

INFERTILITÀ MASCHILE: APPROCCIO TERAPEUTICO



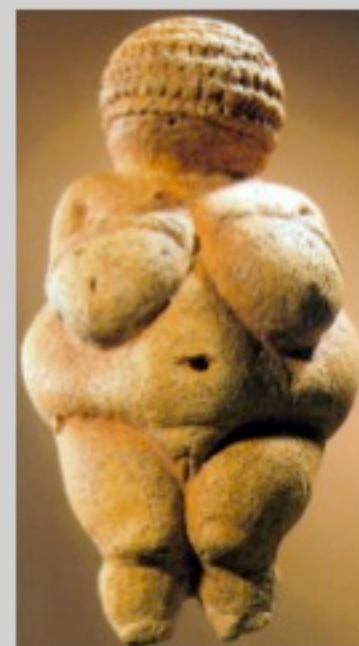
Dott.ssa Rossella Mazzilli

Università Sapienza Roma
A.O. Sant'Andrea

Un po' di storia..

«...all'ombra delle piramidi, nella corte dei tempi, tra le colonne del Partenone, gruppi di uomini e di donne seri e intelligenti si riunirono migliaia di anni addietro per scambiarsi le loro opinioni su questo attualissimo tema..»

Alan Guttmacher 1950



Aneddoti e rimedi..

«se una donna non concepisce e vuole sapere se lo può fare, dopo averla avvolta in coperte fatele suffimugi sui genitali con olio di rose e, se questo apparirà alla bocca e alle narici la donna sarà fertile»

Ippocrate 460-337 a.C.



«..e se per difetto del seme viene..debbono essere aiutati con quelle cose c'hanno a crescere e a generare lo seme, cioè cipolle, pastinache domestiche e cose somiglianti»

Il libro delle segrete cose delle donne,
Anonimo XIV sec



*«Santoreggia,
Vino, miele e pepe»*
Macer Floridus
I sec. d.C.



«vulva di lepre, bava pendente dalla bocca delle pecore, vino Falerno, erba mercuriale»

Quinto Sereno Sammonico III sec. d.C.



INFERTILITA' MASCHILE



Bari,
7-10 novembre 2013

PATOLOGIE PRE-TESTICOLARI

PATOLOGIE TESTICOLARI

PATOLOGIE POST -TESTICOLARI

DISFUNZIONI SESSUALI

DISTURBI DELL'EIACULAZIONE



INFERTILITA' MASCHILE



Bari,
7-10 novembre 2013

PATOLOGIE PRE-TESTICOLARI

PATOLOGIE TESTICOLARI

PATOLOGIE POST -TESTICOLARI

DISFUNZIONI SESSUALI

DISTURBI DELL'EIACULAZIONE



IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO



Bari,
7-10 novembre 2013

IOTALAMICO
IPOFISARIO

PRE-PUBERALE
POST-PUBERALE

Profilo ormonale

✓ **FSH e LH ridotti**

✓ **Testosterone ridotto**

Shehzad Basaria, Male hypogonadism Lancet 2013

GnRH

Somministrazione pulsatile 25 ng/kg (s.c. ogni 2 ore mediante pompa d'infusione)

AGONISTI Gn-RH

- Triptorelina (Decapeptyl fiale)
- Leuprorelina (Enantone fiale)
- Goserelin (Zoladex fiale)
- Buserelin (Suprefact fiale e spray nasale)

Vengono in genere utilizzati per desensibilizzazione recettori ipofisari (e non come stimolanti) per:

- Carcinoma prostata
- Pubertà precoce vera
- Endometriosi
- Carcinoma mammella

GONADOTROPINE

Gonadotropine di origine estrattiva urinaria

- ✓ **FSH** *Urofollitropin* (Fostimon)
- ✓ **HCG** *Chorionic Gonadotropin* (Gonasi)
- ✓ **HMG** *Menotropin* (Menogon, **Meropur** -
LH 75UI + FSH 75 UI)

Gonadotropine ottenute con DNA ricombinante

- ✓ **FSH** *Follitropin alfa* (Gonal F)
Follitropin beta (Puregon)
- ✓ **HCG** *Choriogonadotropin alfa* (**Ovitrelle**)
- ✓ **LH** *Lutropin alfa* (**Luveris**)
- ✓ **FSH + LH** *Follitropin alfa + Lutropin alfa* (**Pergoveris**
150 UI + 75 UI)

Nota 74 - FSH



IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO SCHEMA TERAPEUTICO



Bari,
7-10 novembre 2013

FSH (estrattivo o ricombinante)

75 UI x 3/sett x 3 mesi

150 UI x 3/sett x 3 mesi

HCG 1000-2000 UI x 2/sett x 6 mesi

Recommendation	GR
Effective drug therapy is available to achieve fertility in men with hypogonadotrophic hypogonadism (4).	A



IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO SCHEMA TERAPEUTICO



Bari,
7-10 novembre 2013

Se 1^a trattamento (*dopo 16-18 anni*)

Deve essere preceduto da:

HCG 1000 UI x 2/sett x 2 mesi

Oppure:

Testosterone 25-50 mg/die x 2 mesi



EFFICACIA DEL TRATTAMENTO



Bari,
7-10 novembre 2013

- TIPOLOGIA DELL'IPOGONADISMO
(prepuberale – postpuberale)
- ETA' DEL TRATTAMENTO CON
GONADOTROPINE



INFERTILITA' MASCHILE



Bari,
7-10 novembre 2013

PATOLOGIE PRE-TESTICOLARI

PATOLOGIE TESTICOLARI

PATOLOGIE POST -TESTICOLARI

DISFUNZIONI SESSUALI

DISTURBI DELL'EIACULAZIONE



DISPERMIE TESTICOLARI



Bari,
7-10 novembre 2013

**E' SEMPRE POSSIBILE
UNA TERAPIA PATOGENETICA?**



DISPERMIE

DA CAUSE CONGENITE O DA CAUSE ACQUISITE PREGRESSE E STABILIZZATE



Bari,
7-10 novembre 2013

1. Criptorchidismo
(intempestivamente e
inadeguatamente trattato)
2. Esiti di radiazioni
3. Esiti di orchiti bilaterali (netta
ipoplasia testicolare)
4. Esiti di traumi, di torsione funicolare
e di neoplasie testicolari, etc
5. Alterazioni genetiche (con o senza
alterazioni del cariotipo,
microdelezioni Y, globozoospermia,
code mozze etc)

Table 1

Therapeutic possibilities for male infertility.

