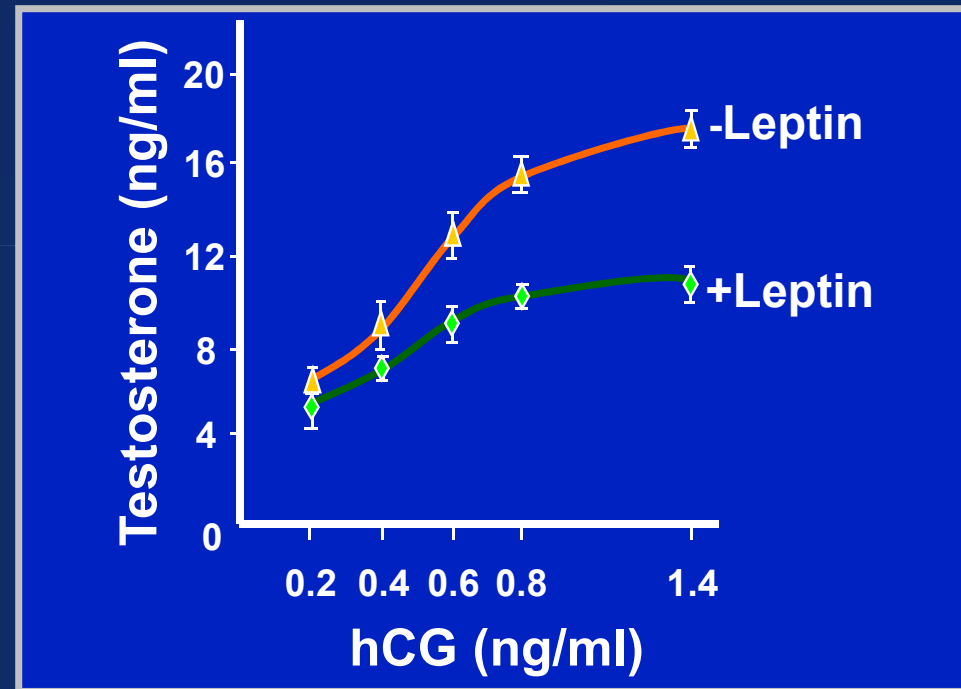
Hammoud. Obesity and male infertility. Fertil Steril 2008.

Ahmad O. Hammoud, Fertil Steril 2008



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

- Elevata leptinemia in uomini ipogonadici
- Testosterone normalizza la leptinemia
- Leptina modifica la produzione di testosterone



Caprio et al., 1999



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

Frequente nel maschio...

