

La Oligo-Asteno-Terato-zoospermia idiopatica : iOAT

Premessa:

L'esistenza della rete consente sostanzialmente a tutti coloro che ne hanno motivo di accedere alla letteratura scientifica. Tuttavia questa è in linguaggio tecnico ed in inglese e quindi poco comprensibile alla maggior parte dei lettori. Questo articolo vuole essere un ponte tra chi vuole capire di più sulla iOAT, una delle più complesse condizioni di Infertilità maschile e delle relative conoscenze disponibili.

L'articolo originale è reperibile in testo completo sul PubMed :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114591/?tool=pubmed>

ed è a firma di un paio di esperti di livello decisamente elevato del settore. Cercheremo quindi di sfruttare la loro competenza traducendolo in linguaggio comune, probabilmente più comprensibile.

Introduzione

Il cervello umano, per quanto più efficiente di quello di molte altre specie, ha un bisogno fondamentale: per poter riconoscere un qualcosa deve aver prima definito l'insieme di quel tipo di qualcosa per cui, tra quei qualcosa classificati, estrapola quello che sta cercando associandolo a quel qualcosa che ha di fronte e non ancora conosce.

Riconosciuto il qualcosa gli attacca un nome che poi usa per identificarlo più facilmente.

Il campo della Riproduzione Umana non fa eccezione alla regola e, tra le tante situazioni (sono tante perché la fertilità è un fatto di coppia e non del singolo individuo, come si sarebbe erroneamente portati a pensare), ve ne è una che fa scervellare sistematicamente gli addetti ai lavori, e i pazienti, alla ricerca una soluzione adeguata.

Si tratta della i.O.A.T. acronimo di Oligo-Asteno-Terato-zoospermia idiopatica, condizione che definisce la produzione seminale di un soggetto maschio il quale presenta valori dello spermioγραμμα molto alterati rispetto a quelli considerati di riferimento. In aggiunta alle alterazioni trovate, questi soggetti non hanno una patologia riconoscibile tra quelle note per esistere e quindi spesso trattabili. Quello che non si conosce viene definito, appunto, Idiopatico.

Non è questa la sede per discutere sul fatto che se una condizione patologica esiste dovrebbe avere una causa, il punto è che questa causa è un qualcosa che non conosciamo, almeno per ora.

In sostanza ci troviamo di fronte un uomo perfettamente normale il cui sperma presenta però pochi spermatozoi con scarsa motilità e piuttosto malmessi rispetto alla forma che si considera canonica.

La distinzione tra iOAT a FSH normale o alto cambia poco perché spiega solo in minima parte la situazione che può presentarsi identica a livello seminale con entrambe le variabili. L'FSH alto ci dice che parte o tutto il testicolo ha subito dei danni che possono essere totali (azoospermia) o parziali, come nella iOAT.

Al di là delle tante ipotesi alla base di questa condizione la teoria più accreditata è quella di una ereditarietà autosomica recessiva che, tradotto in termini pratici, significa che la ereditiamo senza averla chiesta e non necessariamente dal

padre insieme al cromosoma Y.

A questo punto è importante capire il ruolo dei ROS. I ROS o Radicali Liberi, sono molecole che hanno almeno un elettrone dispari che le rende particolarmente instabili in presenza di lipidi, aminoacidi e acidi nucleici, costituenti dello spermatozoo e con cui tendono a reagire chimicamente.

A livelli quantitativi normali hanno un ruolo essenziale sulla funzione riproduttiva regolando varie cose e facilitando la Capacitazione e la Reazione Acrosomiale.

In natura uno spermatozoo, anche se mobile e ben messo, prima della eiaculazione non è ancora in grado di fecondare. Tale capacità viene acquisita appena eiaculato e consiste, tra l'altro, nella attivazione di un enzima, la ialuronidasi contenuta appunto nell'acrosoma, in cima allo spermatozoo.

Superati però certi livelli di concentrazione i ROS fanno danni.

La fonte principale di ROS nello sperma sono i leucociti (sono i globuli bianchi, testimoni quando superano il milione per ml, di un processo infiammatorio in atto e gli spermatozoi immaturi ovvero quelli che si trascinano ancora appresso un pezzo che poi perderanno maturando.

