



Infertilità maschile su base metabolica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Diabete mellito e parametri spermatici



17° Congresso Nazionale AME

Aldo E. Calogero

U.O.C. Andrologia ed Endocrinologia
Policlinico "G. Rodolico"
Università di Catania



Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: **Ibsa**



Cenni epidemiologici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Diabete mellito

- 387 milioni di persone con DM
- DM2 è in aumento in tutti i Paesi
- 179 milioni di diabetici sono non-diagnosticati
- 4.9 milioni di morti per DM nel 2014: ogni 7 secondi una persona muore a causa del diabete

International Diabetes Federation 2014

Funzione riproduttiva

- L'**età** di concepimento del primo figlio è **più elevata** rispetto agli anni passati (ISTAT)
- **Aumento** degli **uomini diabetici** in **età riproduttiva**
 - ❖ DM1 e DM2 coinvolgono un numero allarmante di bambini e adolescenti
 - ❖ Diete occidentali, abitudini di vita e obesità contribuiscono all'insorgenza di DM2 nei giovani
- L'aumento della prevalenza del DM è associato con il **calo dei tassi di natalità** e **fecondità**

Rosenbloom et al., 1999; Silink 2002; Hamilton & Ventura 2006; Lutz, 2006



Cenni epidemiologici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- **Prevalenza** di **infertilità** nel **DM2** del **35.1%** (Delfino et al., Minerva Urol Nephrol 59:131-135, 2007)
- Si presenta associato a ipertensione, **obesità**, **ipotestosteronemia**, **disfunzione erettile** e **varicocele** (Bener et al., Int Urol Nephrol 41:777-784, 2009)
- Alta prevalenza di **sub-fertilità (51.8%)** fra i pazienti diabetici (La Vignera et al., Minerva Endocrinol 34:1-9, 2009)
- La prevalenza di infertilità **primaria** (16%) e **secondaria** (19.1%) è maggiore nei diabetici (La Vignera et al., Minerva Endocrinol 34:1-9, 2009)

SHORT COMMUNICATION

Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes

L. Sjöberg · J. Pitkääniemi · L. Haapala · R. Kaaja ·
J. Tuomilehto

- Studio condotto su **2819 uomini** e 2307 donne **finlandesi** affetti da **DM1 diagnosticato** ad età ≤ 17 anni (**1965-1979**)

Table 2 Descriptive statistics of male cases and controls; rates of having first, second, third and fourth child (95% CI) plus HRs (95% CI)

- Rispetto ai controlli, i **maschi** con DM1 hanno avuto:
 - ❖ un **minor numero di figli**
 - ❖ un **OR** per avere il primo figlio di **0.77** (0.72-0.83)
- Una **età di esordio del DM1 più avanzata** si associa ad **una probabilità più alta** di avere il **primo figlio**



Diabete mellito



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

La prevalenza di infertilità nei
pazienti con DM è (più) alta

Ci sono effetti sui parametri
spermatici?



Roma, 8-11 novembre 2018

DM e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER



Meta-analisi

- Una **sola** (al **9/11/2018**) meta-analisi condotta su 1137 pazienti diabetici (fra cui **294** con **DM1**, **719** con **DM2**) e **920 controlli** (Pergialiotis et al., 2016)
- **Outcome:** parametri spermatici di primo livello



