

# Terapia dell'infertilità maschile nel soggetto con diabete mellito

Francesco Lotti<sup>1</sup>, Mario Maggi<sup>2</sup>, Stefano Giannini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UNITÀ DI MEDICINA DELLA SESSUALITÀ E ANDROLOGIA, DIPARTIMENTO DI FISIOPATOLOGIA CLINICA, UNIVERSITÀ DI FIRENZE

<sup>3</sup>DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA, UNITÀ DI ENDOCRINOLOGIA, SERVIZIO DI DIABETOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO, AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITARIA DI CAREGGI, FIRENZE

## INTRODUZIONE

In Italia circa il 5% della popolazione è affetto da diabete mellito (DM), in prevalenza di tipo 2 (DM2). Tale prevalenza aumenta progressivamente in funzione dell'età, fino a raggiungere valori del 19% nei soggetti di oltre 70 anni. Nella popolazione maschile i numeri sono leggermente inferiori, con valori medi intorno al 4.6%, e una prevalenza del 16% nella popolazione più anziana. Il diabete di tipo 1 (DM1), presenta invece una prevalenza molto inferiore, stimata intorno allo 0.02% (1). L'infertilità di coppia ha una prevalenza del 4-17% nei Paesi Occidentali, ed è stato stimato che circa il 7% dei maschi presenti problemi di fertilità (2). L'eziologia dell'alterata produzione, funzione o rilascio degli spermatozoi può essere ricondotta a numerosi fattori congeniti o acquisiti che agiscono a livello pre-testicolare, post-testicolare o direttamente testicolare (3) (Tabella 1). I fattori pre-testicolari includono prevalentemente affezioni ipotalamo-ipofisarie, anatomiche o funzionali, che coinvolgono il controllo centrale degli ormoni sessuali, in particolare le cause di ipogonadismo ipogonadotropo, che sono state ampiamente studiate (4). In questo caso si osservano generalmente bassi livelli di gonadotropine e bassi livelli di testosterone (T) e/o alterazione dei parametri seminali. Tra le cause post-testicolari si riconoscono le ostruzioni/subostruzioni delle vie genitali (prossimali o distali), le infezioni/inflammazioni delle ghiandole accessorie maschili ("male accessory gland infection", MAGI), le cause autoimmuni di infertilità (2). In questo caso si osservano alterazioni dei parametri seminali, male gonadotropine e il livelli di T sono generalmente nella norma. I disturbi della sessualità sono classicamente classificati come fattori pre-testicolari di infertilità maschile (2), in virtù del loro frequente controllo centrale, tuttavia, in questo capitolo, molti possono essere classificati per semplicità come post-testicolari, specialmente quando si suppone che non vi siano alterazioni nell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo e nei parametri seminali, e vi sia un difetto esclusivamente periferico nel rilascio del seme (es. eiaculazione retrograda). I fattori testicolari implicati nell'infertilità maschile, che presentano maggiore prevalenza rispetto ai pre- e post-testicolari (2, 3), possono associarsi o meno a franco ipogonadismo ipergonadotropo (bassi livelli di T e elevati livelli di gonadotropine) e includono criptorchidismo, orchite, traumi testicolari, torsione testicolare, forme iatrogene (farmaci, chemio- e/o radio-terapia, chirurgia inguino-scrotale),

## Eziologia dell'infertilità maschile

### Pre-testicolare (ipogonadismo ipogonadotropo)

Endocrina (deficit di gonadotropine da causa ipotalamico o ipofisaria)

-congenita (ipogonadismo ipogonadotropo congenito, es. S. Kallmann)

-acquisita (tumore ipofisario o cerebrale, post-trauma, empty sella, iatrogena, iperprolattinemia)

Idiopatica

### Testicolare (± ipogonadismo ipergonadotropo)

Congenita

-Anorchia

-Criptorchidismo

Genetica

-S. Klinefelter e varianti

-Microdelezioni del cromosoma Y

Varicocele (cofattore)

Interferenti ambientali, farmaci

Iatrogena (Chemio/radioterapia, chirurgia)

Torsione testicolare

Trauma

Orchite

Idiopatica

### Post-testicolare (normogonadotropo)

Ostruttiva

-epididimo (bilaterale, congenita/genetica o post-infettiva)

-dotto deferente (congenital/genetica o post-vasectomia)

-infezioni delle ghiandole accessorie maschili

Immunologica

Idiopatica

### Disturbo della sessualità

Disturbi dell'erezione

Disturbi dell'eiaculazione (es. aneiaculazione, eiaculazione retrograda)

### Malattie sistemiche (meccanismi multipli)

Idiopatica

Tabella 1

Classificazione delle cause di infertilità maschile basata sulla localizzazione. In relazione alle cause testicolari, non sempre si osserva un franco ipogonadismo ipergonadotropo

fattori genetici (che oggi rappresentano il 15-20% delle cause di infertilità maschile), tra cui le anomalie del cariotipo e le microdelezioni del cromosoma Y (da richiedere se spermatozoi < 10 x 10<sup>6</sup>/ml)(2), e alcune malattie sistemiche, tra cui il DM. La relazione esistente tra DM e fertilità maschile è stata studiata da numerosi Autori (5-7). La prevalenza di DM nei soggetti subfertili è stata stimata circa 0.4-1% per il DM1 e 0.7-2.7% per il DM2 (8, 9). Alcuni Autori hanno suggerito che l'apparente bassa prevalenza del DM nella popolazione infertile sia da imputarsi alla bassa prevalenza di DM nei soggetti studiati per infertilità di coppia, generalmente giovani (5). Al contrario, è stato stimato che la prevalenza di subfertilità nei soggetti con DM sia elevata (16%-19%). Sulla base dei dati epidemiologici sopra riportati, è stato ipotizzato che il DM possa avere un impatto negativo sulla fertilità maschile (7).