Disorder	Treatment
Rational treatment	
HH and Kallman syndrome	GnRH or gonadotropins
Pituitary insufficiency	Gonadotropins
Prolactinomas	Dopamine agonists
Infections	Antibiotics
Chronic general disease (e.g., renal insufficiency and diabetes mellitus)	Treatment of the basic disease
Drugs/toxins	Elimination
Obstructive azoospermia	Epididymovasostomy
Retrograde ejaculation	Imipramin
Preventive treatment	
Testicular maldescent	GnRH/hCG/orchidopexy
Delayed puberty	Testosterone/GnRH/hCG
Infections	Early antibiotics
Exogenous factors (radiation, drugs, toxins)	Elimination
Malignancies	Gonadal protection Cryopreservation of sperm
No treatment	
Bilateral anorchia	
Complete Sertoli-cell-only syndrome	
Gonadal dysgenesis	
Empirical treatment	
Varicocele	Surgical or radiologic occlusion
Immunological infertility	Immunosuppression
Idiopathic infertility	Various drugs
Symptomatic treatment	
Hypospadias	IUI
Oligoasthenoteratozoospermia	IUI, ART
Globozoospermia	ART
Immotile cilia	ART
Congenital bilateral absence of the vas deferens	ART
Other forms of obstructive azoospermia	ART
Nonobstructive azoospermia with incomplete spermatogenetic failure	ART
Klinefelter syndrome	ART



INFEZIONI E FLOGOSI DELLE VIE GENITALI: Batteri, Chlamydia, Virus, Mycoplasma, etc.



Bari,
7-10 novembre 2013

TERAPIA ANTIBIOTICA

- **Orchi-epididimiti e prostatiti**

- Ciprofloxacin 500 mg 1 cp x 2/die per 10-14 gg
- Ofloxacin 300 mg 1 cp x 2/die per 10 gg
- Ceftriaxone 250 mg 1 fl i.m. per 10 gg

- **Uretriti**

- Azitromicina 1 g 1 cp/die per 3 gg
- Doxyciclina 100 mg 1 cp x 2/die per 7 giorni

TERAPIA ANTIFLOGISTICA (CORTISONICI, FANS..)

LASER TERAPIA (HPV)

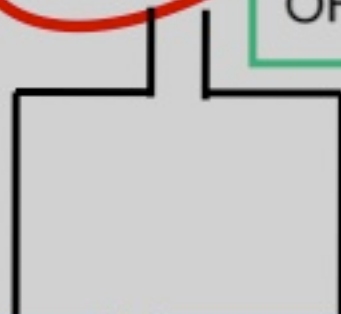
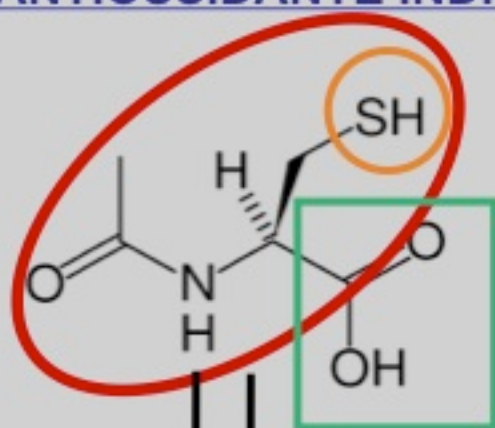
IPERVISCOSENTA' SEMINALE

N-ACETILCISTEINA disponibile in compresse o soluzioni liquide (400/600 mg/die)

AZIONE MUCOLITICA

AZIONE ANTIOSSIDANTE DIRETTA: H_2O_2 , $OH\cdot$

AZIONE ANTIOSSIDANTE INDIRETTA: garantisce adeguati livelli di GLUTATIONE ed IPOTAUINA



GLUTATIONE

IPOTAUINA

EFFETTI POSITIVI

NO EFFETTI

Baker et al. 1995 – produzione di ROS

Oeda et al. 1997 – motilità

Lopes et al. 1998 – danno del DNA

Comhaire et al. 2000 – produzione ROS

Safarinejad and Safarinejad 2009 – concentrazione, motilità e morfologia

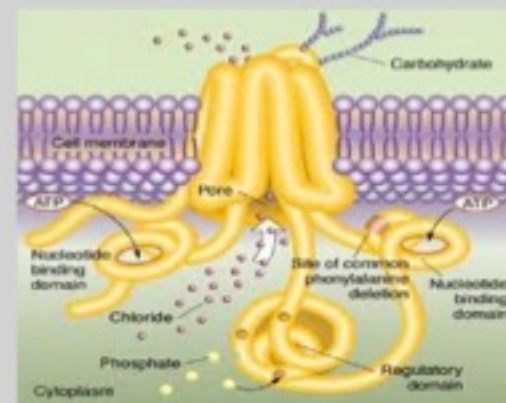
Ciftici et al. 2009 – motilità, volume, viscosità e stato ossidativo

Paradiso Galatioto et al 2008 - concentrazione

- ESPRESSIONE CLINICA
MINIMA DI FIBROSI CISTICA

*High Frequency of (TG)m Tn Variant Tracts in Cystic
Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene in
Subjects with High semen Viscosity*

Rossi et al, Fertil Steril, 2004



VARICOCELE



Bari,
7-10 novembre 2013

Table 1. Results of studies evaluating the influence of varicocelectomy on the alleviation of male infertility

Study	Year	Type	Subjects	Results	Pregnancy rate	Statistics
Evers et al ³¹	2001	Meta-analysis	5 RCT	No significant	66/314 (21.0%) (T) vs. 56/293 (19.1%) (C)	OR=1.15 (95%CI, 0.73 ~ 1.83)
Ficarra et al ³²	2006	Meta-analysis	3 RCT	Significant	39/107 (36.4%) (T) vs. 24/120 (20%) (C)	p=0.009
Marmar et al ³³	2007	Meta-analysis	5 studies (2 randomized, 3 observational)	Significant	132/396 (33.3%) (T) vs. 27/174 (15.5%) (C)	OR=2.87 (95%CI, 1.33 ~ 6.20)
Baazeem et al ¹	2011	Meta-analysis	4 RCT	Not significant	62/192 (32.3%) (T) vs. 34/188 (18.1%) (C) 954/2486 (38.37%) (T)	OR=2.23 (95%CI, 0.86 ~ 5.78)
Diegidio et al ³⁰	2011	Review, simple addition	33 studies	Cost-effective	No control	NA

RCT: randomized controlled trial, T: treatment group, C: control group, OR: odds ratio, CI: confidence interval, NA: not assessed.

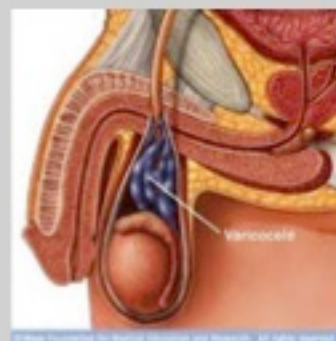
VARICOCELE TRATTAMENTO



Bari,
7-10 novembre 2013

Indicazioni intervento:

- Diminuzione consistenza/volume testicolare
- Dispermia (valutabile solo dopo i 18 anni)
- Varicocele clinico (II-III grado)
- Grado 4-5 (classificazione ECD)
- Dopo i 40 anni, le indicazioni all'intervento correttivo diminuiscono nettamente



Tipologia di intervento:

1. Accesso chirurgico classico: scrotale, inguinale (Palomo, Ivanissevich), legatura venosa alta.
2. Microchirurgia subinguinale (Marmar), con legatura venosa.
3. Laparoscopia (alti costi, elevato rischio di complicanze)
4. **Radiologia interventistica:** scleroterapia anterograda (scrotale, di Tauber, subinguinale di Colpi), retrograda.