DM1 e parametri spermatici

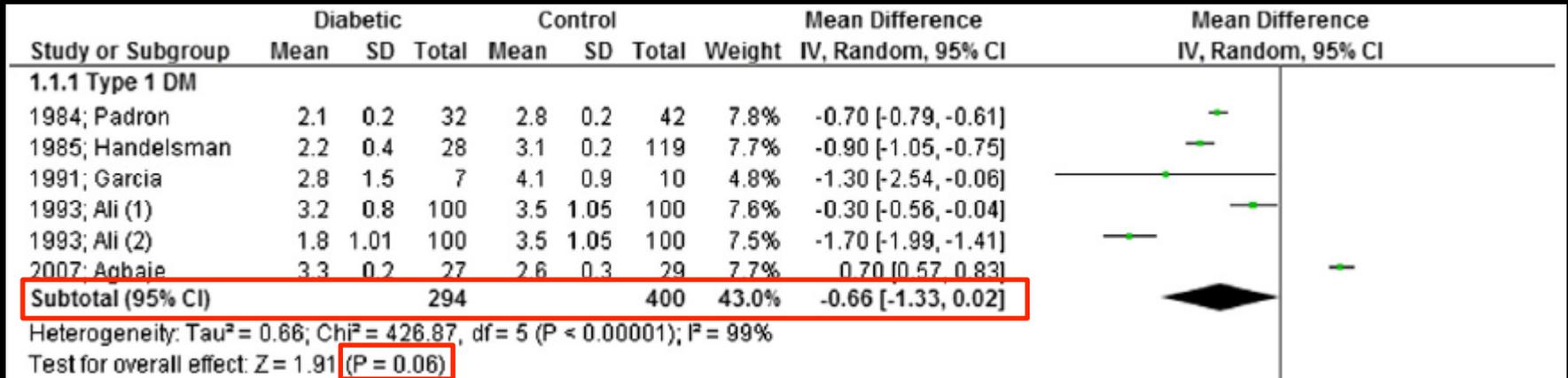


Roma, 8-11 novembre 2018

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 1137 pazienti diabetici (fra cui **294** con **DM1**, 719 con DM2) e 920 controlli (Pergialiotis et al., 2016)
- Outcome: parametri spermatici di primo livello

DM1: volume del fluido seminale: tendenza alla riduzione





DM1 e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

DM e parametri spermatici convenzionali

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 1137 pazienti diabetici (fra cui 294 con DM1, 719 con DM2) e 920 controlli
- Outcome: parametri spermatici di primo livello

DM 1

Numero totale: Nessuna differenza significativa

Study or Subgroup	Diabetic			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
3.1.1 Type 1 DM								
1984; Padron	78.1	8.6	32	83.1	11	42	7.7%	-15.00 [-19.00, -11.00]
1995; Handelsman	146	35	28	263	25	119	7.6%	-117.00 [-130.00, -104.00]
1991; Garcia	29	17	7	57	33	10	7.4%	-39.00 [-60.00, -18.00]
1993; Ali (1)	114	76.2	100	122	78.5	100	7.5%	-8.00 [-21.00, 5.00]
1993; Ali (2)	324	70.5	100	122	78.5	100	7.4%	202.00 [180.00, 224.00]
2002; Baccetti	138	89	22	201	199	24	5.4%	-85.00 [-114.00, -56.00]
Subtotal (95% CI)			289			365	43.1%	-5.40 [-8.00, -2.80]

Heterogeneity: tau² = 8482.43; tau² = 101.86; I² = 5 (P < 0.00001); P = 89%

Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.88)

DM e parametri spermatici convenzionali

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 1137 pazienti diabetici (fra cui 294 con DM1, 719 con DM2) e 920 controlli
- Outcome: parametri spermatici di primo livello

DM 1

Motilità: Tendenza alla riduzione

Study or Subgroup	Diabetic			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
10.1.1 Type 1 DM								
1984; Padron	82.5	1.8	32	86.5	2.4	42	8.7%	-4.00 [-4.96, -3.04]
1991; Garcia	43	13	7	88	8	10	4.4%	-25.00 [-35.83, -14.17]
1993; Ali (1)	63.6	15	100	64.5	15.8	100	7.6%	-0.90 [-5.17, 3.37]
1993; Ali (2)	62.8	15.4	100	64.5	15.8	100	7.6%	-1.70 [-6.02, 2.62]
2002; Baccetti	11.7	n.s.	22	11.1	n.s.	24	8.6%	-0.60 [-0.22, -1.00]
Subtotal (95% CI)			266			281	37.0%	-3.29 [-5.75, -0.83]