I meccanismi ipotizzati per spiegare il possibile impatto negativo del DM sulla fertilità maschile derivano sia da modelli sperimentali animali che da studi clinici condotti sull'uomo (5-7). In linea con quanto sopra riportato, tali meccanismi possono coinvolgere tre principali livelli: pre-testicolare (sistema ipotalamo-ipofisi), testicolare (spermatogenesi, sintesi e produzione di testosterone, T) e post-testicolare (eiaculazione, ghiandole accessorie maschili). A livello pre-testicolare, è stato riportato che nei soggetti con DM2 l'adenoipofisi sia meno responsiva alla stimolazione con LHRH, ed è stato suggerito che la neuropatia diabetica possa determinare un'alterazione funzionale sia a livello dell'ipotalamo che dell'adenoipofisi, anche se tali dati devono essere confermati (5). In relazione alle cause testicolari, è stato riportato che i pazienti con DM presentano un'alterazione dei parametri spermatici da lieve a moderata, in particolare una riduzione della motilità spermatica. Tuttavia la letteratura relativa all'impatto del DM sulla spermatogenesi non è univoca (5-7). Inoltre, esistono oggi numerose evidenze sulla relazione esistente tra DM2 e ipogonadismo (10, 11), che si basa su meccanismi sia pre-testicolari che testicolari, specialmente nei soggetti con DM che presentino anche obesità o sindrome metabolica (SM) (ipogonadismo "misto")(12, 13). È stato riportato che l'insulino-resistenza, frequentemente riscontrata in tali soggetti, si associa ad una riduzione della secrezione testicolare di T, legata ad un'alterazione funzionale delle cellule di Leydig (14). Tuttavia, alcuni meccanismi rendono conto anche di un impatto centrale correlato alla presenza di obesità o SM, che determina spesso in questi soggetti la presenza di un ipogonadismo normo/ipogonadotropo (livelli di gonadotropine nel range medio-basso della norma, spesso inadeguati rispetto ai bassi livelli di T riscontrati) (13). Il nostro gruppo di ricerca (15) ha riportato che soggetti con DM2, quando associato alla presenza di SM, presentavano un'elevata prevalenza di ipogonadismo biochimico, mentre tale associazione veniva meno nei soggetti con il solo DM2 senza SM. Pertanto, in questo studio, è stato suggerito che l'ipogonadismo si associ non tanto alla presenza di DM2 per sé, quanto alla presenza di SM, con o senza DM2. Tuttavia è da notare che, nello stesso studio, abbiamo riportato che i soggetti con DM2 senza SM riferivano una più elevata prevalenza di sintomi correlati all'ipogonadismo rispetto ai soggetti non diabetici. In relazione alle cause post-testicolari (seguendo la classificazione di questo capitolo) è stato riportato che il disturbo dell'eiaculazione rappresenta la più comune causa di infertilità nella

popolazione diabetica (5). In particolare, i pazienti con DM possono sviluppare disturbi dell'espulsione o dell'emissione, questi ultimi caratterizzati dal fatto che gli spermatozoi non raggiungono l'uretra posteriore a causa dell'assenza di peristalsi dei dotti deferenti (5). Inoltre, è stato riportato che i pazienti diabetici possono sviluppare atonia delle vescichette seminali (7). Infine, il DM è una nota causa di neuropatia autonoma e le alterazioni neuropatiche a carico delle fibre simpatiche che innervano il collo vescicale possono determinare nei soggetti con DM "eiaculazione retrograda" (ER) parziale o completa, caratterizzata da immissione degli spermatozoi in maniera retrograda in vescica per l'assenza della chiusura del collo vescicale al momento dell'eiaculazione che dovrebbe garantire una progressione anterograda del seme (16). Pertanto, nei soggetti con DM sono state riportate frequentemente una riduzione del volume dell'eiaculato, associata alla ER, o, talora, all'atonia delle vescichette seminali, e una ridotta concentrazione spermatica, associata all'atonia dei dotti deferenti DM correlata (7, 17).