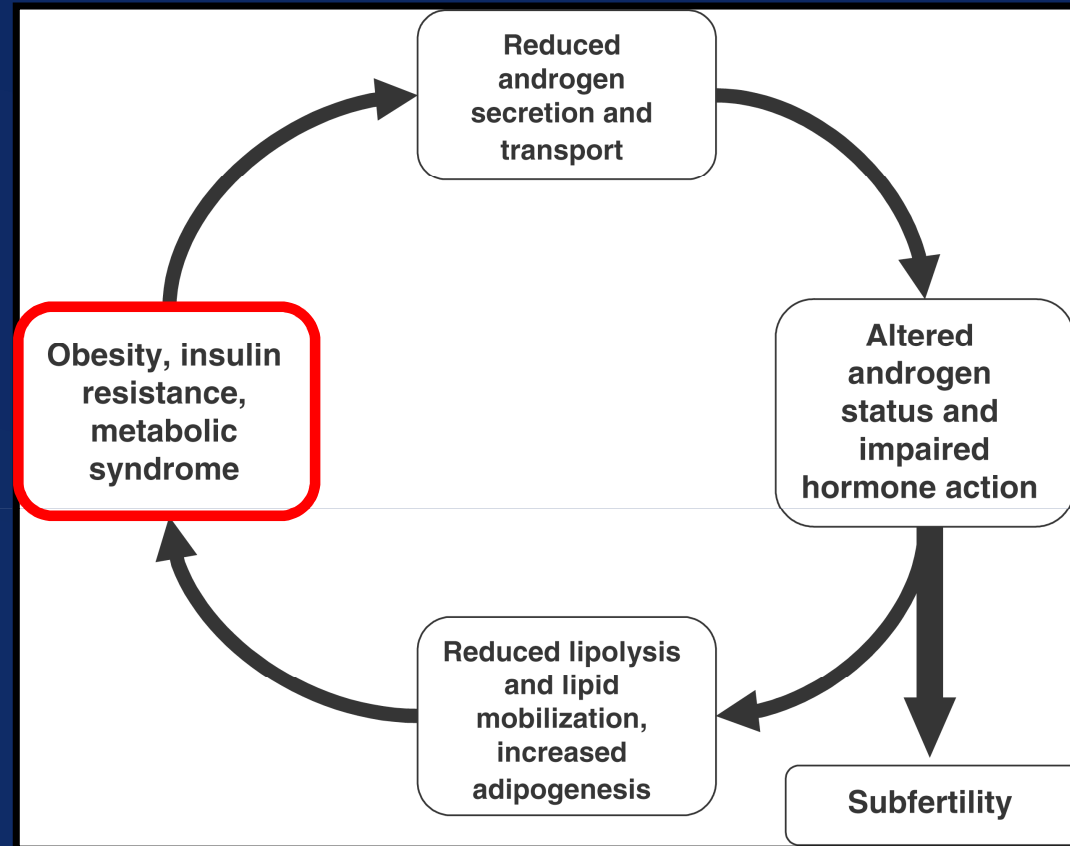
Sindrome metabolica

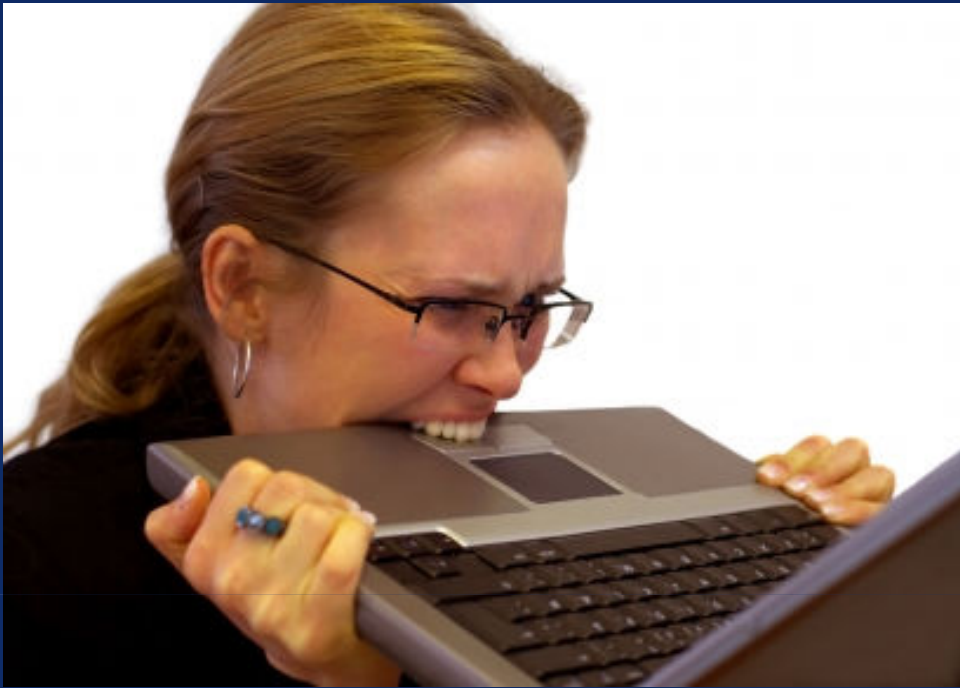
- obesità addominale
- dislipidemia
- ipertensione
- alterazioni omeostasi glicoinulinemica
insulinoreistenza
(almeno due)

Ipogonadismo

disfunzione erettile







STRESS

Fisico
Psichico
Alimentare



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

COMMON MODIFIERS OF THE STRESS RESPONSE

1. Sex
2. Genetic factors
3. Social factors e.g. hierarchy
4. Age
5. Physical environment
6. Learning and conditioned experiences
7. Emotional (hormonal) states e.g., 4α -andosterone
8. Nutrition
9. Prenatal experiences – genetic and epigenetic
10. Cumulative effects

1956 Hans Selye



LA TRIADE DELLA DONNA ATLETA

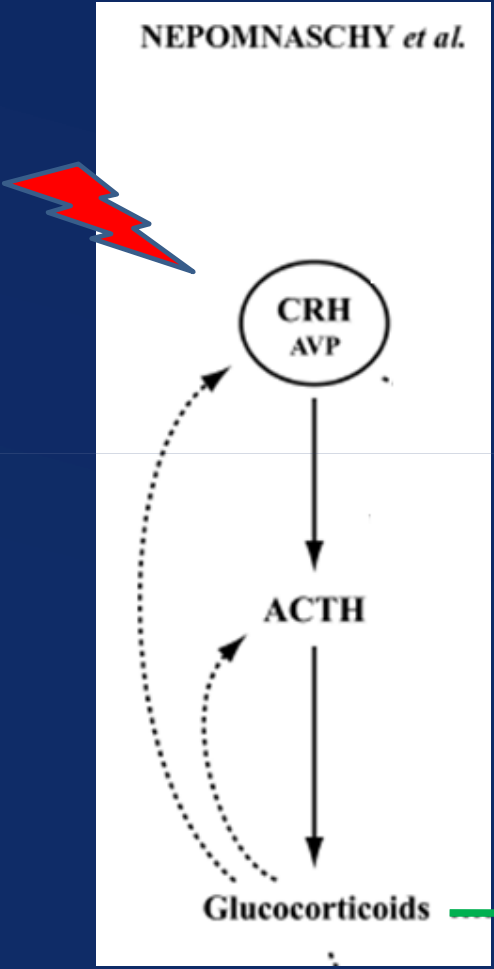


E'caratterizzata da:

- ❑ AMENORREA
- ❑ DISORDINI
DEL COMPORTAMENTO
ALIMENTARE
- ❑ OSTEOPOROSI

La causa è un deficit dovuto a uno sbilanciamento tra l'energia che si brucia e quella introdotta con il cibo: il corpo per conservare energia sopprime funzioni non essenziali, come ad esempio la riproduzione

STRESS



Adaptive responses



HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL REGULATION AND FERTILITY

Cortisol in the short-term mobilizes energy –
in the long-term causes:

1. Muscle wastage
2. Hypertension
3. Impaired immunity
4. Impaired fertility



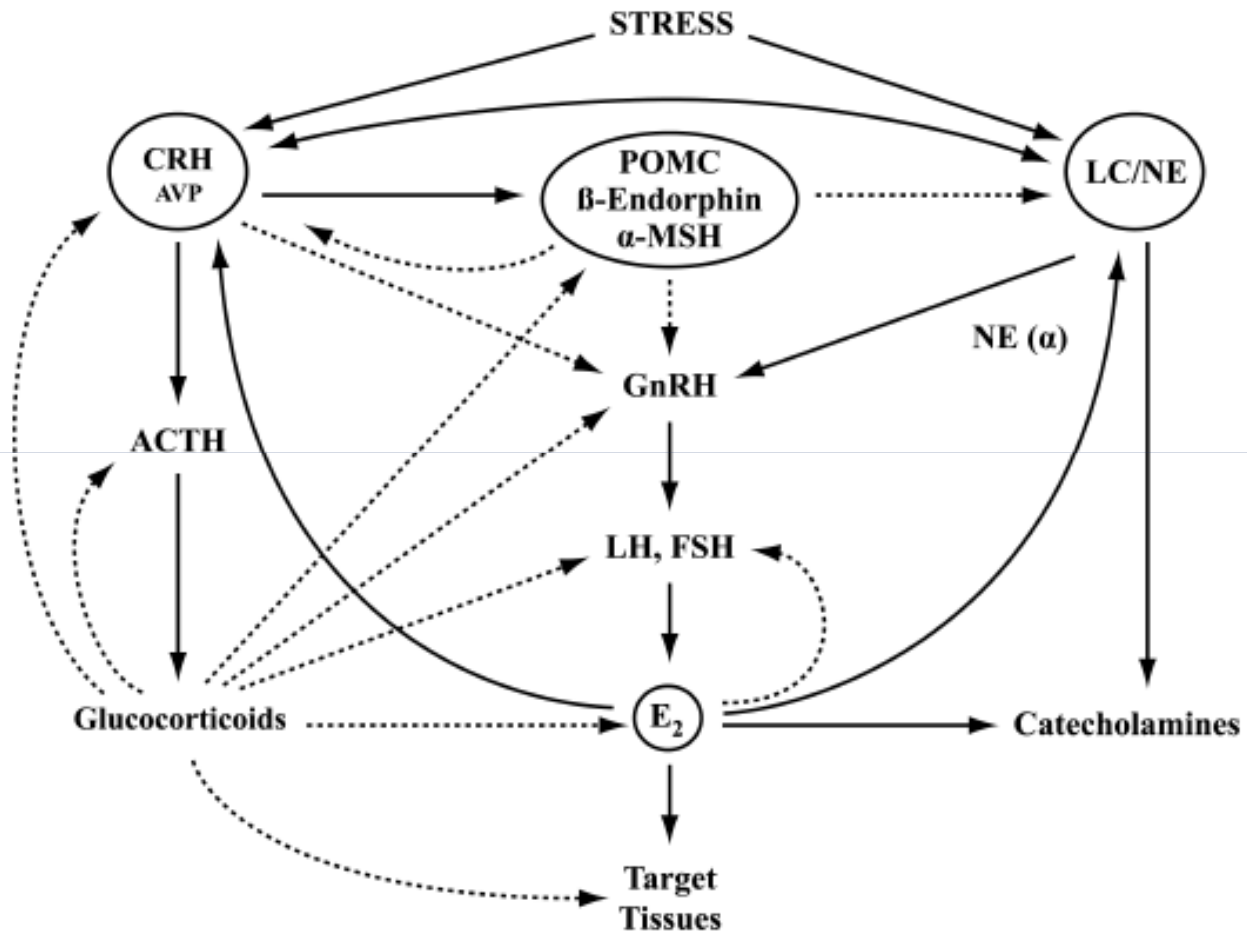
Sydney Morning Herald September 6, 2007 page 10