Complicanze intervento:

- Idrocele (3 – 33%; da ostruzione linfatica)
- **Recidiva/persistenza** (0.6 – 45% dopo correzione chirurgica)
- Epididimiti post-intervento



VARICOCELE



Bari,
7-10 novembre 2013

Non esistono a tutt'oggi evidenze sufficienti a sostenere un nesso tra:

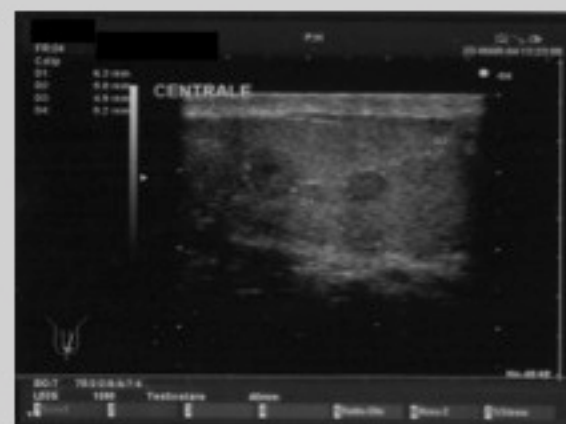
- entità del varicocele :
- Gravità del (eventuale) danno seminale
- Predittività del recupero di tale danno dopo correzione del varicocele

DISORDINI ENDOCRINO-METABOLICI



Bari,
7-10 novembre 2013

- Obesità, diabete mellito
- Iperprolattinemie
- Ipo/iper tiroidismo
- Sindromi Adreno Genitali



- PROTOCOLLI TERAPEUTICI:
 - Cortisonici
 - Blocco spermatogenesi con testosterone e successivamente cortisonici
 - Programma ICSI

(Lombardo et al., Hum Reprod Update, 7: 450-6, 2001)

Table I. Therapy for immunological infertility: protocols based on immunosuppression

-
- 96 mg/day of methylprednisolone administered to the male partner from day 21 to day 28 of the partner's menstrual cycle. The success rate in terms of pregnancy is 20% (Shulman and Shulman, 1982)
 - 2 or 3 mg/day of dexamethasone for 13 or 9 weeks respectively. The reduction in antibody titre is between 0 and 50% (De Almeida and Souffir, 1977)
 - 250 mg of testosterone as an intramuscular injection to obtain a pharmacologically induced azoospermia, followed by 16 mg/day of 6-methylprednisolone by mouth for 30 days and in the following 2-4 months at 8 mg/day. The success in terms of pregnancy is ~25% (Dondero *et al.*, 1979)
 - 40 mg/day of methylprednisolone, given for a period that runs from day 1 of the partner's menstrual cycle, followed by 5 mg/day from day 11 to day 12 for three cycles. Pregnancy is achieved in ~25% of cases (Hendry *et al.*, 1986).
-

E NELLE DISPERMIE “SINE CAUSA”?

Table 3: Male infertility associated factors and percentage of distribution in 10,469 patients

Male infertility associated factor	Distribution %
Idiopathic male infertility	31
Maldescended testes	7.8
Urogenital infection	8.0
Disturbances of semen deposition and sexual factors	5.9
General and systemic disease	3.1
Varicocele	15.6
(Endocrine) Hypogonadism	8.9
Immunological factors	4.5
Obstructions	1.7
Other abnormalities	5.5

GUIDELINES OF MALE INFERTILITY
European Association of Urology 2012

Terapia empirica

Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/**asthenospermia**

There is no evidence that hormonal therapies, such as human menopausal gonadotrophin (hMG)/human chorionic gonadotrophin (hCG), androgen, antioestrogens clomiphene and (tamoxifen), prolactin inhibitors (bromocriptine), and steroids improve pregnancy rates in partners of men with idiopathic OAT.

GUIDELINES OF MALE INFERTILITY

European Association of Urology 2012

DISPERMICI CON NORMALI GONADOTROPINE E MODICA IPOTESTOSTERONEMIA:

Rebound con testosterone (250 mg **Testoviron Depot 250** mg ogni 15 gg per 2 mesi e successivo trattamento con gonadotropine

F.Dondero et al Fertil Steril, 1976

Problematica tempistica e rischio induzione azoospermia irreversibile

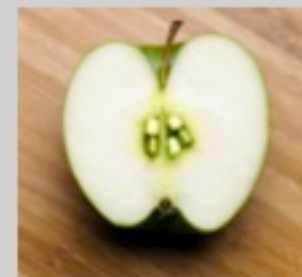


TERAPIA EMPIRICA: Nutraceutica



Bari,
7-10 novembre 2013

Nutraceutica è un **portmanteau word** ovvero una parola composta da "nutrizione" e "farmaceutica" e si riferisce allo studio di alimenti che hanno una funzione benefica sulla salute umana.
Il termine è stato coniato dal Dr. Stephan De Felice nel 1989



ma in realtà il vero padre è Ippocrate
"La medicina sia il tuo cibo ed il cibo sia la tua medicina"

Amminoacidi { Arginina
Acido aspartico

**Vitamine e/o
micronutrienti**

Vitamina E
Vitamina C
Carinitina
Acido lipoico
Coenzima Q10
(ubichinone)

Microelementi

Zinco
Selenio

**Poliipeptidi
e/o proteine**

Glutatione
Callcreina
SOD (Superoossido dismutasi)

**Composti lipidici
e/o zuccheri**

Licopene
Myo-inositolo



STRESS OSSIDATIVO

INCREMENTO PRODUZIONE ANIONE SUPEROSSIDO E PEROSSIDO DI IDROGENO

DEFICIT SISTEMA SCAVENGER

- ENZIMATICO (SOD, CATALASI etc.)
- FATTORI NON ENZIMATICI (Vit.E, etc.)