Heterogeneity: Tau² = 11.87; Chi² = 98.24, df = 4 (P < 0.00001); P = 96%

Test for overall effect: Z = 1.84 (P = 0.07)

DM e parametri spermatici convenzionali

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 1137 pazienti diabetici (fra cui 294 con DM1, 719 con DM2) e 920 controlli
- Outcome: parametri spermatici di primo livello

DM 1

Morfologia: Significativamente peggiore

Study or Subgroup	Diabetic			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
8.1.1 Type 1 DM									
1984; Padron	48.8	2.9	32	78.6	1.8	42	7.3%	-32.00 [-33.14, -30.86]	
1995; Handelsman	61	5	28	69	1	119	7.3%	-8.00 [-9.86, -6.14]	
1991; Garcia	41	14	7	75	8	10	6.5%	-34.00 [-45.50, -22.50]	
1993; Ali (1)	52	11.4	100	55	15	100	7.3%	-3.00 [-6.69, 0.69]	
1993; Ali (2)	38.8	15.9	100	55	15	100	7.2%	-18.00 [-22.48, -13.92]	
2002; Baccetti	18	11	22	60	12	24	7.0%	-42.00 [-48.65, -35.35]	
2002; Baccetti	47.3	7.8	22	48	4.2	26	7.3%	1.30 [-1.50, 4.10]	
Subtotal (95% CI)			316			424	50.0%	-19.13 [-32.46, -5.80]	

Heterogeneity: Tau² = 316.29; Chi² = 1214.49, df = 6 (P < 0.00001); P = 100%

Test for overall effect: Z = 2.81 (P = 0.005)



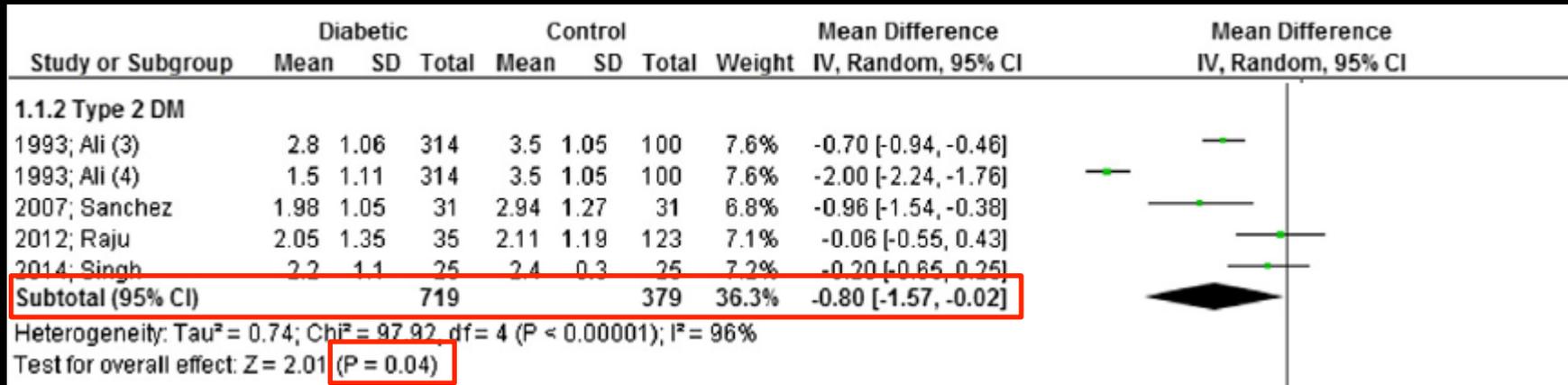
DM2 e parametri spermatici

Roma, 8-11 novembre 2018

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 1137 pazienti diabetici (fra cui 294 con DM1, **719** con **DM2**) e 920 controlli (Pergialiotis et al., 2016)
- Outcome: parametri spermatici di primo livello

