

Leptin and varicocele-related spermatogenesis dysfunction: animal experiment and clinical study

Int J Andrology 2009; 32:532-541; DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00892.x

BIN CHEN (1,2), JIAN-HUA GUO (1,2), YONG-NING LU (1,2) XIAO-LU YING (2), KAI HU (1,2), ZU-QIONG XIANG (1,2), YI-XIN WANG (1,2), PEI CHEN (3) AND YI-RAN HUANG (1)

(1) Department of Urology, Shanghai Institute of Andrology, (2) Department of Pathology, and (3) Center for Reproductive Medicine, School of Medicine, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Correspondence to: Bin Chen, Department of Urology, Renji Hospital School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Room 722, No. 1 Building, 145 Middle Shandong Road, Shanghai 200001, China. E-mail: dr_binchen@126.com

The objective of this study was to explore the relationships between varicocele-related spermatogenesis dysfunction and the expression of leptin and leptin receptors. In rats with experimental varicocele, the function of spermatogenesis, the expression of leptin and leptin receptors in testes were analysed; and in patients with varicocele-related male infertility, serum and seminal plasma levels of leptin, gonadal hormones and semen parameters were evaluated. In the testes of rats, leptin was expressed in seminiferous tubules and intersitium, leptin receptor was predominantly expressed in interstitium. The expression of leptin and its receptor in the testis of rats was not related to the weight of rat, but was inversely related to the weight of testis ($r=-0.408$, $p=0.009$ and $r=-0.433$, $p=0.005$, respectively), the Johnsen scores ($r=-0.916$, $p=0.000$ and $r=-0.863$, $p=0.000$, respectively), the seminiferous tubules diameter ($r=-0.853$, $p=0.000$ and $r=-0.870$, $p=0.000$, respectively) and the thickness of seminiferous epithelium ($r=-0.929$, $p=0.000$ and $r=-0.948$, $p=0.000$, respectively). In varicocele patients ($N=40$), the sperm concentration and motility were significantly lower ($p=0.000$) than those in the control group ($N=25$), and the leptin level in seminal plasma was significantly higher ($p=0.000$) than that in the control group. The leptin in serum and seminal plasma was positively related ($r=0.223$, $p=0.002$). The seminal plasma leptin level was inversely related to sperm concentration ($r=-0.632$, $p=0.000$) and motility ($r=-0.635$, $p=0.000$). There was no significant relation between serum leptin and seminal parameters and between leptin and gonadal hormone values. The dysfunction of spermatogenesis in varicocele-related infertile male is associated with increase in leptin and leptin receptors. Leptin may have local effects on the function of testis and spermatogenesis.

La leptina e la disfunzione della spermatogenesi varicocele-correlata: studio sperimentale su animale e clinico

L'obiettivo di questo studio è stato l'esplorazione della relazione tra la disfunzione della spermiogenesi varicocele-correlata e l'espressione della leptina e del recettore per la leptina. È stata analizzata, in topi con varicocele sperimentale, la funzione della spermatogenesi e l'espressione nei testicoli della leptina e dei recettori per la leptina; sono stati poi valutati, nei pazienti maschi con infertilità varicocele-correlata, i livelli di leptina nel siero e nel liquido seminale, i parametri seminali e gli ormoni gonadici. Nei testicoli dei ratti la leptina è espressa nei tubuli seminiferi e nell'interstizio, il recettore per la leptina prevalentemente nell'interstizio. L'espressione della leptina e del suo recettore nei testicoli dei ratti non è correlata al peso del ratto, ma è inversamente correlata al peso dei testicoli ($r=-0.408$, $p=0.009$ and $r=-0.433$, $p=0.005$, rispettivamente), al punteggio di Johnsen ($r=-0.916$, $p=0.000$ and $r=-0.863$, $p=0.000$, rispettivamente), al diametro dei tubuli seminiferi ($r=-0.853$, $p=0.000$ and $r=-0.870$, $p=0.000$, rispettivamente) e allo spessore dell'epitelio seminifero ($r=-0.929$, $p=0.000$ and $r=-0.948$, $p=0.000$, rispettivamente). Nei pazienti con varicocele ($N=40$), la concentrazione degli spermatozoi e la loro motilità è significativamente minore ($p=0.000$) rispetto al gruppo di controllo ($N=25$) e il livello di leptina nel liquido seminale è significativamente maggiore ($p=0.000$) rispetto al gruppo di controllo. Il livello di leptina nel siero e nel liquido seminale sono positivamente correlati ($r=0.223$, $p=0.002$). Il livello di leptina nel liquido seminale è inversamente correlata alla concentrazione degli spermatozoi ($r=-0.632$, $p=0.000$) e alla motilità ($r=-0.635$, $p=0.000$). Non c'è una significativa correlazione tra la leptina nel siero e i parametri seminali e tra la leptina e i valori degli ormoni gonadici. La disfunzione della spermatogenesi nei maschi con infertilità varicocele-correlata è associata con l'incremento della leptina e del recettore per la leptina. La leptina può avere effetti locali sulla funzione dei testicoli e sulla spermatogenesi.

Il commento - La leptina è un ormone del tessuto adiposo che concorre a regolare il metabolismo e che ora dimostra avere ruoli diretti in altre regolazioni tra cui quella riproduttiva e in particolare nella maturazione dell'ovocita nella donna e della produzione e funzione degli spermatozoi nell'uomo. Proponiamo questo studio che analizza il ruolo della leptina sia su un modello sperimentale animale in cui è stato indotto il varicocele, sia in pazienti affetti da varicocele. Gli autori non sono in grado di spiegare ancora il ruolo esatto della leptina nella regolazione e nel mantenimento della spermiogenesi, tuttavia la leptina si dimostra

essere una proteina da misurare nello sperma quale buon marcatore dello stato di sofferenza testicolare che induce la riduzione della produzione spermatica e della loro mobilità. I dati sono notevolmente significativi e un aspetto particolare emerge nel modello sperimentale (non in quello clinico che non è temporalmente definito, ma che sarebbe opportuno definire): nel tempo la sola presenza del varicocele monolaterale e il relativo testicolo sofferente porta a stato di analoga sofferenza anche il testicolo controlaterale sano. Questo aspetto nelle sue linee generali è ben noto anche per gli uomini, ma troppo spesso è trascurato così come si trascura molto il quadro di varicocele moderato che invece ormai è ben chiaro sono alla base di molti problemi genitali. Certamente avere un nuovo parametro da dosare nello sperma è fondamentale per poter definire con relativa semplicità lo stato di sofferenza dei testicoli e le ulteriori analisi in sede clinica saranno molto importanti per dare un chiaro quadro di vantaggi diagnostici in termini di precocità di valutazione. Occorre poi che i laboratori di analisi si attivino per fornire i dosaggi di queste molecole con rapidità ed efficacia. Inoltre si deve imparare e si deve diffondere l'idea che l'analisi dello sperma in parametri che non sono solo il conteggio degli spermatozoi, consente di identificare condizioni che troppo spesso vengono trascurate e così poter provvedere in tempi precoci. Infine l'aspetto scientifico non meno importante è legato al ruolo della leptina, che sembra essere fondamentale, nella regolazione della spermiogenesi in tutte le sue fasi, ma per ora la comprensione di tale ruolo non è stata identificata e ci auguriamo che lo sia in tempi relativamente brevi per potere nel caso avere uno strumento in più con cui o su cui agire.