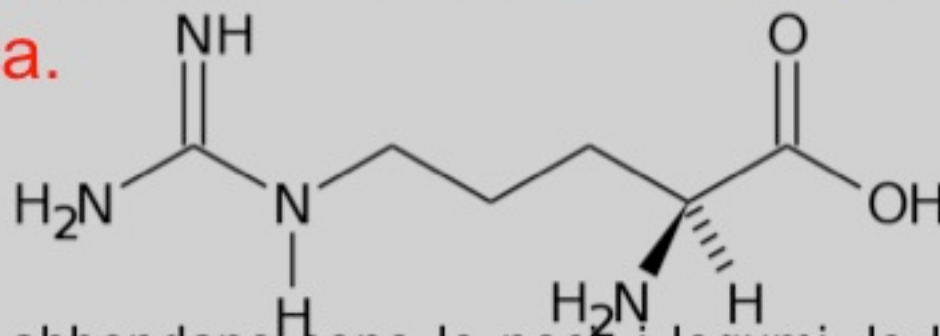
ARGININA



Bari,
7-10 novembre 2013

- **amminoacido polare basico**
- **precursore della sintesi di spermina e spermidina.**
- Queste protamine sono coinvolte nei processi di sostituzione degli istoni del DNA durante le fasi di condensazione e riduzione del volume del nucleo dello spermatidio, svolgendo un ruolo importante come **iniziatori nei processi di motilità spermatica.**

1.66g/20 ml per os



- I cibi che tipicamente ne abbondano sono le noci, i legumi, le barbabietole rosse, le cipolle, gli acini e i chicchi d'uva, il riso, il tuorlo d'uovo e le carni rosse

Fisman EZ et al. The nitric oxide pathway: is L-arginine a gate to the new millennium medicine? A meta-analysis of L-arginine effects. [J Med.](#) 1999;30(3-4):131-48.



CALLICREINA



Bari,
7-10 novembre 2013

Proteina ad attività proteolitica che taglia il il kinogeno in kinina

100 mg/die

Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, et al.

WITHDRAWN: Kinin-enhancing drugs for unexplained subfertility in men.

Cochrane Database Syst Rev 2007

BACKGROUND: Oligo-astheno-teratospermia (sperm of low concentration, reduced motility and increased abnormal morphology) of unknown cause is common and the need for treatment is felt by patients and doctors alike. As a result, a variety of empirical, non-specific treatments have been used in an attempt to improve semen characteristics and fertility. One suggested treatment for

idiopathic oligo- and/or asthenospermia is the administration of kallikrein (kallidinogenase), a kinin-releasing enzyme (or kininogenase). Although the kinin system may also be involved in the regulation of spermatogenesis in vivo, a clear mechanism of action is missing. Multiple suggestions on how an increase in kinin levels in the genital tract influences spermatogenesis at the testicular levels have been made by various authors.

OBJECTIVES: To determine whether treatment of the male with drugs enhancing kinin levels increases pregnancy rates among couples where failure to conceive has been attributed to idiopathic oligo- and/or asthenospermia. Effects on sperm parameters and sex hormones were studied as secondary outcomes.

SEARCH STRATEGY: The Cochrane Subfertility Review Group specialised register of controlled trials was searched.

SELECTION CRITERIA: Sixteen RCTs on the therapeutic use of androgens (clomiphene citrate or tamoxifen) in subfertile men were identified. Six trials were excluded.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: All data were extracted by the first author. Unclear issues were resolved by consensus with the senior author (RL). Data was combined for meta-analysis using Peto odds ratios for dichotomous data or weighted mean difference for continuous data.

MAIN RESULTS: X AUTHORS'

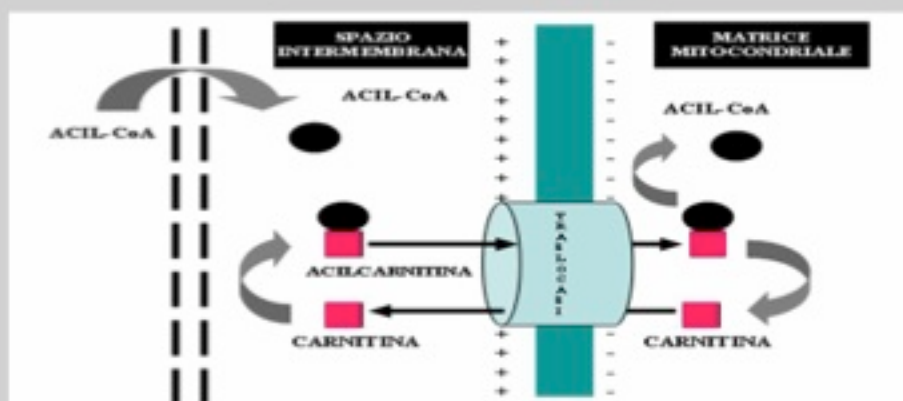
CONCLUSIONS: This review does not provide conclusive proof of effectiveness. The benefit on pregnancy rates suggested by observational studies and low quality controlled trials is not confirmed by more rigorous trials. A modest effect on sperm motility is technically possible but was again not confirmed in the better quality trials.

The clinical significance of a modest increase in sperm motility is uncertain. Until effectiveness is proven, kallikrein should only be used in the context of clinical trials.

CARNITINA

acido carbossilico a catena corta

Dalle cellule dell'epitelio dell'epididimo viene rilasciata nel lume ghiandolare; con *uptake* attivo penetra negli spermatozoi dove funge da **carrier** intramitocondriale per il gruppo acile ed è quindi **essenziale per la beta-ossidazione degli acidi grassi**.



1-2 g/die

EFFETTI POSITIVI

NO EFFETTI

Costa et al. 1994 – motilità, morfologia e concentrazione

Sigman et al 2006

Vicari and Calogero 2001 – motilità e ROS

Vicari et al. 2002 – motilità e ROS

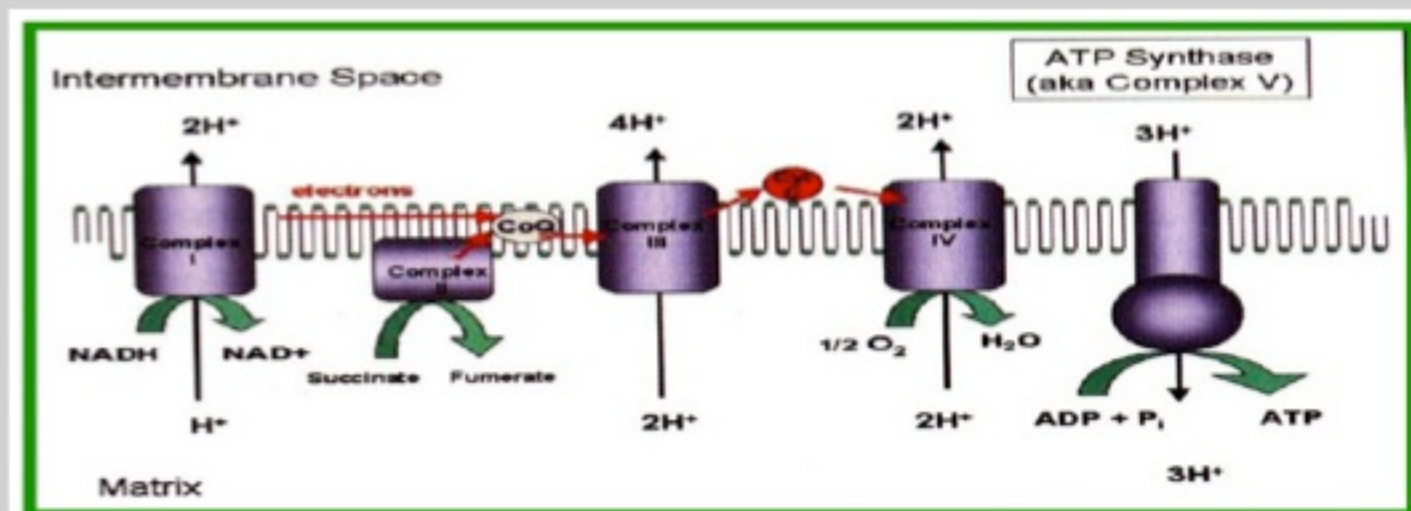
Lenzi et al. 2004 – concentrazione e motilità