DM2: volume del fluido seminale: **significativamente ridotto**





DM2 e parametri spermatici

Roma, 8-11 novembre 2018

DM e parametri spermatici

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 294 controlli
- Outcome: parametri spermatici

DM 2

Numero totale: Nessuna differenza

Study or Subgroup	Diabetic			Control		
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total
5.1.2 Type 2 DM						
1993; Ali (3)	120	78.5	314	122	78.5	100
1993; Ali (4)	410	74	314	122	78.5	100
2007; Sanchez	76.19	43.43	31	85.52	30.59	31
2012; Raju	97.13	84.72	35	104.46	76.05	123
2014; Singh	24.6	7.1	25	42.7	4.6	25
Subtotal (95% CI)			719			379

Heterogeneity: $\tau^2 = 15884.00$; $I^2 = 1377.01$; $d.f. = 4$ ($P < 0.00001$); $P = 0.00001$
 Test for overall effect: $Z = 0.90$ ($P = 0.37$)

DM e parametri spermatici convenzionali

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 294 controlli
- Outcome: parametri spermatici

DM 2

Motilità: Nessuna differenza

Study or Subgroup	Diabetic			Control		
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total
10.1.2 Type 2 DM						
1993; Ali (3)	84	16	314	84.5	15.8	100
1993; Ali (4)	64.2	16.2	314	84.5	15.8	100
2007; Sanchez	26.81	14.35	31	28.07	10.83	31
2012; Raju	9.87	5.92	35	10.98	8.38	123
2014; Singh	31.5	1.2	25	42.7	3.7	25
Subtotal (95% CI)			719			379

Heterogeneity: $\tau^2 = 83.42$; $I^2 = 169.91$; $d.f. = 4$ ($P < 0.00001$); $P = 0.00001$
 Test for overall effect: $Z = 0.94$ ($P = 0.35$)

DM e parametri spermatici convenzionali

Dati meta-analitici

- Una sola meta-analisi condotta su 1137 pazienti diabetici (fra cui 294 con DM1, **719** con **DM2**) e 920 controlli
- Outcome: parametri spermatici di primo livello

DM 2

Morfologia: Significativamente peggiore

Study or Subgroup	Diabetic			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
8.1.2 Type 2 DM									
1993; Ali (3)	54	16.3	314	55	15	100	7.3%	-1.00 [-4.45, 2.45]	
1993; Ali (4)	38.58	14.7	314	55	15	100	7.3%	-16.42 [-19.78, -13.06]	
2007; Sanchez	48.52	17.73	31	58.88	16.01	31	8.8%	-12.36 [-20.96, -3.76]	
2012; Raju	14.64	9.6	35	17.89	11.51	123	7.2%	-3.35 [-7.13, 0.43]	
2014; Singh	52.3	1.3	25	89.1	3.2	0	0	Not estimable	
Subtotal (95% CI)			719			354	28.6%	-8.09 [-16.31, 0.13]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 83.86$; $I^2 = 46.59$; $d.f. = 3$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 84\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.93$ ($P = 0.05$)



DM e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Parametro	DM1	DM2	DM
Volume	Tendenza	Ridotto	Ridotto
L'inclusione di studi molto datati, la selezione della casistica e la «numerosità» del campione nella valutazione dei parametri spermatici sono bias che si ripercuotono sulle conclusioni			
	riduzione		
Forme normali	Ridotte	Ridotte	Ridotte



Roma, 8-11 novembre 2018

DM e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER



La nostra esperienza

Pazienti

- **38 pazienti** con **DM1** e **55 pazienti** con **DM2** con storia di infertilità > 12 mesi e un campione di **100 soggetti fertili sani** «controllo normale»
- I pazienti con **DM1** in base delle **durata di malattia**
- I pazienti con **DM2** in base del **compenso glicometabolico**