#### TERAPIA DELL'INFERTILITÀ MASCHILE: CARATTERI GENERALI E ASPETTI SPECIFICI NEL PAZIENTE CON DM

**I**n generale, il trattamento del partner maschile di una coppia infertile, è diverso in base all'origine dell'alterazione (pre-testicolare, post-testicolare, testicolare) e delle comorbilità associate. Nel paziente con DM si deve anche tenere conto della più elevata prevalenza di alcune affezioni (es. ipogonadismo "misto"; eiaculazione retrograda; atonia dei deferenti e/o delle vescichette seminali), senza dimenticare che il riscontro di alcune alterazioni non deve allontanarci da una corretta valutazione diagnostica (es. valutare la funzione e l'imaging ipofisari nel caso di un ipogonadismo normo/ipogonadotropo, che potrebbe dipendere dalla presenza di SM associata al DM, ma anche da cause centrali!). Infine, dobbiamo ricordare che la correzione dei livelli glicemici nel paziente DM, e dei fattori della SM eventualmente associati, si associa ad un miglioramento della fertilità, e deve pertanto essere perseguita. Solo una bassa percentuale di uomini infertili può essere trattata con una terapia che abbia un razionale solido. Tuttavia, è possibile disegnare un grossolano algoritmo terapeutico (Fig. 1) che tenga conto anche dei trattamenti empirici oggi impiegati per l'infertilità maschile, per alcuni dei quali l'efficacia non è stata completamente dimostrata, ma di cui sono stati riportati effetti positivi in numerosi studi, anche se non sempre ben disegnati. In generale, se viene riscontrata una specifica causa di infertilità maschile o di ipogonadismo, questa deve essere trattata (es. ipogonadismo secondario a iperprolattinemia). Quando si osservi un ipogonadismo ipogonadotropo, è possibile iniziare un trattamento con gonadotropine, che può associarsi ad un incremento del volume testicolare e della produzione/secrezione di spermatozoi e T da parte del testicolo (4, 18, 2, 19). Se invece si osserva un ipogonadismo ipergonadotropo, è possibile tentare una biopsia testicolare (TESE or micro-TESE)(20) finalizzata al recupero chirurgico di spermatozoi. Quando si osservi la presenza di un varicocele severo, clinico o ecografico, è possibile eseguire una correzione chirurgica che spesso si associa ad un miglioramento dei parametri seminali, anche se ad oggi non è stato dimostrato che tale correzione possa

associarsi ad un incremento della probabilità di una coppia con infertilità idiopatica di ottenere una gravidanza (21, 22). Se presente un'infezione delle ghiandole accessorie maschili, è utile eseguire un trattamento antibiotico, generalmente in entrambi i membri della coppia, per evitare una successiva nuova contaminazione da parte del partner infetto asintomatico non trattato (fenomeno del "ping pong") (23). Se invece si osserva un'azospermia da causa ostruttiva, è utile eseguire una biopsia testicolare (TESE) con finalità di recupero chirurgico degli spermatozoi, che vengono generalmente crioconservati e utilizzati poi in un secondo momento in cicli di procreazione medicalmente assistita (PMA) (23). Nei pazienti che presentano anomalie seminali idiopatiche, è possibile tentare un approccio terapeutico con diversi tipi di trattamenti empirici, come il tamoxifene, specialmente se l'FSH è nel range di normalità (23). Ad oggi, un cut-off di FSH pari a 7-8 U/L è considerato relativamente accurato per discriminare soggetti infertili con alterata spermatogenesi da soggetti normozoospermici (24).

## TRATTAMENTI SPECIFICI

### Gonadotropine

Dato il successo dell'impiego delle gonadotropine (GT) nell'indurre gravidanza nelle coppie infertili in cui il partner maschile presentava un franco ipogonadismo ipogonadotropo, e nell'ipotesi che livelli elevati di GT possano determinare una stimolazione della spermatogenesi, tale regime è stato impiegato anche nei maschi di coppie con infertilità idiopatica con livelli di GT normali/bassi. Nei soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo (II), il trattamento con GT determina un miglioramento della spermatogenesi (19). Oltre al trattamento con GT, anche quello con GnRH pulsatile risulta efficace nell'indurre spermatogenesi nei soggetti con II. Sebbene le due terapie non mostrino differenze nel tempo necessario per raggiungere un miglioramento dei parametri seminali o la gravidanza (25), l'infusione continua, sottocute, di GnRH in pompa, presenta scarsa compliance ed è pertanto poco utilizzata.