Cavallini et al. 2004 – concentrazione, motilità e morfologia

Balencia et al 2005 – velocità

COENZIMA Q10

Il Coenzima Q10 è un cofattore essenziale nella catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale e **respirazione cellulare**



EFFETTI POSITIVI

Mazzilli et al, 1990 - motilità
Lewin and Lavon 1997 – motilità
Balercia et al. 2009 - motilità

NO EFFETTI

Lafuente et al, 2013

50 mg/die cp o flaconi



Bari,
7-10 novembre 2013

EFFETTI POSITIVI	NO EFFETTI
Aitken and Clarkson 1988 - motilità	Kassopoulou et al. 1995
Aitken et al. 1989 e 1994 - motilità	Molanen and ovaite 1995
Verna and Kanwar 1998 - motilità	Geva et al. 1996
Vezina et al. 1996 - motilità e morfologia	Twigg et al. 1998
Suleiman et al. 1996 - motilità e pregnancy rate	Rolf et al. 1999
Kodama et al. 1997 - concentrazione e danno del DNA	
Hughes et al. 1998 - danno del DNA	
Donnelly et al. 1999 - produzione di ROS e danno del DNA	
Comhaire et al. 2000 - produzione di ROS	
Sierens et al. 2002 - danno del DNA	
Keskes-Ammar et al. 2003 - motility	
Greco et al. 2005 - frammentazione del DNA	
Omu et al. 2008 - motilità e capacità fecondante	
Paradiso Galatioto et al. 2008 - concentrazione	

VITAMINA E

300 mg/die cp

EFFETTI POSITIVI	NO EFFETTI
Huges et al 1996 – danno del DNA	Abel et al. 1982
Verna and Kanwar 1998 – mobilità	Hargreave et al 1984
Donnelly et al. 1999 – produzione ROS	Rolf et al. 1999
Sierens et al. 2002 – danno del DNA	
Greco et al. 2005 – frammentazione DNA	
Omu et al. 2008 – mobilità e capacità fecondante	
Paradiso Galatioto et al 2008 - concentrazione	

VITAMINA C

500 mg/die cp



GLUTATIONE



Bari,
7-10 novembre 2013

IL PRINCIPALE ANTIOSSIDANTE NATURALE
presente all'interno delle nostre cellule

600 mg/die i.m.

tripeptide naturale, costituita da tre amminoacidi
(acido glutammico, cisteina e glicina)

Componente essenziale sistema **scavenger** nello sperma, con effetti positivi sulla
motilità e morfologia spermatica

(Agarwal 2004, Sikka2001)

Il **Glutatione** contribuisce alle difese antiossidanti dell'organismo agendo in sinergia e rigenerando
altri antiossidanti quali **Vitamina E** e **Vitamina C** (riciclo di antiossidanti endogeni).

Sen C.K. *Nutritional Biochemistry* 1997; 8:660-672

EFFETTI POSITIVI	NO EFFETTI
	Abel et al. 1982
Lenzi et al. 1994 – motilità, morfologia e concentrazione	Hargreave et al 1984
Griveau and Le Lannou 1994 – danno del DNA	Rolf et al. 1999
Lopes et al. 1998 – danno del DNA	
Hong et al. 1994 – motilità	
Parinaud et al 1997 – motilità	



OLIGOELEMENTI



Bari,
7-10 novembre 2013

POTENTE AZIONE ANTIOSSIDANTE

- elimina i radicali liberi
- previene la formazione dei radicali liberi

ZINCO

È un costituente essenziale della superossido dismutasi (SOD), enzima che protegge l'organismo dagli ioni superossido catalizzando la loro conversione a perossido di idrogeno

EFFETTI POSITIVI

Omu et al. 1998 – concentrazione, motilità e integrità di membrana

Wong et al. 2002 – concentrazione

Omu et al. 2008 – motilità a capacità fecondante

NO EFFETTI

ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE E ANTIRADICALICA

Il Selenio svolge azione scavenger nei confronti dell'anione superossido e del perossinitrito (*Albrecht S et al. 1999*)

SELENIO

Indispensabile per l'integrità strutturale dello spermatozoo, incrementa la vitalità e la motilità nemaspermica

EFFETTI POSITIVI

Vezina et al. 1996 - motilità, morfologia, vitalità

Scott et al. 1998 – motilità

Keskes-Ammar et al. 2003 – motilità

Safarinejad and Safarinejad 2009 – concentrazione, motilità e morfologia

NO EFFETTI

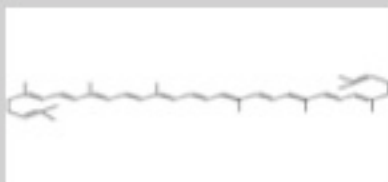
Iwanier and Zachara 1995

COMPOSTI LIPIDICI



Bari,
7-10 novembre 2013

Il più efficace *Oxygen quencher* tra i carotenoidi. È presente nel plasma degli esseri umani in concentrazioni maggiori rispetto al β -Carotene ed ad altri carotenoidi



LICOPENE

La sua azione antiossidante può essere potenziata dalla presenza concomitante dei Flavonoidi

(Gupta and Kumar, 2002)

**Azione
antiossidante
diretta e indiretta**

sebbene la forma ridotta (acido diidrossi lipoico) sia la più attiva, anche a quella ossidata sono associabili apprezzabili proprietà antiossidanti. L'acido lipoico garantisce la rigenerazione delle forme ossidate del glutathione, della vitamina E e della vitamina C.