Gli spermatidi (precursori dello spermatozoo) e gli spermatozoi maturi hanno membrane particolarmente ricche in lipidi insaturi che i ROS aggrediscono sia nel testicolo che nell'epididimo che durante l'eiaculazione. Ne risulta una alterazione della motilità e della morfologia dello spermatozoo preludio di una morte prematura.

Nello sperma esistono ovviamente alte concentrazioni di antiossidanti naturali che proteggono entro certi limiti gli spermatozoi. Al superamento del limite si realizza quello che va sotto il nome di stress ossidativo che, nel caso della

iOAT, è stato dimostrato esistere come in altre situazioni patologiche che, a differenza di questa, avevano una causa conosciuta. Quindi, a dispetto dell'ignoranza della causa o delle cause che provocano la iOAT, alla fine il meccanismo del danno rimane lo stesso.

Come se non bastasse molte iOAT sono anche caratterizzate da alterazioni dei 23 cromosomi che stanno nella testa dello spermatozoo, dette aneuploidie.

La terapia medica dell'infertilità maschile è spesso un problema frustrante in funzione del fatto che la genesi è sempre multifattoriale e che non tutte le cause sono riconoscibili.

Quando una causa è diagnosticabile è spesso anche rimuovibile. Un esempio è l'alimentazione incongrua che pare avere una parte non secondaria.

In generale quanto più si riescono a riconoscere fattori correlati e a rimuoverli tanto più facilmente il paziente vede migliorare l'esame seminale.

La farmacoterapia delle iOAT, in mancanza di meglio, consiste nella supplementazione con antiossidanti e nella terapia ormonale con lo scopo di migliorare i parametri seminali in quanto è dimostrato che l'incremento di concentrazione di spermatozoi nelle iOAT è correlato con più alta probabilità dell'evento gravidanza. Paradossalmente più si parte da parametri bassi più si alza la probabilità di concepimento.

Un altro problema non piccolo è che non è ancora stato realizzato un test per quantificare lo stato di esposizione ossidativa del paziente e della capacità antiossidante che sia inseribile in una routine non costosissima.

Tests ne esistono, ci mancherebbe, ma il rapporto tra costo e

informazione ottenuta è ancora piuttosto squilibrato.

Se poi si considera che la maggior parte degli esami seminali, in Italia, viene effettuato da incompetenti di seminologia, si può difficilmente sperare che test complessi da eseguire e da interpretare finiscano per essere utili a chicchessia.

La prescrizione di antiossidanti è utilizzata per molte patologie ma mancano ancora informazioni che ne rendano l'uso sicuro nel maschio infertile.

La prescrizione di alte dosi di vit. A , ad esempio, risulta essere embriotossica e teratogenica e per questo non è raccomandabile, in generale, il fare da soli cercando soluzioni miracolose .

Terapie a base di antiossidanti, nelle iOAT, ancora in molti casi sono prescritte sulla base di un razionale (ragionamento per cui date le premesse dovrebbe far bene) spesso corretto e della assenza di significativi effetti collaterali il che non significa automaticamente che tale terapia sia approvata universalmente e soprattutto sia efficace.

Perché un farmaco, per la iOAT, sia definito attivo dovrebbe migliorare i parametri dello spermioγραμμα e i tassi di gravidanza in studi realizzati in cieco, prospettici e controllato verso placebo da più gruppi indipendenti. Questo è il solo modo riconosciuto per validare una opzione terapeutica.

Nel momento in cui si fa una revisione della letteratura scientifica e si applicano criteri rigidi nella valutazione ne viene fuori che solo pochi studi rispondono a questi criteri, come si evince dalla tabella sotto:

Scoring and evaluation of the quality of evidence regarding antioxidant therapy in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia

link per la tabella:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114591/table/T1/>

Una revisione ragionata della letteratura che riguarda studi effettuati con tamossifene e/o FSH nella iOAT conclude che pur dovendo considerare che vi sono aspetti positivi di questi farmaci , purtroppo l'eterogeneità estrema delle condizioni che accompagnano la vita del paziente con iOAT fa sì che solo alcuni di questi rispondano positivamente alla terapia ormonale. Per il tamossifene va detto che oltre essere un farmaco che eleva il testosterone esso presenta attività antiestrogenica per cui l'esposizione dell'eventuale paziente agli xenoestrogeni ambientali e nella dieta (sono sostanze non naturali che mimano l'azione di ormoni femminili e di cui i maschi proprio non hanno bisogno) ne potrebbe essere il motivo della variabilità di efficacia.