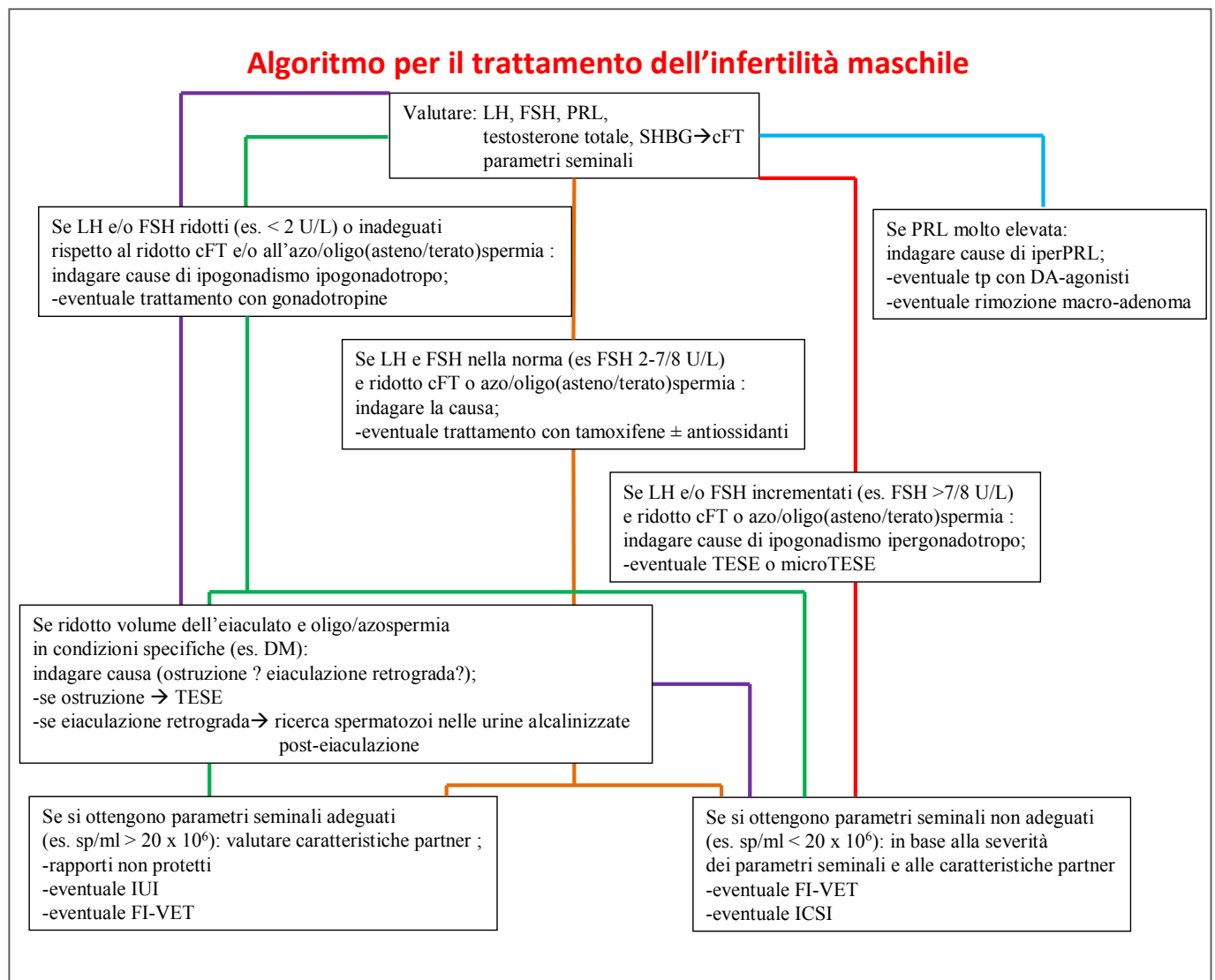


Fig. 1 - riportiamo qui un grossolano algoritmo che suggerisce a grandi linee la gestione terapeutica del maschio di una coppia infertile. La gestione del singolo caso deve essere in realtà individualizzata ed è spesso più complessa. cFT: calculated free testosterone (vedi la formula di Vermeulen disponibile sul sito <http://www.issam.ch/freetesto.htm>; Vermeulen et al., 1999)

Il deficit di GT è generalmente trattato con la gonadotropina corionica umana ("human chorionic gonadotropin", hCG), sostituito dell'LH, alla posologia di 1500–2000 UI 2–3 volte/settimana sottocute, da sola o combinata con l'FSH, quest'ultimo sotto forma di gonadotropina menopausale, 75 UI sottocute 2–3 volte/settimana, o di FSH ricombinante umano ("recombinant human FSH, rhFSH), 100–150 UI sottocute 2–3 volte/settimana (19). Generalmente il deficit di LH è corretto per primo mediante somministrazione di hCG, aggiustando la dose per raggiungere valori di T nel range medio della norma circa 48 ore dopo l'iniezione di hCG (19). Se dopo 4-6 mesi di trattamento non si osservano spermatozoi nel liquido seminale, viene iniziato un ulteriore trattamento con FSH umano ricombinante o altamente purificato (26). In genere il trattamento può richiedere circa 1-2 anni per raggiungere il massimo effetto sulla produzione di spermatozoi. L'efficacia del trattamento combinato con rhFSH e hCG per migliorare la fertilità nei soggetti con II è supportato da alcune evidenze cliniche. In uno studio prospettico osservazionale, il volume testicolare medio incrementava da 4.1 a 12.4 ml, e il numero totale medio di spermatozoi mobili da zero a 4.8 milioni (27). E' stato osservato che i soggetti caratterizzati da comparsa di II dopo la pubertà possono rispondere più facilmente alla monoterapia con hCG in termini di ripresa della spermatogenesi rispetto a soggetti con esordio prepubere che sembrano richiedere la contemporanea somministrazione di FSH (28). Alcuni autori (26) hanno dimostrato che rhFSH combinato con hCG è efficace per ripristinare la fertilità nella maggioranza dei soggetti con II. In uno studio condotto su 81 soggetti con II, che dopo pretrattamento con hCG sono rimasti azospermici ma hanno raggiunto normali livelli di T, l'introduzione di rhFSH ha ripristinato la spermatogenesi in 68 soggetti (84%) e indotto concentrazioni spermatiche > 1.5 x10<sup>6</sup> ml in 56 (69%). Tali autori hanno riportato che la presenza di un discreto volume testicolare medio all'inizio del trattamento, un basso indice di massa corporea e la maturità sessuale erano i maggiori predittori di una buona risposta alla terapia. Un altro studio (29), multicentrico, aperto e randomizzato ha riportato effetti positivi sull'induzione della spermatogenesi in soggetti II del trattamento combinato di hCG e rhFSH, anche a dosi inferiori a quelle suggerite (dose settimanale di 450 UI di rhFSH, associata all'hCG), ma non della monoterapia con il solo hCG. Il tempo necessario per osservare la comparsa di spermatozoi nell'eiaculato sotto trattamento è correlata al volume testicolare iniziale. I migliori predittori del trattamento con gonadotropine risultavano il volume testicolare iniziale e l'esordio del deficit di GT (pre- o post-pubere) (30, 31). I soggetti con volume testicolare > 8 ml e quelli con deficit di GT a insorgenza postpubere rispondono infatti meglio al trattamento di soggetti con volumi testicolari < 4 ml o con insorgenza prepubere (Spratt et al., 1986; Liu et al., 2002). Il criptorchidismo è un fattore prognostico negativo per l'induzione della spermatogenesi nei soggetti con II idiopatico (32). E' stato inoltre suggerito che l'impiego di hCG durante la pubertà possa indurre un miglior potenziale spermatogenetico e una migliore crescita del volume testicolare. Nei soggetti che non presentano un franco II, c'è invece scarsa evidenza per l'impiego delle GT. Nelle coppie in cui il partner maschile presenti normali livelli di LH, FSH e T e concentrazione di spermatozoi < 1 milione/ml, uno studio