Criteri di esclusione: malattie sistemiche, MAGI, microrchidismo (< 12 ml), criptorchidismo, varicocele, trattamenti ormonali, fumo, alcol, droghe



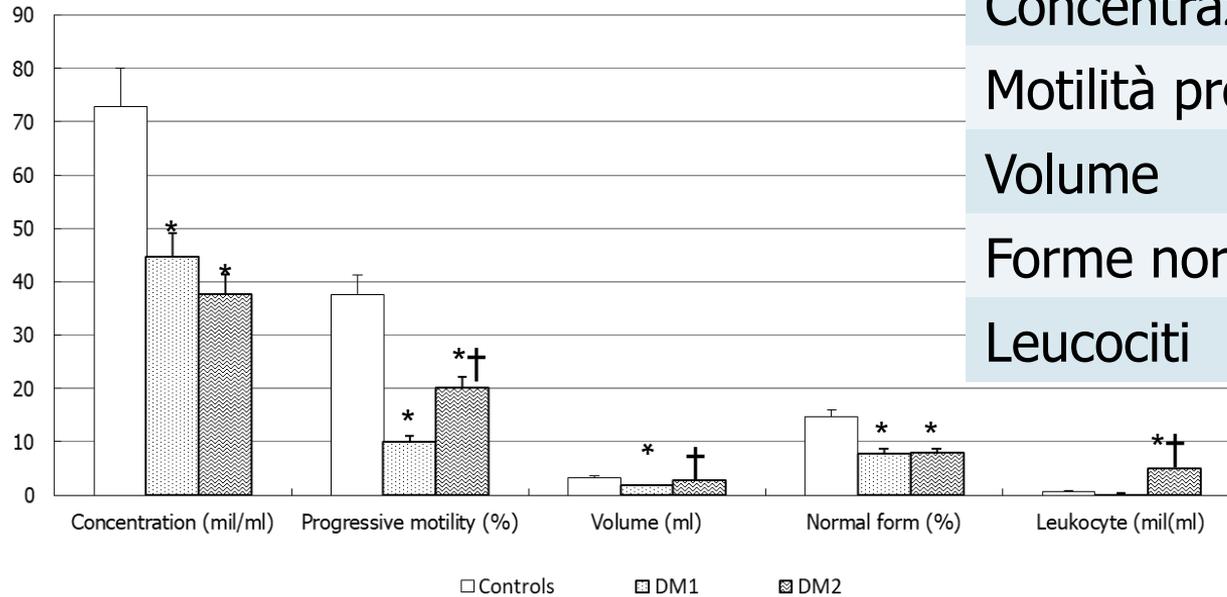
DM e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Parametri spermatici convenzionali



	DM1	DM2
Concentrazione	↓	↓
Motilità progressiva	↓	↓
Volume	↓	↔
Forme normali	↓	↓
Leucociti	↔	↑



DM e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Parametri spermatici convenzionali

Il basso volume dell'eiaculato nei pazienti con **DM1** può essere ascritto a:

- mancato svuotamento vescicolare
- mancata contrazione epididimaria

	DM1	DM2
Concentrazione	↓	↓
Motilità progressiva	↓	↓
Volume	↓	↔
Forme normali	↓	↓
Leucociti	↔	↑



DM e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Parametri spermatici convenzionali

I pazienti con **DM2** presentano nella maggior parte dei casi:

- processi **infiammatori** e anche quando essi sono amicrobici sono **responsabili di:**
- **aumento** del numero dei **leucociti** seminali (leucocitospermia)

	DM1	DM2
Concentrazione	↓	↓
Motilità progressiva	↓	↓
Volume	↓	↔
Forme normali	↓	↓
Leucociti	↔	↑