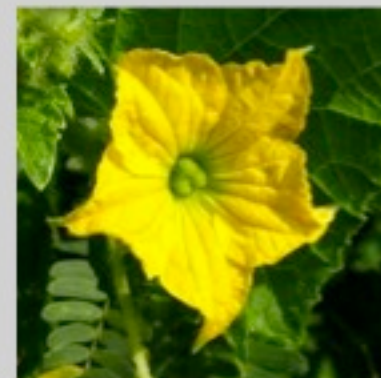
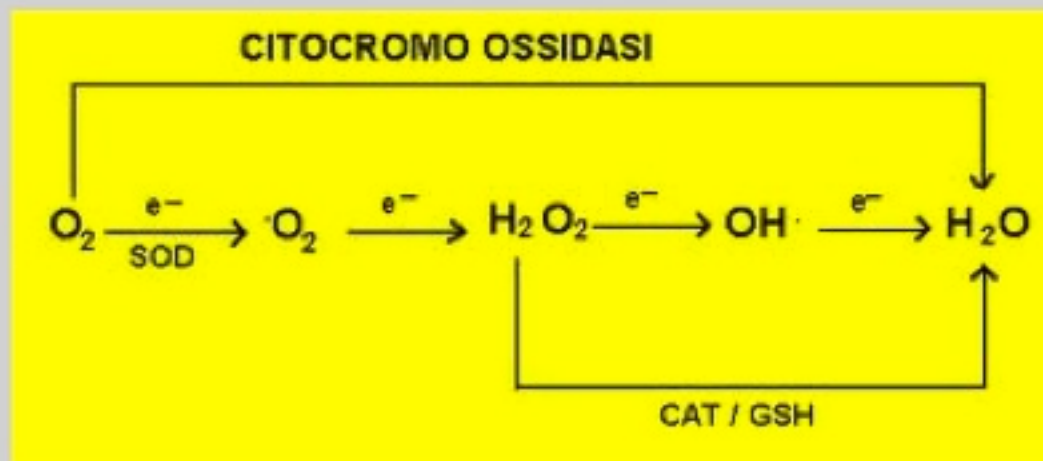
**Ampio spettro
d'azione**

l'acido diidrossi lipoico è attivo contro numerose specie radicaliche (ad esempio: radicali di tipo perossil, idrossil e perossi-nitritico, oltre a superossidi ed idroperossidi).

ACIDO LIPOICO

SUPEROSSIDO DISMUTASI

(Estratto Cucumis Melo – GliSODin)

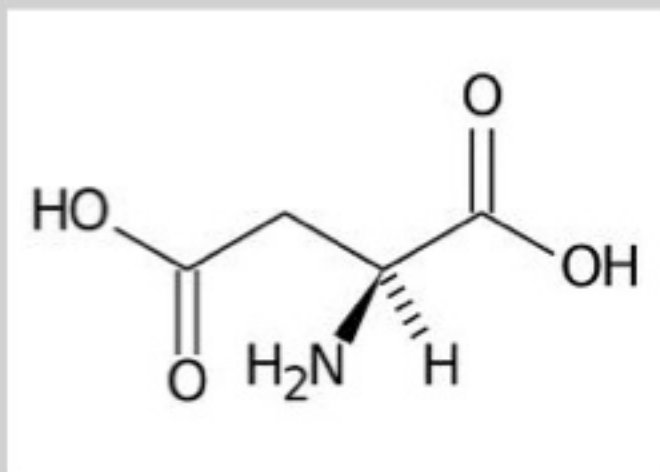


Detossificazione dell'anione superossido

EFFETTI POSITIVI	NO EFFETTI
Kobayashi et al. 1991 – motilità	Twigg et al. 1998
Aitken et al. 1993 – motilità	
Griveau and Le Lannou et al. 1994 – motilità	
Lopes et al. 1998 - motilità	
Kovalsky et al. 1998 - motilità	

ACIDO ASPARTICO

- AUMENTO SIGNIFICATIVO DEI LIVELLI DI LH PLASMATICI E TESTOSTERONE



Topo E. *et al.* The role and molecular mechanism of D-aspartic acid in the release and synthesis of LH and testosterone in humans and rats. [Reprod Biol Endocrinol](#). 2009.



MYO-INOSITOLO



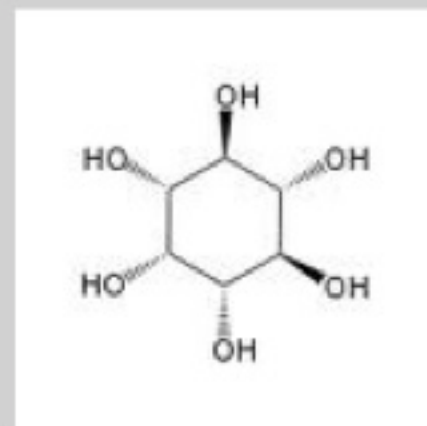
Bari,
7-10 novembre 2013

Inositolo-1-fosfato dall'isomerasi ISYNA1

Myo-inositolo dall'IMPAI

implicato in:

- SPERMATOGENESI
- MANTENIMENTO EQUILIBRIO OSMOTICO



Colone M et al. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – An in vitro study
European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2010, 14(10)



TRIBULUS TERRESTRIS

(in associazione con tamoxifene)



Bari,
7-10 novembre 2013

- **AZIONE ANDROGENO-MIMETICA E ANTI-OSSIDANTE**
- **STIMOLANTE DESIDERIO SESSUALE**





Meridiani

“canali” che il Qi percorre attraverso il corpo

Analoghi, ma non identici, al sistema circolatorio, linfatico e nervoso periferico

Contengono 365 agopunti, che sono luoghi discreti e specifici attraverso i quali il Qi degli organi interni comunica con l'esterno.

[J Endocrinol Invest.](#) 2011 Apr;34(4):307-11.

Acupuncture in clinical and experimental reproductive medicine: a review.

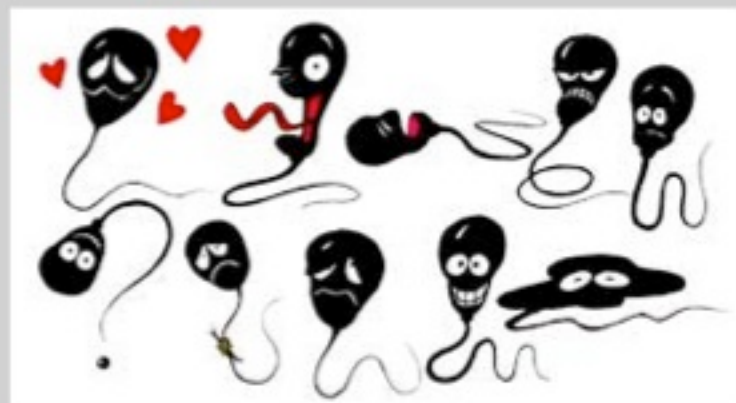
[Franconi G](#), [Manni L](#), [Aloe L](#), [Mazzilli F](#), [Giambalvo Dal Ben G](#), [Lenzi A](#), [Fabbri A](#).

Procreazione Medicalmente Assistita



Bari,
7-10 novembre 2013

- TERAPIA IN VITRO PER GLI SPERMATOZOI



Continuazione della terapia in vivo!