clinico prospettico, randomizzato, placebo-controllato, ha mostrato che il trattamento in monoterapia con hCG/hMG non mostrava effetti positivi sui parametri spermatici o sul tasso di gravidanza, rispetto a soggetti trattati con placebo (33), suggerendo scarso beneficio della monoterapia con hCG/hMG nel trattamento dell'infertilità idiopatica normogonadotropa. Vi è invece qualche limitata evidenza per tentare un trattamento con il solo rhFSH in alcuni casi. E' stato suggerito che la somministrazione di rhFSH possa avere degli effetti positivi in alcuni pazienti con oligoastenozoospermia (34), in particolare se con livelli di FSH nella norma e, all'istologia, ipospermatogenesi. Tuttavia, anche in questo studio, se si esclude tale sottogruppo, i soggetti trattati col solo rhFSH non mostravano migliori parametri seminali rispetto ai non trattati.

#### Antiestrogeni e inibitori dell'aromatasi

Gli antiestrogeni (es. clomifene, tamoxifene) antagonizzano l'attività estrogenica bloccando in maniera competitiva il recettore degli estrogeni a livello dei siti bersaglio. Gli inibitori dell'aromatasi (es. testolattone) esercitano effetti simili mediante l'inibizione dell'aromatasi, un enzima che è coinvolto nella conversione degli androgeni in estrogeni. E' noto che gli estrogeni determinano una soppressione delle GT a livello ipofisario esercitando un feedback negativo. Pertanto, sia il blocco del recettore degli estrogeni a livello ipofisario (antiestrogeni), sia la riduzione dei livelli di estrogeni endogeni (inibitori dell'aromatasi), determinano un incremento dei livelli di GT. Nell'ipotesi che tale incremento determini un miglioramento dell'attività spermatogenetica, della concentrazione spermatica e dei livelli di T, antiestrogeni e inibitori dell'aromatasi sono stati ampiamente usati nel trattamento dell'infertilità maschile idiopatica, tuttavia con risultati ancora non definitivi (18).

#### Anti-estrogeni

Il trattamento con antiestrogeni è relativamente diffuso in virtù del buon profilo di sicurezza, del basso costo e della facile via di somministrazione, orale, al contrario delle GT che richiedono 2-3 somministrazioni sottocute a settimana. Clomifene e tamoxifene sono modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (selective estrogen receptor modulators, SERM) con prevalente azione antagonista, bloccante il feedback esercitato dagli estrogeni su ipotalamo e ipofisi. Ne risulta un incremento nei livelli di GT che può stimolare sia la produzione testicolare di T, sia la spermatogenesi (19). Una metanalisi ha valutato 738 maschi infertili con oligoastenozoospermia sottoposti a un trattamento a breve termine con antiestrogeni (35). Il tasso di gravidanza è risultato 15.4% nel gruppo dei trattati e 12.5% nel gruppo di controllo (odds ratio: 1.56; 95% CI: 0.99–2.19). Gli autori hanno concluso che non vi fosse sufficiente evidenza per sostenere il valore degli antiestrogeni nel migliorare il tasso di gravidanza in coppie con partner maschile oligoastenozoospermico. Molti altri studi clinici ben disegnati hanno valutato gli effetti di clomifene e tamoxifene nel maschio infertile, con buoni risultati, ma sfortunatamente tali studi sono stati condotti in combinazione con altri farmaci. Pertanto, l'efficacia degli antiestrogeni per sé non è dimostrata. Uno studio controllato randomizzato (36) in cui si somministrava clomifene (25 mg/die) associate a vitamina E (400 mg/die) in soggetti con oligoastenozoospermia ha dimostrato l'efficacia di tale

regime terapeutico migliorando la concentrazione degli spermatozoi, la motilità progressiva e il tasso di gravidanza (37% vs 13%,  $P=0.04$ ). Tuttavia tale studio includeva solo 30 coppie per braccio con odds ratio borderline per la gravidanza (odds ratio: 3.76; 95% CI: 1.03–13.64). In un studio multicentrico che comprendeva pazienti con azoospermia non ostruttiva, il 64% dei soggetti rispondeva al clomifene riscontrando un numero di spermatozoi nell'eiaculato sufficiente per eseguire iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) (37). Tuttavia, poiché non presente un gruppo di controllo, non è possibile stabilire un effetto trattamento-correlato sulla concentrazione spermatica. In un altro studio placebo controllato condotto con tamoxifene associato a T undecanoato è stato osservato un incremento della motilità degli spermatozoi, sebbene il razionale del trattamento non sia stato ben chiarito. Si ritiene che il trattamento con il solo T non sia utile per l'infertilità maschile, bloccando la produzione e il rilascio di GT ipofisarie esercitando un feedback negativo. Pertanto è stato assunto che l'effetto positivo fosse esercitato dal tamoxifene (38). Lo stesso gruppo di ricerca, impiegando lo stesso regime, ha successivamente documentato un incremento dei parametri seminali (concentrazione, motilità, morfologia) e del tasso di gravidanza (39), dato tuttavia che non è stato riconfermato. L'impiego degli antiestrogeni nell'infertilità maschile è pertanto da ritenersi ancora empirico, e i risultati in merito sono ad oggi discordanti. Inoltre deve essere osservata cautela nell'impiego, in particolare in merito ai possibili effetti collaterali, tra cui il più severo è il rischio aumentato di tromboembolismo venoso. Questo aspetto deve essere valutato attentamente nel soggetto con DM, specialmente se obeso o con sindrome metabolica.