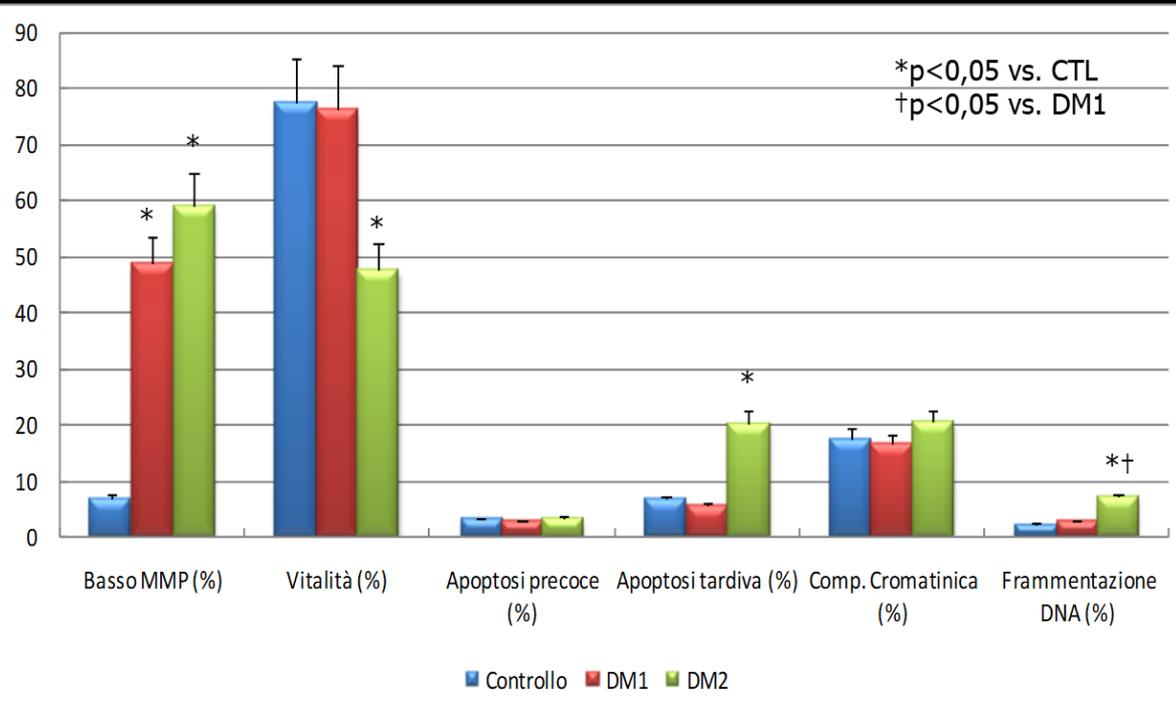
DM e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Parametri spermatici biofunzionali



- I pazienti con **DM1** hanno:
 - ❖ aumento del danno mitocondriale
- I pazienti con **DM2** hanno:
 - ❖ aumento del danno mitocondriale
 - ❖ calo della vitalità
 - ❖ aumento dell'apoptosi tardiva
 - ❖ frammentazione del DNA