Per l'FSH può essere valido il ragionamento per cui la somministrazione, oltre a stimolare il testicolo, potrebbe essere in grado di elevare le prostaglandine inducendo incrementi tali che in soggetti predisposti geneticamente vanificano i vantaggi attesi.

Lo stesso ragionamento vale per la Vit. E e la Vit. C associate magari al Selenio, alla acetil cisteina, allo Zinco e all'acido Folico, agli stabilizzatori dei mastociti come il Tranilast, il licopene e la pentossifillina, tutte molecole che sembrano promettenti ma che abbisognano ancora di essere studiate in larga scala per definirne la validità.

Il discorso cambia radicalmente quando si parla di Carnitine. Gli studi validi sono almeno venti, in buona parte Italiani e pongono le carnitine sul livello alto della scala di efficacia del G.R.A.D.E..

La Carnitina è un antiossidante idrosolubile presente nel cibo di tutti i giorni; circa il 25% viene sintetizzato

autonomamente da Lisina e Metionina. Sia la carnitina extracellulare che quella intracellulare giocano un ruolo energetico nel metabolismo dello spermatozoo fornendo energia. Facendo un paragone con le automobili sono il tubo della benzina.

Questo avviene prevalentemente nell'epididimo dove la carnitina libera, ma anche quella acetilata, è usata dallo spermatozoo per la beta ossidazione degli acidi grassi a catena lunga, i principali trasportatori di acili al Coenzima A mitocondriale che serve allo spermatozoo per muovere la coda. Le carnitine migliorano il meccanismo energetico, rallentano l'ossidazione dei lipidi, quindi proteggono il DNA dai radicali liberi.

L'acquisizione di motilità da parte dello spermatozoo sembra avvenire in parallelo con la presenza di carnitina libera nel lume dell'epididimo e della forma acetilata dentro lo spermatozoo. Cali di carnitina sono associati a bassa motilità.

Trial clinici effettuati con giusto criterio dimostrano che la somministrazione di carnitine in dosi giornaliere intorno a due grammi al giorno, aumentano significativamente la motilità specialmente nei soggetti con questa più bassa.

Il plasma seminale, il veicolo che porta gli spermatozoi fuori dal maschio, dei pazienti con iOAT mostra avere livelli di prostaglandine elevati rispetto al normale.

La cosa interessante è che anche la somministrazione di carnitine tende a far aumentare tali livelli per cui non è fuori dal vaso pensare che la somministrazione contemporanea di antiflogistici con azione limitante le prostaglandine possa aumentare l'efficacia dell'azione delle carnitine come dimostrato da lavori anch'essi Italiani.

La combinazione cinnoxicam e carnitine per questo motivo si è dimostrata più attiva del placebo e della sola carnitina nel migliorare la motilità.

Conclusioni

La soluzione dell'infertilità maschile non può essere sempre e solo la Fecondazione Assistita per il semplice motivo che è costosa e ha risultati relativi.

Ogni trattamento farmacologico che abbia un costo accettabile e sia parimenti di provata efficacia dovrebbe essere considerato di prima linea nella scelta del medico.

Le terapie dell'infertilità maschile, specie nella iOAT, quando è impossibile estrapolare una causa facilmente rimuovibile, devono ancora essere standardizzate il che si scontra con il fatto che l'infertilità maschile è una sindrome (insieme di segni e sintomi) su cui hanno effetto una miriade di parametri. Differenze significative in termini di produzione e qualità degli spermatozoi si apprezzano sia a livello razziale che stagionale e regionale probabilmente in relazione all'ambiente e allo stile di vita.