The magnitude of stress is not so much of what happens to you, but
how your body responds to change – **SELF ACTUALIZATION**

NEPOMNASCHY *et al.*

353

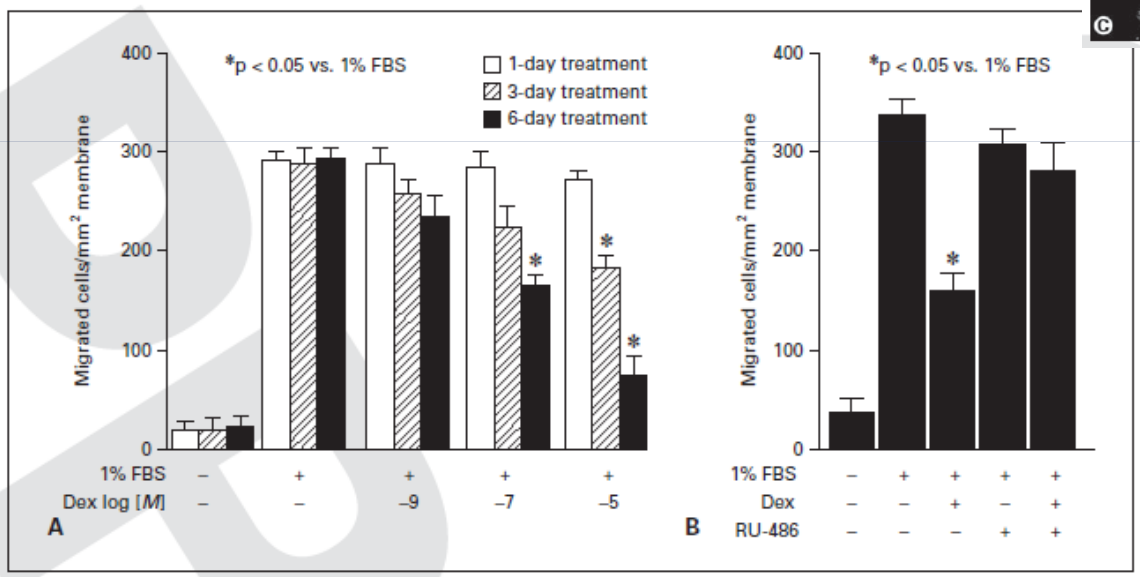
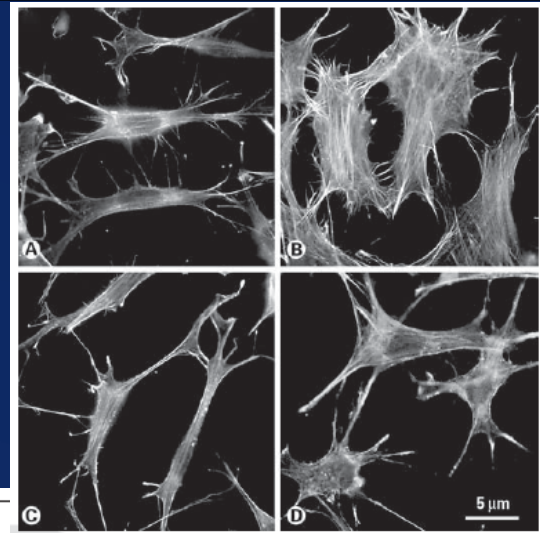
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1113: 350–364 (2007).



Expression and Differential Effects of the Activation of Glucocorticoid Receptors in Mouse Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons

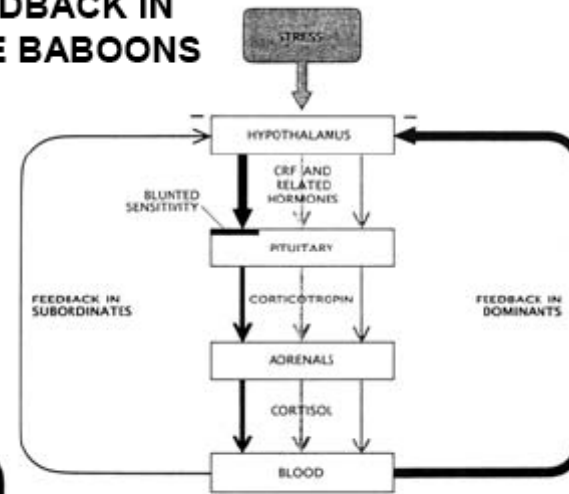
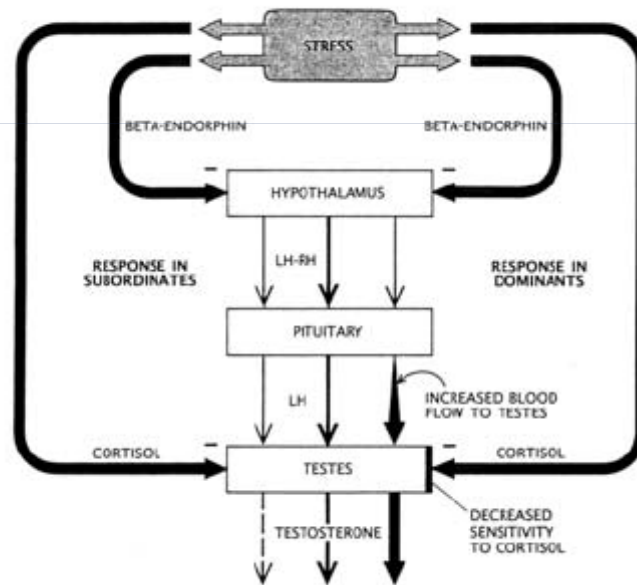
D. Dondi^a M. Piccolella^a E. Messi^a M. Demissie^b A. Cariboni^a S. Selleri^c
F. Piva^a A. Samara^a G.G. Consalez^d R. Maggi^a

© S. Karger AG, Basel
PROOF Copy for personal use only
ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.



TESTOSTERONE AND CORTISOL FEEDBACK IN DOMINANT AND SUBORDINATE MALE BABOONS

Mechanism regulating the release of cortisol is disrupted in subordinate males because the mean basal cortisol levels are higher compared with the dominants and under stress the subordinate male's feedback signal is weak



Testosterone levels in dominant males rise initially because the testes become relatively insensitive to cortisol and because the flow of blood to the testes increases for a time. This increase flow actually increases the amount of LH that is received by the testes

(From Sapolsky, R. *Scientific American* 262:1990;106-113)



German concentration camps during the Holocaust

(Alfred Pasternak, MD, and Philip G. Brooks, MD, 2007)

Table 1 Menstrual patterns pre-internment
(N = 572)

Menstrual pattern	No. (%)
Regular	521 (91.1)
>Monthly	11 (1.9)
Every 1-3 months	33 (5.8)
<Every 3 months	7 (1.2)

Table 2 Change in menstrual frequency during internment
(N = 576)

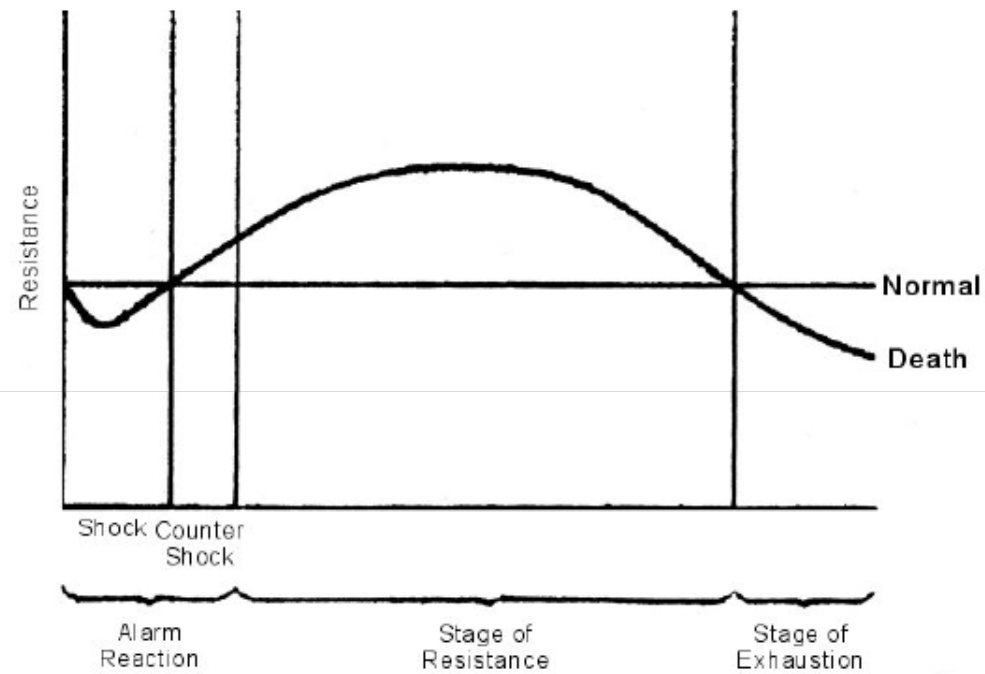
Menstrual change	No. (%)
No change	14 (2.4)
More frequent	1 (0.2)
Less frequent (every 1-3 mos.)	10 (1.7)
Less frequent (every 4-7 mos.)	5 (0.9)
Less frequent (every 7-12 mos.)	0 (0)
No periods	546 (94.8)