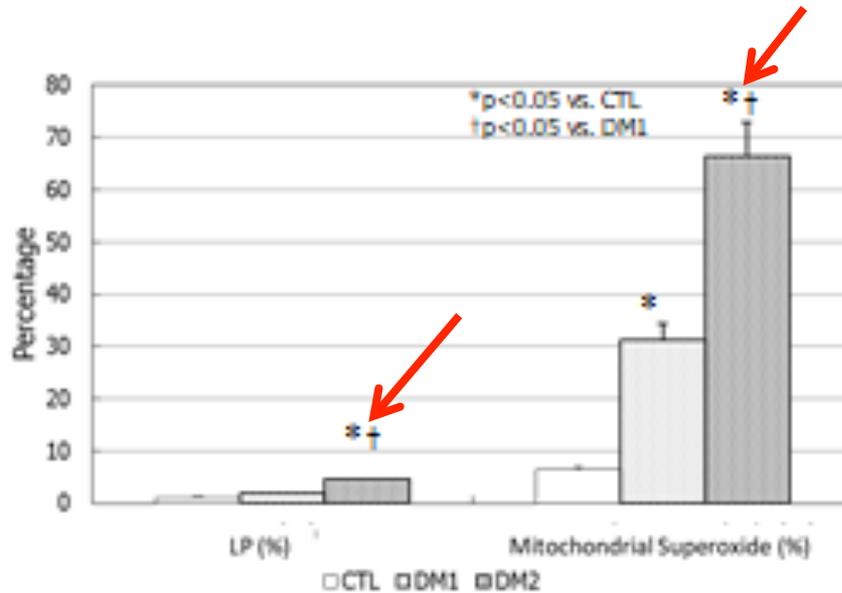


DM e stress ossidativo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



- I pazienti con **DM1** hanno:
 - ❖ aumento dello OS mitocondriale
- I pazienti con **DM2** hanno:
 - ❖ aumento della perossidazione lipidica nemaspermica
 - ❖ aumento del danno mitocondriale



DM1, durata della malattia e parametri spermatici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

DM1

Concentrazione



Motilità progressiva



Volume



Forme normali

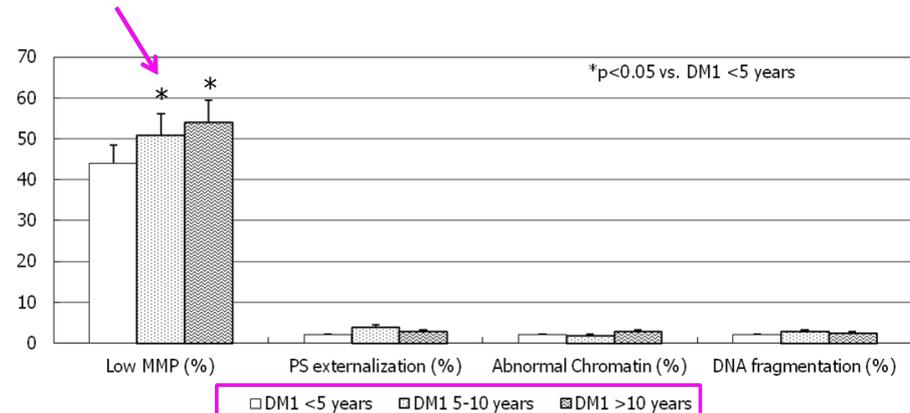
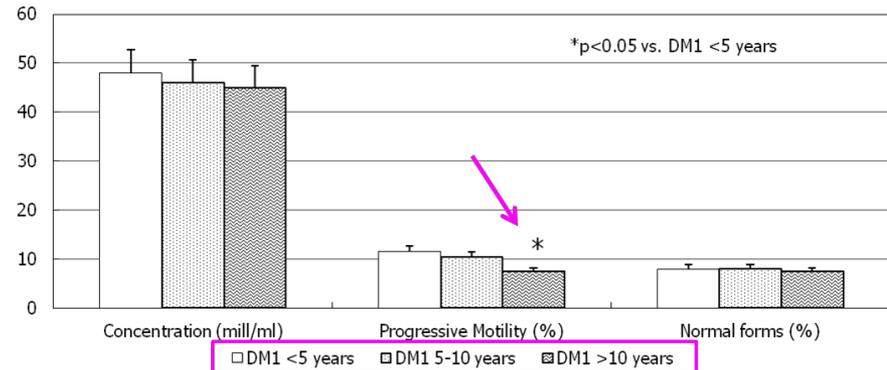


Leucociti



I pazienti con **DM1** presentano:

- danno mitocondriale che anticipa un successivo
- declino della motilità spermatica





DM2, compenso glicometabolico e malonildialdeide



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Andrologia, 2012 May;44 Suppl 1:565-70. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01228.x. Epub 2011 Sep 15.

High levels of lipid peroxidation in semen of diabetic patients.

La Vignera S¹, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Salemi M, Calogero AE.