Patrik Steptoe e Robert Edwards



Louise Brown, 25 luglio 1978





PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

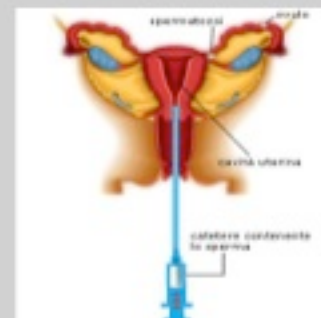


Bari,
7-10 novembre 2013

SENZA PRELIEVO DI OVOCITI

- I LIVELLO

Inseminazione intrauterina (IUI)



CON PRELIEVO DI OVOCITI

-II LIVELLO / III LIVELLO (quando alcune delle tecniche di II livello vengono effettuate in anestesia generale con intubazione)

**Fertilization In Vitro - Embryo
Transfer (FIV-ET)**



**Intra Cytoplasmic Sperm Injection
(ICSI)**





INFERTILITA' MASCHILE



Bari,
7-10 novembre 2013

PATOLOGIE PRE-TESTICOLARI

PATOLOGIE TESTICOLARI

PATOLOGIE POST -TESTICOLARI

DISFUNZIONI SESSUALI

DISTURBI DELL'EIACULAZIONE

OSTRUZIONI VIE SEMINALI

- **CONGENITE**
(anche estrinsecazioni
gene CFTR fibrosi
cistica)

- **ACQUISITE**
(infezioni retrograde,
pregressa vasectomia)



CHIRURGIA DELLE OSTRUZIONI DELLE VIE SEMINALI



MICROCHIRURGIA RICOSTRUTTIVA

- ✓ Vaso-vasotomia.
- ✓ Epididimo-vasotomia.



CHIRURGIA ENDOSCOPICA DISOSTRUTTIVA



RECUPERO CHIRURGICO DEGLI SPERMATOZOI



Bari,
7-10 novembre 2013

DALL'EPIDIDIMO

MESA, Microsurgical epididymal sperm aspiration,

PESA, Percutaneous epididymal sperm aspiration,

DAL TESTICOLO TESE

TECNICHE DI PMA di II LIVELLO

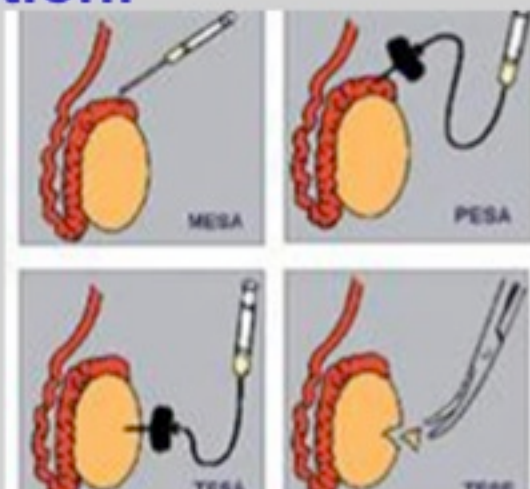
TESA, Percutaneous testicular sperm aspiration.

MICRO TESE

Anestesia generale

Microscopio 15-24 X

25-30 microprelievi





INFERTILITA' MASCHILE



Bari,
7-10 novembre 2013

PATOLOGIE PRE-TESTICOLARI

PATOLOGIE TESTICOLARI

PATOLOGIE POST -TESTICOLARI

DISFUNZIONI SESSUALI

DISTURBI DELL'EIACULAZIONE

EFFETTI SUI PARAMETRI SEMINALI?

- Pomara et al, Fertil Steril, 2007 (il **sildenafil** incrementa la motilità nemaspermica, il **vardenafil** la diminuisce)
- Glenn et al, Fertil Steril, 2007 (il **vardenafil** incrementa la motilità ma dir

TECNICHE DI PMA di I LIVELLO

- Jannini et al, Fertil Steril, 2004 (**sildenafil**) (incrementa motilità)
- Mostafà et al, Fertil Steril, 2007 (**sildenafil**) (incrementa motilità *in vitro*)
- Jarvi et al, J Urol, 2008 (**vardenafil**) (no effetti)
- Aversa A, Mazzilli F et al, Hum Reprod, 2000 (**sildenafil**) (no effetti)
- Purvis K et al, Br J Clin Pharmacol, 2002 (**sildenafil**) (no effetti)

EIACULAZIONE RETROGRADA

Mancata emissione all'esterno del liquido
seminale, conseguente a un reflusso in vescica
durante la fase di espulsione

- BERE MOLTA ACQUA
- FAR SVUOTARE LA VESCICA
- MASTURBAZIONE

-APPE
PIC
CO

TECNICHE DI PMA di I o II LIVELLO

-DIETA ALCALINIZZANTE (2 giorni)

-RECUPERO SPERMATOZOI MEDIANTE
RACCOLTA DELLE URINE IN UN CONTENITORE
CONTENENTE MEDIUM ARTIFICIALE PER PMA

-PROGRAMMA IUI

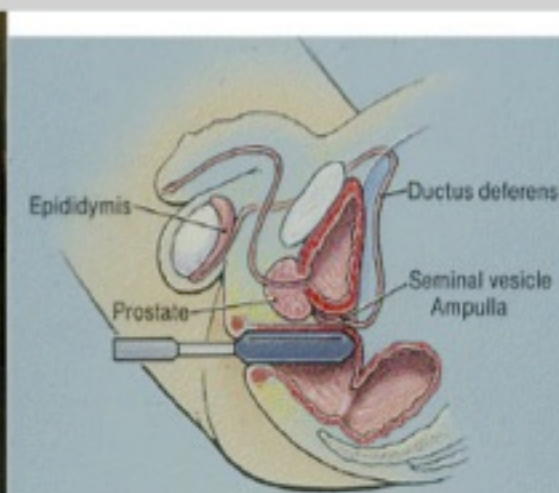


ANEIACULAZIONE

ELETTRO-EIACULAZIONE

- vibrostimolazione del pene
- elettrostimolazione delle ghiandole

acc TECNICHE DI PMA di I o II LIVELLO



- Nervo pudendo (S2-S4)
eiaculazione
- Plesso nervoso pelvico (T10-L2)
emissione

PREVENZIONE!!!