#### *Inibitori dell'aromatasi*

Gli inibitori dell'aromatasi riducono la conversione di androgeni (T e androstenedione) a estrogeni (estradiolo e estrone), riducendo il feedback negativo degli estrogeni a livello ipotalamo-ipofisario con consensuale incremento delle GT e, quindi, della spinta su spermatogenesi e produzione di T (40). La somministrazione di inibitori dell'aromatasi come testolattone o anastrozolo ripristinano il normale rapporto T/estradiolo, e questo aspetto sembra implicato nel miglioramento di concentrazione e motilità spermatica nei soggetti oligozoospermici (40, 41). Tuttavia, nessuno degli studi effettuati fino ad oggi è placebo-controllato e randomizzato. Al contrario, uno studio placebo-controllato, condotto in doppio-cieco e randomizzato (42) ha documentato l'inefficacia del testolattone nel trattamento dell'infertilità maschile. Pertanto, non vi sono ad oggi evidenze per l'impiego degli inibitori dell'aromatasi nel miglioramento dell'infertilità maschile.

#### **Trattamento antiossidante**

I soggetti infertili presentano più elevati livelli seminali di specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS) rispetto ai soggetti fertili (43). Lo stesso è stato osservato nei pazienti DM rispetto ai non diabetici (7). Elevati livelli seminali di ROS si associano a alterazione dei parametri seminali, danno del DNA spermatico e ridotto potenziale riproduttivo maschile. Tale osservazione ha indotto il clinico a impiegare una supplementazione antiossidante nel trattamento dell'infertilità

maschile. Numerosi studi, sebbene non ben disegnati, hanno suggerito un effetto positivo degli antiossidanti su funzione e integrità del DNA spermatico (44, 45). Non esistono studi placebo-controllati che abbiano dimostrato un incremento del tasso di gravidanza naturale in coppie infertili in cui i soggetti maschi venivano trattati con antiossidanti (19). Recentemente, una metanalisi della Cochrane Collaboration (46) ha documentato un significativo incremento di 4-5 volte nei tassi di gravidanza e di bambini in braccio in coppie infertili sottoposte a tecniche di fecondazione assistita in cui i maschi venivano trattati con antiossidanti. Tale metanalisi, tuttavia, non suggerisce né l'agente né il dosaggio raccomandati per il trattamento dei soggetti infertili. Inoltre, una metanalisi sugli effetti degli antiossidanti in maschi in cerca di gravidanza naturale non è disponibile. È stato riportato che l'impiego di carnitina e vitamina C ed E possono migliorare i parametri seminali (47-49). Una recente review (50) ha analizzato 17 studi randomizzati, includendo 1665 soggetti trattati con antiossidanti. Nonostante l'eterogeneità metodologica e clinica, la maggior parte degli studi ha mostrato un incremento nella qualità del seme e nei tassi di gravidanza dopo terapia antiossidante. Sono tuttavia necessari ulteriori studi randomizzati controllati per confermare utilità e sicurezza degli antiossidanti nel trattamento dell'infertilità maschile.

#### **Trattamento con dopamino-agonisti**

Se in un soggetto, con DM o meno, è presente iperprolattinemia (es. da micro- o macroadenoma ipofisario prolattino-secrente o che stira il peduncolo ipofisario), che deve essere accuratamente indagata, e che può associarsi a ipogonadismo, è indicato un trattamento con dopamino-agonisti, che si associa al recupero della fertilità nella metà dei casi (51).

#### **Terapia medica dell'aneiaculazione e dell'eiaculazione retrograda (ER)**

Ad oggi, la terapia medica con farmaci facilitanti l'eiaculazione non ha ottenuto nessun risultato clinico rilevante nell'uomo, nemmeno in relazione al possibile miglioramento dei parametri seminali atteso dal miglioramento dell'emissione. In particolare sono stati studiati i farmaci con attività agonista sul recettore alfa-adrenergico, utilizzabili, ma sovente con scarso risultato, per la capacità di stimolare la peristalsi del deferente e la chiusura del collo vescicale. Tra questi, in particolare, la midodrina risulta lievemente più efficace dell'efedrina e molto più efficace di imipramina (triciclico) e della pseudoefedrina (52). Tuttavia, gli effetti finali di tali trattamenti hanno scarso impatto clinico. Poiché l'ER è difficilmente revertita farmacologicamente, una tecnica comunemente impiegata per garantire fertilità in chi presenta tale affezione o complicanza (es. il soggetto DM) consiste nel recupero di spermatozoi nelle urine dopo eiaculazione (53). Generalmente le urine vengono alcalinizzate mediante l'impiego di bicarbonato sodio, e, ottenuto il campione di urine post-eiaculazione, questo viene centrifugato e risospeso prima dell'impiego in tecniche di PMA (54).

#### **Procedure di eiaculazione assistita/recupero chirurgico di spermatozoi.**

Nei soggetti che non riescono a ottenere spermatozoi nel seme anterogrado, in cui non si riescano a crioconservare semi ot-

tenuti nemmeno da centrifugato, e/o che non rispondono a trattamento farmacologico con agonisti del recettore alfa-adrenergico, vengono impiegate alcune tecniche, che qui citiamo, ma per la cui più esaustiva descrizione rimandiamo a testi specializzati.