Author information

1 Section of Endocrinology, Andrology and Internal Medicine and Master in Andrological, Human Reproduction and Biotechnology Sciences, Department of Internal Medicine and Systemic Diseases, University of Catania, Catania, Italy. sandrolavignera@email.it

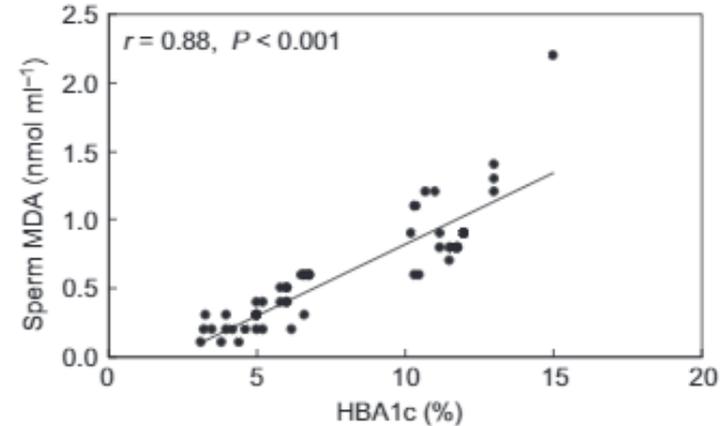
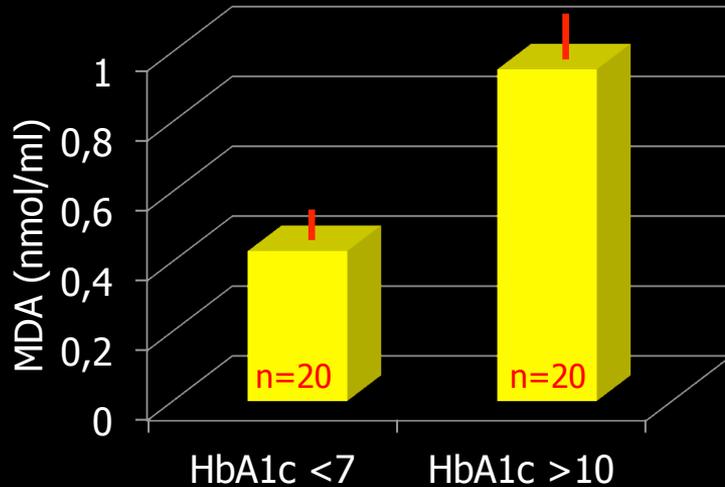


Fig. 1 Correlation between seminal malondialdehyde (MDA) and glycosylated haemoglobin (HbA1c) in patients with diabetes.



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- I pazienti con DM hanno una probabilità di **paternità più bassa**
- Il DM si associa ad alterazione dei **parametri spermatici convenzionali** e **biofunzionali**
- I pazienti con DM presentano un **aumento** dello **stress ossidativo** a livello spermatico
- I livelli di stress ossidativo sono **più elevati nei pazienti con DM2**
- L'aumento dello stress ossidativo spiega il riscontro di **alterazione della funzione mitocondriale** e **astenozoospermia** nei pazienti diabetici (La Vignera et al., 2015)

Aspetti fisiopatologici?



Roma, 8-11 novembre 2018

DM e riproduzione: fisiopatologia



ITALIAN CHAPTER



- Meccanismi pre-testicolari
- Meccanismi testicolari
- Meccanismi post-testicolari



Take-home message



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Con l'aumento della prevalenza del **DM** e l'incremento dell'età a cui si cerca la paternità, l'**infertilità** (anche secondaria) potrebbe (dovrebbe) essere considerata una vera e propria **complicanza del diabete**
- È **solo problema di infertilità?**
- La **consulenza endocrinologica/andrologica** e lo **spermiogramma** rappresentano pertanto esami necessari nel follow-up di questi pazienti



Grazie per l'attenzione



Ministero della Salute



Centro nazionale per la prevenzione
e il Controllo delle Malattie