Ultimo problema è ancora la standardizzazione dello spermiogramma che è ben lungi dall'essere capito come strumento indispensabile allo studio della materia e che solo in centri specializzati, anche se purtroppo non sempre, viene effettuato con criteri scientifici approvati.

Bibliografia

Da 1 a 67 e da 91 a 161 vedi articolo originale

68. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. Hum Reprod Update. 1996;2:87-102. [PubMed]

69. Frenkel RA, Mc Garry JD, editors. p. [Italian edition] New York: Academic Press; 1984. Carnitine biosynthesis, metabolism and function; pp. 271–84.
70. Peluso G, Nicolai R, Reda E, Benatti P, Barbarisi A, Calvani M. Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. *J Cell Physiol.* 2000;182:339–50. [PubMed]
71. Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostato-vesiculo-epididymitis. *Hum Reprod.* 2001;16:2338–42. [PubMed]
72. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponniecchia L, Dondero F. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double blind cross over trial. *Fertil Steril.* 2003;79:292–300. [PubMed]
73. Gattuccio F, De Rose AF, Latteri MA, editors. Palermo, Italy: Cofese Editore; 2000. Varicocele; pp. 205–10.
74. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81:1578–84. [PubMed]
75. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxiam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl.* 2004;25:761–70. [PubMed]
76. Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *Am Heart J.* 1992;123:1726–7. [PubMed]
77. Menchini Fabris GF, Canale D, Izzo PL, Olivieri L, Bartonelli M. Free L-carnitine in human semen: its variability

- in different andrologic pathologies. *Fertil Steril*. 1984;42:263–67. [PubMed]
78. Bornman MS, du Toit D, Otto B, Muller IL, Hurter P, du Plessis DJ. Seminal carnitine, epididymal function and spermatozoal motility. *S Afr Med J*. 1989;75:20–1. [PubMed]
79. Bohmer T, Johansen L. Carnitine-binding related suppressed oxygen uptake by spermatozoa. *Arch Androl*. 1978;1:321–4. [PubMed]
80. Radigue C, Es-Slami S, Soufir JC. Relationship of carnitine transport across the epididymis to blood carnitine and androgens in rats. *Arch Androl*. 1996;37:27–31. [PubMed]
81. Golan R, Weissenberg R, Lewin LM. Carnitine and acetylcarnitine in motile and immotile human spermatozoa. *Int J Androl*. 1979;2:202.
82. Bartonelli M, Canale D, Izzo PL, Giorgi PM, Meschini P, Menchini-Fabris GF. L-carnitine and acetylcarnitine in human sperm with normal and reduced motility. *Acta Eur Fertil*. 1987;18:29–31. [PubMed]
83. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia*. 1994;26:155–9. [PubMed]
84. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exptl Clin Res*. 1995;4:157–9. [PubMed]
85. Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioi A, D'Agata R. Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil*. 1992;23:221–4. [PubMed]

86. Fuse H, Minagawa H, Ito H, Shimazaki J. The effects of prostaglandin synthetase inhibitor on male infertility. *Hinyokika Kyo*. 1984;30:1439–45. [PubMed]

87. Bendvold E, Gottlieb C, Svanborg K, Bygdeman M, Eneroth P. Concentration of prostaglandins in seminal fluid of fertile men. *Int J Androl*. 1987;10:463–9. [PubMed]

88. Loescher W, Littengau H, Schlegel W. Pharmacokinetics of non steroidal anti-inflammatory drugs in male rabbits after acute and chronic administration and effect of chronic treatment on seminal plasma. *J Reprod Fertil*. 1988;82:353–64. [PubMed]

89. Cipolla MJ, Nnicoloff A, Rebello T, Amato A, Porter JM. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries through an endothelium-dependent mechanism. *J Vasc Surg*. 1999;29:1097–103. [PubMed]

90. Mangano NG, Sabella P, Mangano A. in vitro effects of L-carnitine on the inhibition of sperm motility induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Ther*. 2000;151:353–64.

91. Cavallini G, Biagiotti G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Vitali G. Medical therapy of oligoasthenospermia associated to left varicocele: an option. *BJU Int*. 2003;91:513–8. [PubMed]