#### *Recupero chirurgico di spermatozoi*

Le tecniche maggiormente utilizzate per il recupero chirurgico di spermatozoi sono TESE e microTESE (20). L'estrazione testicolare degli spermatozoi ("testicular sperm extraction", TESE), consiste in una biopsia testicolare con recupero di tessuto testicolare da cui vengono isolati spermatozoi da utilizzare per una crioconservazione o, in centri specializzati, per tecniche di PMA a fresco. La tecnica più avanzata, microTESE, consiste in numerose biopsie testicolari eseguite in punti diversi del testicolo aperto a libro con l'ausilio di un microscopio operatorio a notevole ingrandimento. Tale tecnica sembra garantire una maggiore probabilità di recupero chirurgico degli spermatozoi, ed è generalmente impiegata nei casi più severi (ipogonadismo ipergonadotropo). L'agoaspirato testicolare (testicular sperm aspiration, TESA), eseguito in alcuni centri, è impiegato quasi esclusivamente per le forme ostruttive, in cui con maggiori probabilità si possono reperire spermatozoi dal testicolo.

#### *Vibrostimolazione ed elettrostimolazione nel trattamento dell'aneiaculazione*

Queste tecniche sono utilizzate specialmente nei pazienti che presentano lesioni del midollo spinale o severa compromissione neurogena. La vibrostimolazione del pene è una procedura efficace, ben tollerata, che consiste nel posizionare un vibratore nell'area periferulare del glande per alcuni minuti, fino a ottenere un'eiaculazione anterograda (55, 56). L'elettroeiaculazione consiste invece in una stimolazione dell'eiaculazione ottenuta mediante il posizionamento di una sonda elettrica nel retto. Tale tecnica necessita generalmente di anestesia generale (57).

#### **Tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA): cenni**

Le principali tecniche di PMA sono rappresentate dall'inseminazione intrauterina (IUI), dalla fecondazione in vitro con trasferimento intrauterino di embrione (fecondazione in vitro con "embryo transfer", FIV-ET) e dalla iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi ("Intra Cytoplasmic Sperm Injection", ICSI). La IUI consiste nel posizionamento del seme pretrattato (separando spermatozoi dal plasma seminale contenente prostaglandine che provocano spasmi dolorosi del miometrio) direttamente sul fondo dell'utero per iniezione dello stesso attraverso un catetere flessibile introdotto attraverso il canale cervicale. La IUI si può eseguire quando la concentrazione di spermatozoi è adeguata e non vi sono alterazioni tubariche

della partner. La FIV-ET consiste nel posizionamento in un medium di coltura (in vitro o in laboratorio) di spermatozoi pretrattati e capacitati intorno a ovociti maturi recuperati per via transvaginale pungendo i follicoli ovarici, generalmente in numero superiore alla norma quando la donna venga sottoposta a superovulazione. In genere il migliore degli spermatozoi si seleziona naturalmente fecondando gli ovociti. In tal modo si ottengono embrioni che possono essere introdotti nella cavità uterina. Questa tecnica si esegue quando, a fronte di un danno tubarico o un'età avanzata della donna si dispone di un numero adeguato di spermatozoi. La ICSI consiste nell'introduzione dello spermatozoo direttamente nel citoplasma dell'ovocita. Tale tecnica si esegue con le stesse indicazioni della FIV-ET, quando i parametri seminali sono severamente compromessi. In tal caso è il biologo a scegliere il migliore degli spermatozoi e a microiniettarlo nell'ovocita. Una volta ottenuti gli embrioni, questi sono trasferiti in utero (58, 59).

#### CONCLUSIONI

**I**l paziente con DM infertile si avvale fondamentalmente degli stessi presidi che si impiegano nell'infertilità maschile dei soggetti senza diabete. Tuttavia, nel DM si osserva una maggiore prevalenza di alterazioni come l'eiaculazione retrograda (ER) o l'ipogonadismo misto (spec. Quando il DM si associa alla SM o all'obesità), che richiedono pertanto trattamenti specifici. Tra i farmaci più utilizzati, le gonadotropine in caso di ipogonadismo ipogonadotropo e il tamoxifene in presenza di oligospermia (come nell'oligospermia idiopatica normogonadotropa) o di ipogonadismo normogonadotropo. Negli ipogonadismi ipergonadotropi, come per i soggetti senza DM, può essere effettuato un tentativo di recupero chirurgico degli spermatozoi con la TESE. Nell'ER, si recuperano spermatozoi da urine alcalinizzate post-eiaculazione, e il seme recuperato si utilizza per tecniche di PMA, spesso previa crioconservazione.

È importante ricordare che ogni possibile trattamento per la coppia infertile deve considerare non solo il fattore maschile e il suo possibile trattamento, ma anche le caratteristiche della partner sia per la fecondazione naturale che per le tecniche di PMA. In particolare, è importante valutare attentamente la qualità ovocitaria, strettamente correlate all'età della donna (è stato infatti osservato un declino nella possibilità di concepimento naturale e nei risultati dei programmi di PMA in donne di età > 35-38 anni), le caratteristiche ovulatorie (globalmente valutabili con la regolarità dei cicli mestruali) e la riserva ovarica (reperimento ecografico di un numero adeguato di follicoli antrali in fase follicolare precoce, valori adeguati di ormone antimulleriano), eventuali anomalie dell'utero e/o delle tube (60-62).

---

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. Annali SID-AMD 2010
2. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:271-85.
3. Sartorius GA, Handelsman DJ. Testicular dysfunction in systemic diseases. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology* (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 3rd. Ed. Springer, Verlag, Berlin. 2010; pp 356-364.
4. Lenzi A, Balercia G, Bellastella A, Colao A, Fabbri A, Foresta C, Galdiero M, Gandini L, Krausz C, Lombardi G, Lombardo F, Maggi M, Radicioni A, Selice R, Sinisi AA, Forti G. Epidemiology, diagnosis, and treatment of male hypogonadotropic

- hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:934-8.
5. Sexton WJ, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology.* 1997;49:508-13.
  6. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl.* 2008;29:251-9.
  7. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes Mellitus and Sperm Parameters: A Brief Review. *J Androl.* 2011 Apr 7. [Epub ahead of print]
  8. Mulholland J, Mallidis C, Agbaje I, McClure N. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reprod Biomed Online.* 2011;22:215-9.
  9. Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, Filimberti E, Gacci M, Krausz C, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med.* 2009;6:2878-87.
  10. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1990;132:895-901.
  11. Andersson B, Ma° rin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjo° rntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care.* 1994;5:405-411.
  12. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl.* 2009;32:587-98.
  13. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:557-67.
  14. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2636-2641.
  15. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, Lotti F, Chiarini V, Fedele D, Forti G, Maggi M. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007;4:1038-45.
  16. Dinulovic D, Radonjic G. Diabetes mellitus/male infertility. *Arch Androl.* 1990;25:277-93.
  17. La Vignera S, Vicari E, Condorelli R, D'Agata R, Calogero AE. Ultrasound characterization of the seminal vesicles in infertile patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Radiol.* 2010 Aug 25. [Epub ahead of print]
  18. Nieschlag E, Kamischke A. Empirical therapies for idiopathic male infertility. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology* (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 3rd. Ed. Springer, Verlag, Berlin. 2010; pp 457-68.
  19. Ramasamy R, Stahl PJ and Schlegel PN. Medical therapy for spermatogenic failure. *Asian Journal of Andrology*, 2012;14:57-60.
  20. Lopushnyan NA, Walsh TJ. Surgical techniques for the management of male infertility. *Asian Journal of Andrology* 2012;14:94-102
  21. Forti G, Krausz C, Cilotti A, Maggi M. Varicocele and infertility. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:564-9.
  22. Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, 21:479.
  23. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4177-88.
  24. Andersson AM, Petersen JH, Jørgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2873-9.
  25. Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 347-54.
  26. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2009; 92: 594-604.
  27. Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl* 2002; 23: 737-52.
  28. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1995-2004.
  29. Bouloux PM, Nieschlag E, Burger HG, Skakkebaek NE, Wu FC et al. Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. *J Androl* 2003; 24: 604-11.
  30. Spratt DI, Finkelstein JS, O'Dea LS, Badger TM, Rao PN et al. Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. A model for studies of the hormone's physiologic effects. *Ann Intern Med* 1986; 105: 848-55.
  31. Liu PY, Gebiski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM et al. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod* 2002; 17: 625-33.
  32. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, LeeHet al. Predictors of outcome of longterm GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4128-36.
  33. Knuth UA, Hönigl W, Bals-Pratsch M, Schleicher G, Nieschlag E (1987) Treatment of severe oligozoospermia with hCG/hMG. A placebo-controlled double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 65:1081-1087
  34. Foresta C, Bettella A, Garolla A, Ambrosini G, Ferlin A. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertil Steril* 2005; 84: 654-61.

35. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000151.
36. Ghanem H, Shaer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 2232–5.
37. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multi-center study. *J Androl* 2005; 26: 787–91.
38. Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Kapolla N, Karamertzanis M, Andreou E (1997) The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 67:756–762
39. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J (2003) Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 80:914–920
40. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167: 624–9.
41. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165: 837–41.
42. Clark R, Sherins RJ (1989) Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor testosterone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 10:240–347
43. Abd-Elmoaty MA, Saleh R, Sharma R, Agarwal A. Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2010; 94: 1531–4.
44. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA et al. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract* 2008; 17: 108–16.
45. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181: 741–51.
46. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD007411.
47. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2010; 13: 217–25.
48. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Addio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26: 155–9
49. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034–9.
50. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 711–23.
51. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–88.
52. Kaminschke A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl*, 2002; 25: 333–344
53. Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, Ohl DA, Lynne CM, Sønksen J. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl*. 2011 [Epub ahead of print].
54. Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril*. 2011 Dec 14 [Epub ahead of print].
55. Sønksen J, Ohl DA. Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002; 25(6):324–32.
56. Kafetsoulis A, Brackett NL, Ibrahim E, et al. Current trends in the treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Fert Steril* 2006; 86:781–9.
57. Iremashvili V, Brackett NL, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM. The choice of assisted ejaculation method is relevant for the diagnosis of azoospermia in men with spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2011; 49: 55–9.
58. Fechner AJ, McGovern PG. The state of the art of in vitro fertilization. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3: 264–78.
59. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14: 103–108;
60. Osmanagaoglu K, Tournaye H, Kolibianakis E, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after ICSI in women aged >37 years. *Hum Reprod*. 2002; 17: 940–4.
61. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2008; 90: S154–5.
62. Lim AS, Tsakok MF. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? *Fertil Steril*. 1997; 68: 265–7