Table 4 Time to resumption of periods postliberation
(N = 558)

When periods resumed	No. (%)
Immediately	77 (13.8)
1-3 months	243 (43.6)
4-6 months	143 (25.6)
7-12 months	45 (8.0)
> 1 year	50 (9.0)



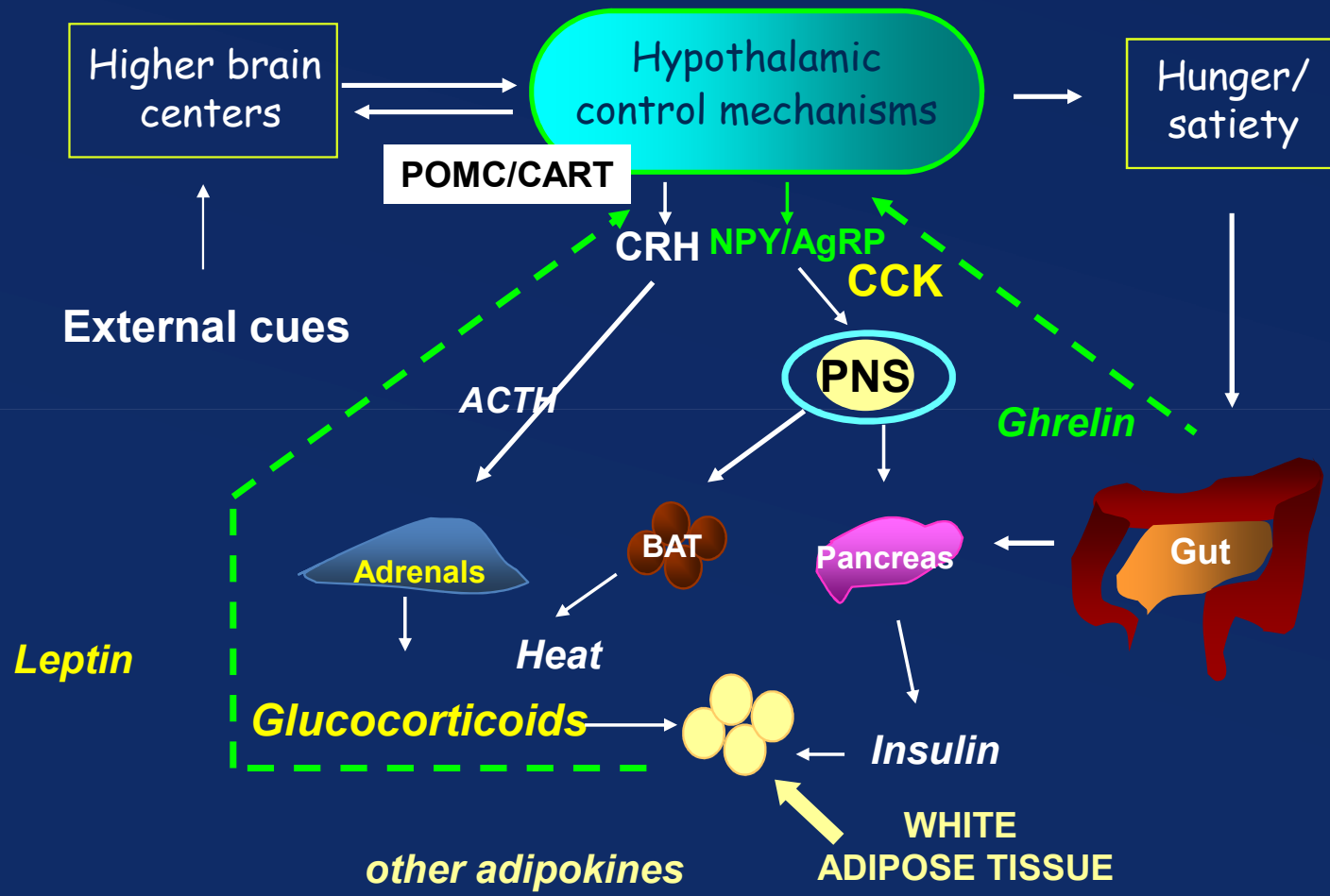
THE GENERAL ADAPTATION SYNDROME



(From Selye H. The Stress of Life. McGraw Hill, 1976)