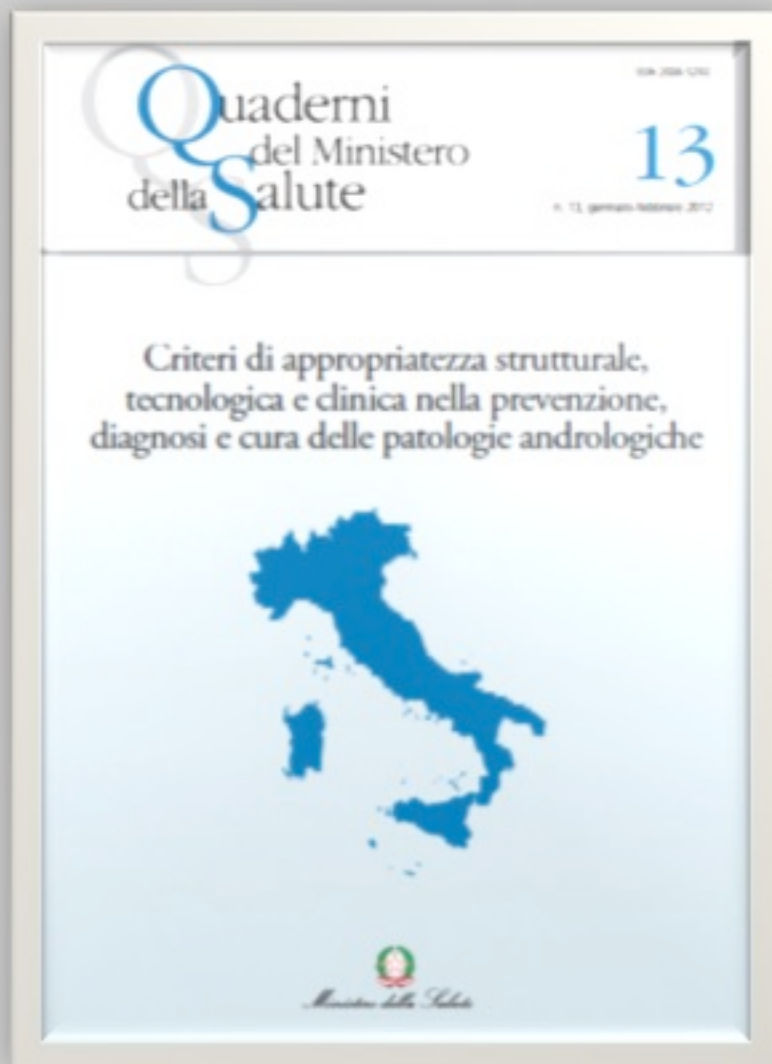
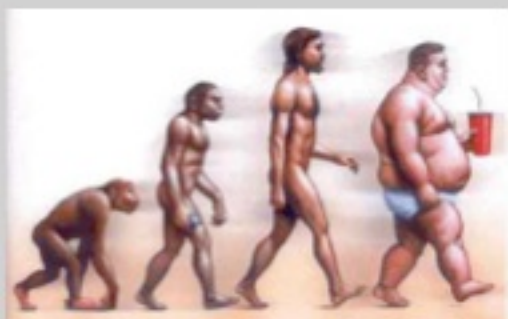


Tabella 4.2 Prevenzione secondaria in andrologia

0-2 anni	• Criptorchidismo • Ipospadia • Fimosi, parafimosi • Disgenesie gonadiche
2-6 anni	• Fimosi • Residui criptorchidi • Testicoli "in ascensore"
6-10 anni	• Obesità • Pubertà – alterazioni correlate
10-18 anni	• Varicocele • Malattie sessualmente trasmesse
18-60 anni	• Infertilità • Ipogonadismo • Tumori testicolari • Malattie HPV-correlate • Disfunzione erettile • Malattie sessualmente trasmesse
> 60 anni	• Patologie prostatiche • Ipogonadismo • Disfunzione erettile

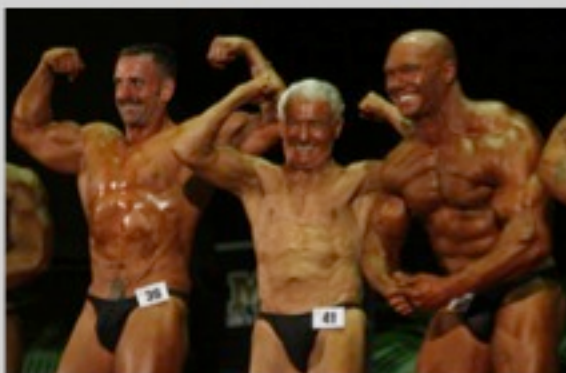
PREVENZIONE!!!

LIFESTYLE (Fumo, fattori ambientali, alcool, stress psico-fisici)



SOSTANZE D'ABUSO

(steroidi anabolizzanti, sostanze stupefacenti)





PREVENZIONE!!!



Bari,
7-10 novembre 2013

ANDROLIFE

UN RAGAZZO SU TRE È A RISCHIO DI INFERTILITÀ
Campagna Nazionale per la Prevenzione
dell'Infertilità Maschile nei Giovani
DAL 17 AL 23 MARZO 2012

con il patrocinio di:




ANDROGOAL
FAI UN GOL PER LA FERTILITÀ

CONCLUSIONI-1



Un'adeguata prevenzione andrologica e un corretto stile di vita sono essenziali per la preservazione della fertilità.

Nelle patologie pre-testicolari la terapia con gonadotropine è in grado di indurre la spermatogenesi. La ripresa di una efficiente spermatogenesi dipende dalla tipologia dell'ipogonadismo ipogonadotropo e dall'età del trattamento con gonadotropine.

La terapia gonadotropinica non è efficace in soggetti normogonadotropi.

CONCLUSIONI-2



Nelle dispermie testicolari la terapia patogenetica è possibile soltanto in talune condizioni, quali flogosi e infezioni, patologie ormonali, varicocele etc.

Nelle dispermie *sine causa* la terapia empirica (nutraceutica) non offre a tutt'oggi una sufficiente affidabilità in quanto spesso si tratta di studi non controllati (doppio cieco e placebo).

CONCLUSIONI-3

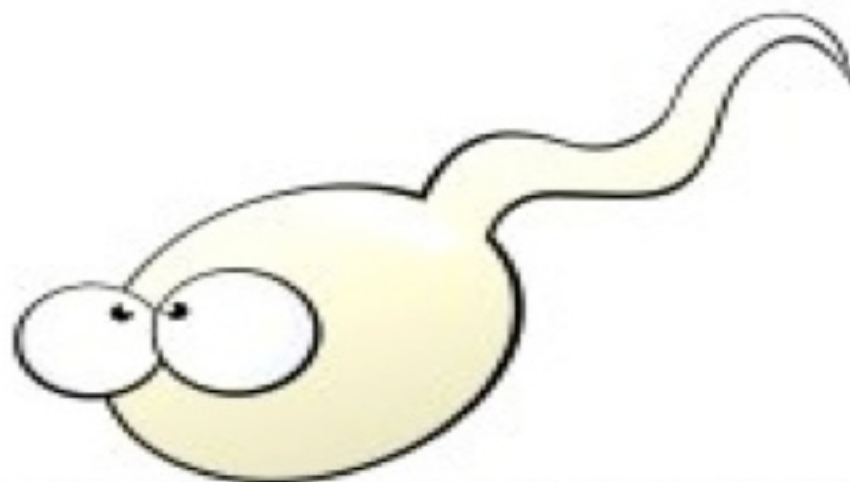


L'approccio terapeutico è stato rivoluzionato dall'avvento della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

La PMA in alcuni casi rappresenta un'opzione forzata; in altri casi (Criptozoospermie, azoospermie ostruttive) l'unico approccio risolutivo in attesa di nuove prospettive terapeutiche.



Bari,
7-10 novembre 2013



THANK YOU!!!