Segnali fisiologici coinvolti nella regolazione del bilancio energetico

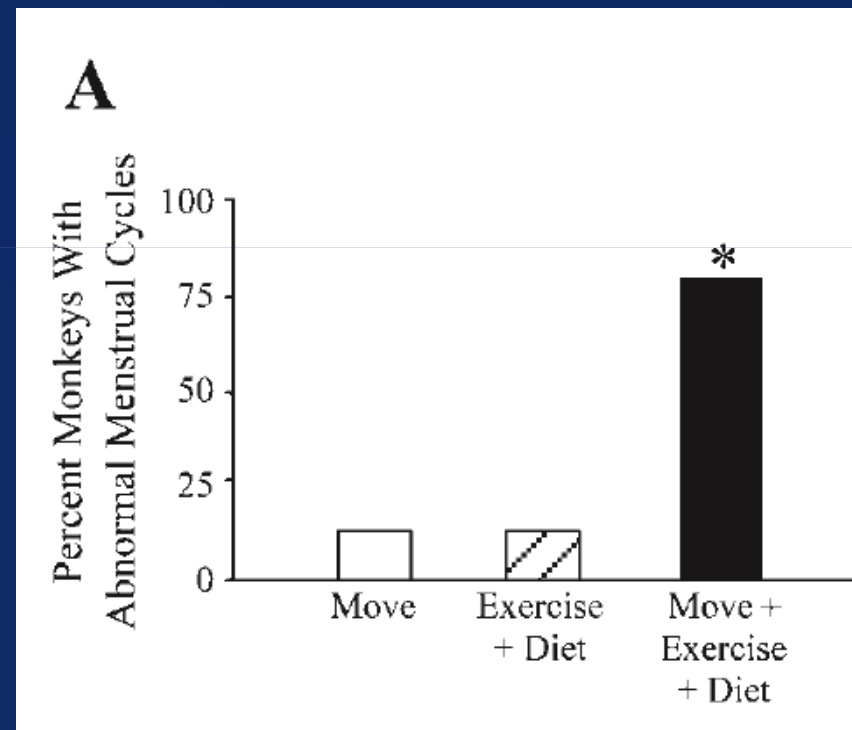


Am J Physiol Endocrinol Metab 293: E270–E276, 2007.
First published April 3, 2007; doi:10.1152/ajpendo.00108.2007.

Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys

Nancy I. Williams,^{1,2,6} Sarah L. Berga,^{1,3,5} and Judy L. Cameron^{1,2,4}

In women, functional hypothalamic amenorrhea can develop in the absence of significant weight loss, excessive exercise, or profound psychosocial disruption.



Situazioni di incremento temporaneo della Prolattina

- ✓ Sforzo fisico intenso
- ✓ Attività sessuale
- ✓ Stress
- ✓ Sonno
- ✓ Pasto
- ✓ Eccessiva stimolazione del capezzolo
- ✓ Ciclo mestruale (metà e fase luteinica)

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion.
Physiol Rev 2000; 80:1523-631



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

Major Physiological Actions of Prolactin

Males

Females

Essential for the secretion of milk

During pregnancy,
breast enlargement to prepare mammary gland to lactation
(together with estrogens e progesteron)

After delivery,
maintainance and promotion of milk production

Able to suppress gonadal function





possibile associazione tra infertilità maschile ed esposizione a diversi effetti della guerra civile in Libano:

Stress
Agenti chimici

Civil war and male infertility in Lebanon
Loulou Kobeissi, et al. Fertil Steril. 2008



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

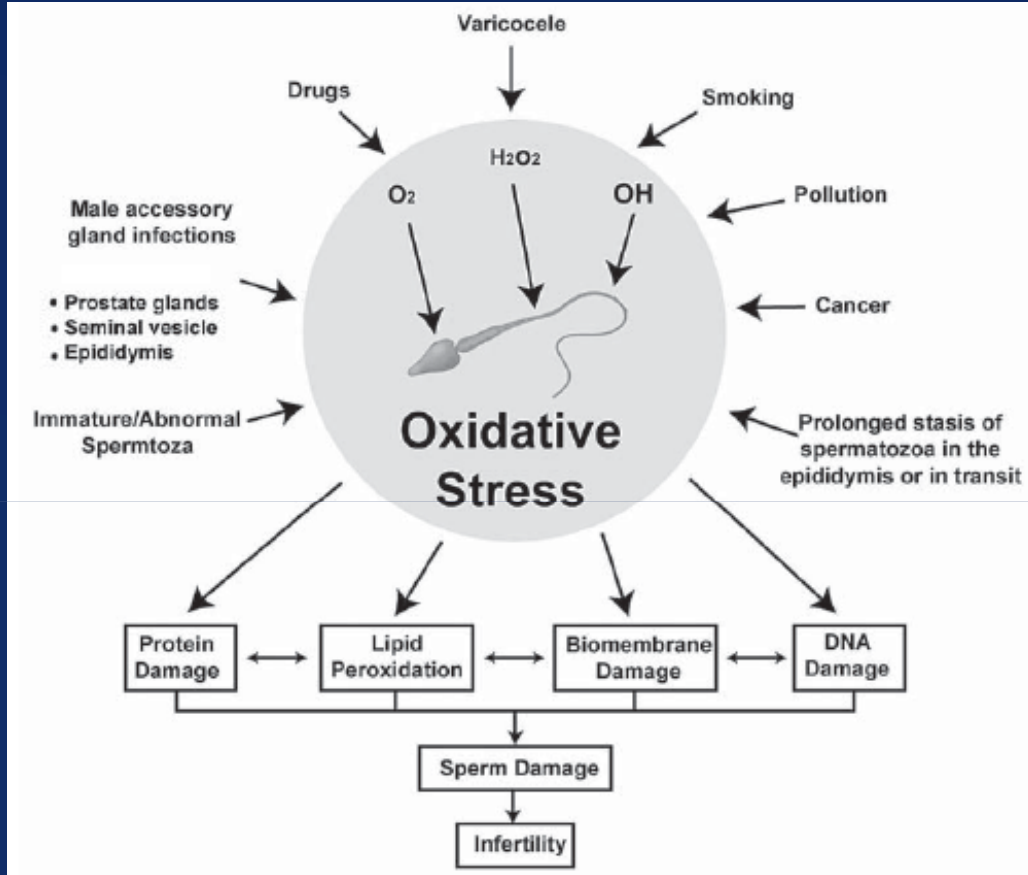
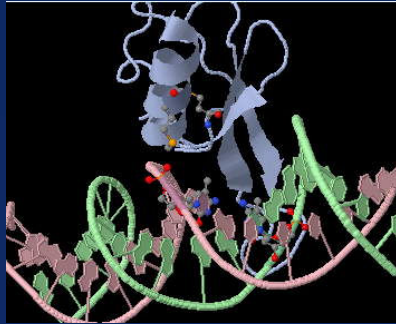
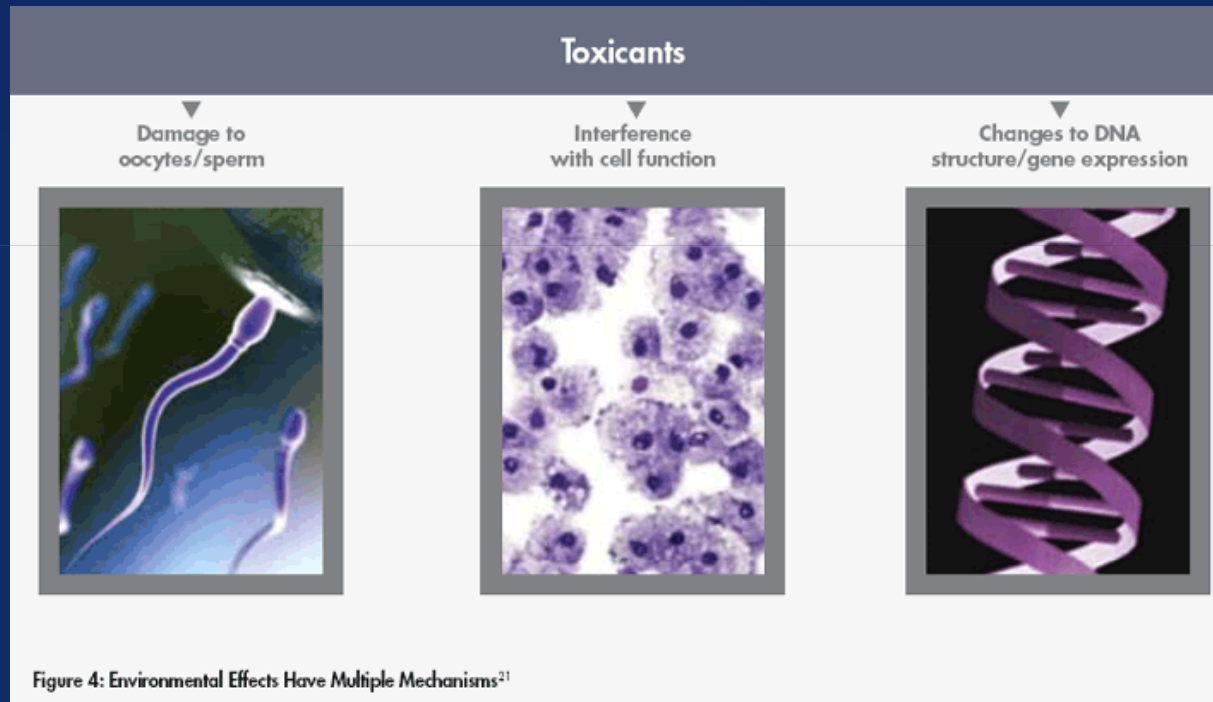


Figure 1 – Association of increasing reactive oxygen species (ROS) production with infertility.





EPIGENETICA





RIPRODUZIONE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

GRAZIE

Paolo Magni
Donatella Dondi
Anna Cariboni

Luciano Martini



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA