

1 **RASSEGNA**

2

3

4 **Terapia medica dell'infertilità maschile**

5

6 Rossella Cannarella, Rosita A. Condorelli, Sandro La Vignera, Aldo E. Calogero

7

8 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Catania, Catania, Italia

9

10

11

12

13

14

15

16

17 **Autore corrispondente:** Prof. Aldo E. Calogero, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,

18 Policlinico "G. Rodolico", Via Santa Sofia 78, 95123, Catania. Tel. +39-95-3782641; Fax: +39-95-3781180;

19 Email: [acaloger@unict.it](mailto:acaloger@unict.it)

**Commentato [U1]:** Gentile dott. Cannarella, troverà di seguito indicati i commenti editoriali e le richieste necessarie per la pubblicazione del lavoro come RASSEGNA

- 1.Preparare numero 4 quiz a risposta multipla (4) indicando quella corretta da pubblicarsi come materiale elettronico supplementare
- 2.Precisare Università Città Paese
- 3.Preparare un brevissimo sommario (dieci righe)
- 4.Predisporre 3-5 parole chiave
- 5.Chi lo ha proposto ?
- 6.Citare la bibliografia con il numero e in ordine di citazione. Possibile arrivare a 12 citazioni
- 7.Elencare il lavoro Pubab nella giusta posizione di citazione
- 8.Predisporre la tabella farmaci da pubblicarsi come materiale elettronico supplementare
- 9.Dichiarazione etiche
- 10.Citare i lavori da cui sono dedunte le Tabelle con numero e non con nome

20 **Sommario (dieci righe circa)**

21 L'infertilità maschile, caratterizzata dalla alterazione dei parametri spermatici convenzionali e/o bio-  
22 funzionali, viene riscontrata in circa il 50% dei casi di infertilità di coppia. La strategia terapeutica più  
23 opportuna può essere stabilita solo dopo un attento iter diagnostico mirato alla identificazione della eziologia  
24 dell'infertilità. La terapia medica dell'infertilità maschile comprende terapie ormonali, indicate nelle forme di  
25 ipogonadismo centrale o idiopatiche, come l'ormone follicolo-stimolante, i modulatori selettivi del recettore  
26 degli estrogeni (off-label) e la gonadotropina corionica umana, e terapie non ormonali, utili prevalentemente  
27 nelle forme ad eziopatogenesi infettivo-infiammatoria, come la terapia antibiotica, anti-infiammatoria, le  
28 molecole ad azione fibrinolitica ed antiossidante. Lo scopo di questo capitolo è quello di illustrare ciascuna  
29 categoria farmacologica, con particolare riferimento alle indicazioni terapeutiche.

30

31

32 **Parole chiave:** infertilità; oligozoospermia; ormone follicolo-stimolante; flogosi urogenitale.

33

34 **Proposto da:** Pasqualino Malandrino

35

36 **1. Introduzione**

37 L'infertilità è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come l'incapacità a  
38 raggiungere il concepimento entro 1-2 anni di rapporti sessuali non protetti [1], interessando, nei Paesi  
39 industrializzati il 15% delle coppie in età riproduttiva. Un fattore maschile è riscontrabile, da solo, nel 30% e,  
40 cumulativamente (ovvero tenendo conto anche delle forme in cui coesiste un fattore femminile) nel 50% dei  
41 casi di infertilità di coppia.

42 L'infertilità maschile è caratterizzata dall'alterazione dei parametri spermatici convenzionali  
43 (concentrazione, motilità e morfologia), con possibili quadri di azoospermia (assenza di spermatozoi  
44 nell'eiaculato) o di oligozoospermia (ridotta concentrazione e/o numero totale di spermatozoi) e/o  
45 astenoospermia (ridotta percentuale di spermatozoi provvisti di motilità progressiva e/o totale) e/o  
46 teratoospermia (ridotta percentuale di spermatozoi con morfologia normale) (**Tabella 1**), sebbene però

**Commentato [U2]:** Chi lo ha proposto? Trimarchi? O chi?

**Commentato [U3]:** Le referenze vanno citate per numero come in questo caso. Non abbiamo la referenza originale dell'OMS?

47 l'anomalia possa interessare anche i parametri spermatici bio-funzionali (funzione mitocondriale, grado di  
48 compattezza della cromatina, apoptosi spermatica, frammentazione del DNA).

49 La terapia medica dell'infertilità maschile, da riservare alle forme che non richiedono un approccio  
50 chirurgico (ne sono esempi il varicocele o il tumore testicolare) o non secondarie a cause iatrogene, voluttuarie  
51 o ad altre endocrinopatie (iperprolattinemia, ipercortisolismo, ecc.) comprende un trattamento di tipo ormonale  
52 o di tipo non ormonale. La scelta della strategia terapeutica da adottare può essere effettuata esclusivamente  
53 dopo un approfondito iter diagnostico che abbia consentito l'identificazione della causa dell'infertilità  
54 (**Tabella 2**), come raccomandato dalla Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS)  
55 [2]. In assenza di una causa identificabile, l'infertilità viene definita idiopatica che, secondo alcune statistiche,  
56 sembrerebbe interessare sino al 75% delle forme di oligozoospermia [3]. Un approfondito iter diagnostico e  
57 terapeutico deve essere condotto anche nei pazienti candidati a procreazione medicalmente assistita (PMA), al  
58 fine di utilizzare nel corso della tecnica spermatozoi qualitativamente migliori, e quindi aumentare le  
59 probabilità di successo.

60 In questo capitolo, verranno discusse le principali terapie ormonali [terapia con ormone follicolo-  
61 stimolante (FSH), modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM), gonadotropina corionica umana  
62 (hCG)] e non ormonali (terapia antibiotica, anti-ossidante, anti-infiammatoria e fibrinolitica) utilizzate per il  
63 trattamento dell'infertilità maschile.

## 64 **2. Terapia ormonale**

### 65 **2.1 Ormone follicolo-stimolante**

66 L'FSH, prodotto a livello dell'adenoipofisi in risposta al fattore di rilascio ipotalamico prodotto dalle  
67 cellule del nucleo arcuato e nell'area pre-ottica (GnRH), agisce stimolando la spermatogenesi mediante il  
68 legame con il suo recettore espresso sulle cellule di Sertoli. Ne esistono in commercio diverse formulazioni.  
69 Infatti, l'FSH può essere estratto e purificato dalle urine delle donne in età post-menopausale (FSH umano  
70 purificato o hpFSH o urofollitropina) o sintetizzato *in-vitro* utilizzando la tecnologia del DNA ricombinate  
71 (rhFSH). Di quest'ultima formulazione, ne sono esempi la follitropina  $\alpha$  o la follitropina  $\beta$ .

72 Il trattamento con FSH, in combinazione con hCG, è indicato nei casi di ipogonadismo centrale e, da  
73 solo, per il trattamento dell'oligozoospermia idiopatica. In Italia, la prescrizione di FSH è regolamentata dalla  
74 NOTA 74 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ne autorizza la prescrizione a carico del SSN per 4

**Commentato [U4]:** E' necessario produrre una tabella da pubblicarsi solo on line come materiale elettronico supplementare che elenchi tutte le specialità medicinali contenenti i farmaci citati, casa produttrice e dosaggio - [inserita nel rigo 160.](#)

75 mesi, alla dose massima di 150 UI per 3 volte la settimana, in pazienti con valore di FSH pre-terapia <8  
76 mUI/ml.

77 Le evidenze scientifiche mostrano l'efficacia della terapia con FSH sul miglioramento dei parametri  
78 spermatici convenzionali (in particolare concentrazione e motilità spermatica), bio-funzionali (compattezza  
79 della cromatina e frammentazione del DNA) e tasso di gravidanza sia spontaneo che dopo PMA. Pertanto, la  
80 SIAMS ne suggerisce la prescrizione nei casi di oligozoospermia idiopatica normogonadotropa,  
81 raccomandandola solo dopo che un accurato e completo iter diagnostico sia stato eseguito. La terapia con FSH  
82 non è invece indicata nei casi di azoospermia ostruttiva o sub-ostruttiva e sarebbe da evitare nelle forme con  
83 dimostrato arresto maturativo della spermatogenesi allo stadio di spermatide [2].

84 Non tutti i pazienti con oligozoospermia idiopatica rispondono al trattamento con FSH. Per tale  
85 motivo, sono stati condotti numerosi studi al fine di identificare fattori con possibile ruolo predittivo di risposta  
86 al trattamento. I parametri presi in considerazione sono: polimorfismi del gene per il recettore per l'FSH  
87 (*FSHR*) o per la catena  $\beta$  dell'FSH (*FSH $\beta$* ), livelli di inibina e il quadro citologico testicolare, ma i risultati  
88 spesso inconcludenti. A differenza del sesso femminile, nel quale sono stati standardizzati già da tempo le dosi  
89 ed i tempi di somministrazione dell'FSH nei protocolli di stimolazione ormonale, la terapia di stimolo con  
90 FSH per il trattamento dell'oligozoospermia non è stata sottoposta a standardizzazione. Pertanto non esiste  
91 evidenza che la dose e la durata della stimolazione regolamentata dalla NOTA 74 AIFA abbiano efficacia  
92 maggiore rispetto a protocolli che adottino dosi e/o tempi diversi. Una recente meta-analisi di studi  
93 randomizzati controllati ha analizzato l'efficacia della terapia con FSH sui parametri spermatici convenzionali,  
94 classificando gli studi pubblicati in base alla dose settimanale somministrata, in: dose bassa (175 – 262.5  
95 UI/settimana), intermedia (350 – 525 UI/settimana), alta (700 – 1050 UI/settimana). Il tempo di  
96 somministrazione era pari a tre mesi. La meta-analisi ha dimostrato la netta superiorità del protocollo ad alte  
97 dosi sulla conta spermatica totale. L'entità dell'aumento a 3 mesi di cura era pari a 4.8 ( $p=0.13$ ), 6.1 ( $p<0.05$ )  
98 e 21.7 ( $p<0.01$ ) milioni/eiaculato a dose bassa, intermedia o alta, rispettivamente. La motilità progressiva è  
99 risultata significativamente migliorata nel protocollo a dose bassa ed alta, mentre la morfologia solo in quello  
100 a dose intermedia. Non è stata inoltre riscontrata nessuna differenza di efficacia tra l'hpFSH e l'rhFSH. Nessun  
101 effetto avverso è stato riscontrato in alcuno dei protocolli adottati [4]. Complessivamente, questi dati  
102 supportano il concetto che un protocollo ad alte dosi sia dotato di efficacia maggiore rispetto a quello

103 regolamentato in Italia dalla NOTA 74 AIFA (dose intermedia). Ulteriori studi sono necessari per la  
104 standardizzazione dei tempi di stimolazione. Considerata infatti la fisiologia della spermatogenesi (durata 72  
105 giorni), una stimolazione superiore ai 3 mesi potrebbe ragionevolmente avere una efficacia maggiore [5].

106

## 107 **2.2 Modulatore selettivi del recettore degli estrogeni**

108 I SERM rappresentano una classe di farmaci comprendenti diversi principi attivi, tra cui il tamoxifene,  
109 il clomifene citrato, il raloxifene ed il toremifene. Essi sono accomunati dalla capacità di agire come agonisti  
110 o antagonisti degli estrogeni, in maniera tessuto-specifica. A livello dell'ipotalamo e dell'ipofisi, essi agiscono  
111 come inibitori del recettore per gli estrogeni, stimolando indirettamente la secrezione di GnRH. Ciò a sua volta  
112 induce la secrezione di ormone luteinizzante (LH) e di FSH. L'incremento delle gonadotropine, stimolando la  
113 spermatogenesi, rappresenta il presupposto razionale della terapia con SERM nei pazienti oligozoospermici.  
114 Inoltre, alcuni dati ne suggeriscono proprietà anti-ossidanti. Infatti, il trattamento con tamoxifene è stato  
115 dimostrato incrementare la capacità anti-ossidante a livello seminale e ridurre le specie reattive dell'ossigeno  
116 (ROS) dopo tre mesi di trattamento. Questo era associato ad un aumento dell'attività succinato-deidrogenasi,  
117 del potenziale di membrana mitocondriale e dei livelli di adenosina trifosfato. Inoltre, il trattamento con  
118 tamoxifene è stato osservato ridurre i livelli di malondialdeide (MDA) a livello spermatico nei pazienti con  
119 oligozoospermia idiopatica. Sebbene questi riscontri suggeriscono le proprietà anti-ossidanti dei SERM, il  
120 meccanismo d'azione con cui esplicano quest'effetto non è ancora stato chiarito [6].

121 Attualmente l'utilizzo dei SERM per il trattamento dell'infertilità maschile è off-label, sebbene dati di  
122 meta-analisi ne dimostrino l'efficacia sui parametri spermatici convenzionali e sul tasso di gravidanza. In  
123 particolare, il trattamento con SERM sembrerebbe migliorare la concentrazione spermatica e la conta  
124 spermatica totale rispetto ai valori pre-terapia ed il tasso di gravidanza rispetto al gruppo di controllo [6]. I  
125 principali schemi terapeutici adottati in letteratura sono riportati in **Tabella 3**.

126

## 127 **2.3 Gonadotropina corionica umana**

128 L'hCG è una glicoproteina prodotta dalle cellule del trofoblasto placentare a partire dal 10°-12° giorno  
129 di gestazione, necessaria per il mantenimento del feto nel terzo trimestre. È composta da una subunità  $\alpha$  e  $\beta$  ed  
130 appartiene alla stessa famiglia degli ormoni glicoproteici cui appartengono l'LH, l'FSH e l'ormone

131 tireostimolante (TSH). Mentre la subunità  $\alpha$  è la medesima per tutte le tropine, la subunità  $\beta$  ne definisce la  
132 specificità. La subunità  $\beta$  dell'hCG condivide con quella dell'LH un'omologia di sequenza dell'82%. Su questa  
133 base, l'hCG estratto dalle urine di donne gravide o sintetizzato *in-vitro* usando la tecnologia del DNA  
134 ricombinante è adottato per il trattamento dell'ipogonadismo centrale, quando è desiderata una gravidanza, in  
135 combinazione con l'FSH. Infatti, la somministrazione dell'hCG favorisce l'aumento delle concentrazioni intra-  
136 tubulari di testosterone, necessari per il mantenimento della spermatogenesi.

137 Recentemente è stata proposta una personalizzazione del trattamento sulla base delle caratteristiche  
138 cliniche dei pazienti con oligozoospermia, secondo lo schema riportato in **Tabella 4**. In particolare, i valori di  
139 testosterone totale (superiori o inferiori a 350 ng/dl) ed il volume testicolare (superiore o inferiore a 12 ml)  
140 potrebbero rappresentare dei discriminanti per decidere quale schema terapeutico combinato e/o sequenziale  
141 con FSH e/o hCG adottare [7]. Il rationale di tale proposta sta nel fatto che valori di testosterone <350 ng/dl,  
142 seppur non rappresentando una condizione di ipogonadismo franco, potrebbero sottendere bassi livelli di  
143 testosterone intratubulare, che impattano negativamente sulla spermatogenesi. Il trattamento con hCG potrebbe  
144 pertanto migliorare l'output spermatico. Un volume testicolare ridotto in età adulta invece può riflettere uno  
145 scarso trofismo dei tubuli seminiferi, sul quale si può agire mediante il trattamento con FSH. La  
146 personalizzazione dello schema terapeutico si è dimostrata efficace nell'ottenimento della normalizzazione  
147 della frammentazione del DNA spermatico, portando al raggiungimento di risultati sul tasso di gravidanza  
148 comparabili a quelli della PMA, ottimizzando quindi la risposta terapeutica [7].

149

### 150 **3. Terapia non ormonale**

151 La terapia non ormonale annovera tutti gli schemi terapeutici che si avvalgono dell'uso di antibiotici,  
152 anti-infiammatori, fibrinolitici e molecole ad azione anti-ossidante. Può essere suddivisa in empirica, nelle  
153 forme di infertilità idiopatica, e non empirica, nel caso in cui il meccanismo patogenetico sottostante  
154 l'infertilità può essere individuato e quindi risente positivamente degli effetti del trattamento in maniera più o  
155 meno risolutiva. Tre condizioni a carico dell'apparato urogenitale possono interferire con la funzione  
156 riproduttiva e beneficiare di un trattamento non ormonale: infezioni, infiammazioni e/o aumento dello stress  
157 ossidativo.

158            Eccezion fatta per la terapia antibiotica ed anti-infiammatoria, le molecole ad azione fibrinolitica ed  
159 anti-ossidante appartengono alla categoria dei nutraceutici (**Tabella 1 Suppl.**).

### 160 **3.1 Terapia antibiotica**

161            Il trattamento non empirico per l'infertilità dovuto ad infezioni del tratto urogenitale è basato  
162 sull'utilizzo di antibiotici specifici, prescritti a seguito dell'identificazione dei microrganismi mediante  
163 appositi esami diagnostici. In base alla presenza di microrganismi, si distinguono le forme microbiche (con  
164 crescita microbica superiore a  $10^3$  o  $10^4$  colonie/ml nel caso di batteri patogeni o non patogeni, rispettivamente)  
165 ed infiammatorie (in assenza di microrganismi apparentemente identificabili). In particolare, alcuni batteri  
166 Gram negativi (*Enterobacteriaceae* come *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, ecc.)  
167 ed agenti eziologici di malattie sessualmente trasmesse (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*,  
168 *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, ecc.) sono riconosciuti come agenti eziologici "certi" di  
169 prostatite (categoria II, secondo la classificazione del National Institutes of Health, USA). Per contro, altri  
170 microrganismi (batteri Gram-positivi, come *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, anaerobi obbligati)  
171 sono considerati patogeni "occasionalmente" ed altri ancora (batteri coagulasi-negativi, come *Staphylococcus*  
172 *haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, micoplasmi) patogeni "possibili".

173            La scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata dalla natura del microrganismo identificato ed i  
174 risultati del relativo antibiogramma. Le classi di antibiotici utilizzati comprendono i chinolonici  
175 (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina, fleroxacina, lomefloxacina,  
176 ecc.), il trimetoprim, le tetracicline (es. doxiciclina), i macrolidi (es. claritromicina, azitromicina) ed i  $\beta$ -lattami  
177 (derivati della penicillina, cefalosporine, monobattami, carbapenemi). Il tasso di eradicazione per antibiotico  
178 è mostrato in **Tabella 5**. I chinolonici, prima della recedente nota AIFA sul rischio di eventi avversi, erano  
179 considerati la terapia di prima linea per il trattamento delle infezioni dell'apparato urogenitale maschile. I più  
180 utilizzati erano la ciprofloxacina e la levofloxacina, alla dose di 500 mgx2/die o 500 mg/die, rispettivamente,  
181 per 20-28 giorni (sebbene il trattamento possa essere suddiviso in due cicli di 10-14 giorni).

182            Le tetracicline hanno una buona efficacia nei confronti di *Chlamydia trachomatis* ed i micoplasmi. In  
183 particolare, la doxiciclina è somministrata alla dose di 100 mg una o due volte al giorno per 28 giorni (anche  
184 in questo caso il trattamento può essere suddiviso in due cicli di 10-14 giorni) [8].

185 I macrolidi hanno un buon grado di penetrazione a livello del tessuto prostatico e sono attivi verso  
186 *Chlamydia trachomatis* ed i batteri Gram-positivi, mentre non mostrano efficacia nei confronti dei batteri  
187 Gram-negativi. L'azitromicina, la molecola appartenente alla classe dei macrolidi più comunemente utilizzata,  
188 viene solitamente prescritta alla dose di 1 g/die per 7-10 giorni [8].

189 Il razionale della eradicazione microbica nei pazienti con infezione urogenitale ed infertilità sta nel  
190 fatto che tali agenti possono danneggiare la qualità e la funzione dello spermatozoo con meccanismi diretti  
191 (microorganismo-dipendenti) ed indiretti [medianti da citochine, altri mediatori della flogosi e specie reattive  
192 dell'ossigeno (ROS)] [8].

193

### 194 **3.2 Terapia antinfiammatoria**

195 Le forme infiammatorie sono caratterizzate dalla presenza di leucocitospermia (concentrazione di  
196 leucociti su liquido seminale  $>10^6/\text{ml}$ ) e/o iperproduzione di ROS. Queste forme, che possono essere isolate  
197 oppure seguire o concomitare ad una infezione microbica, sono spesso caratterizzate da una alterazione dei  
198 parametri spermatici bio-funzionali e richiedono una terapia di tipo anti-infiammatoria. Essa comprende  
199 molecole di tipo non steroideo (es. salicilati, acido fenamico, profeni, inibitori della Cox-2, arilacetici,  
200 sulfonamidi, oxican) e steroideo (glucocorticoidi), questi ultimi utilizzati nel caso di positività per gli anticorpi  
201 anti-spermatozoo [9].

202

### 203 **3.3 Terapia fibrinolitica**

204 Le molecole ad azione fibrinolitica maggiormente utilizzate nella pratica clinica comprendono:  
205 serratiopeptidasi, bromelina ed escina.

206 La serratiopeptidasi è un enzima proteolitico derivato dall'enterobactereio appartenente alla specie  
207 *Serratia E15*. Agisce rompendo i legami del fibrinogeno e di altri tessuti danneggiati o morti, senza ledere il  
208 tessuto sano. Ciò favorisce la dissoluzione del coagulo e la penetrazione dell'antibiotico all'interno del tessuto  
209 infetto. Anche la bromelina favorisce la penetrazione tissutale dell'antibiotico, risultandone in un  
210 potenziamento dell'efficacia. E' un composto risultante dalla mescola di tioli ad azione endopeptidasica ed  
211 altri composti come fosfati, glucosidasi, perossidasi, glicoproteine, carboidrati e diversi inibitori delle proteasi.



212 Infine, l'escina, avente proprietà analoghe, è un estratto del seme dell'*Aesculus chinensis* Bgem o *Aesculus*  
213 *wilsonii* Rehd, ad azione anti-infiammatoria ed anti-edemigena [9].

214

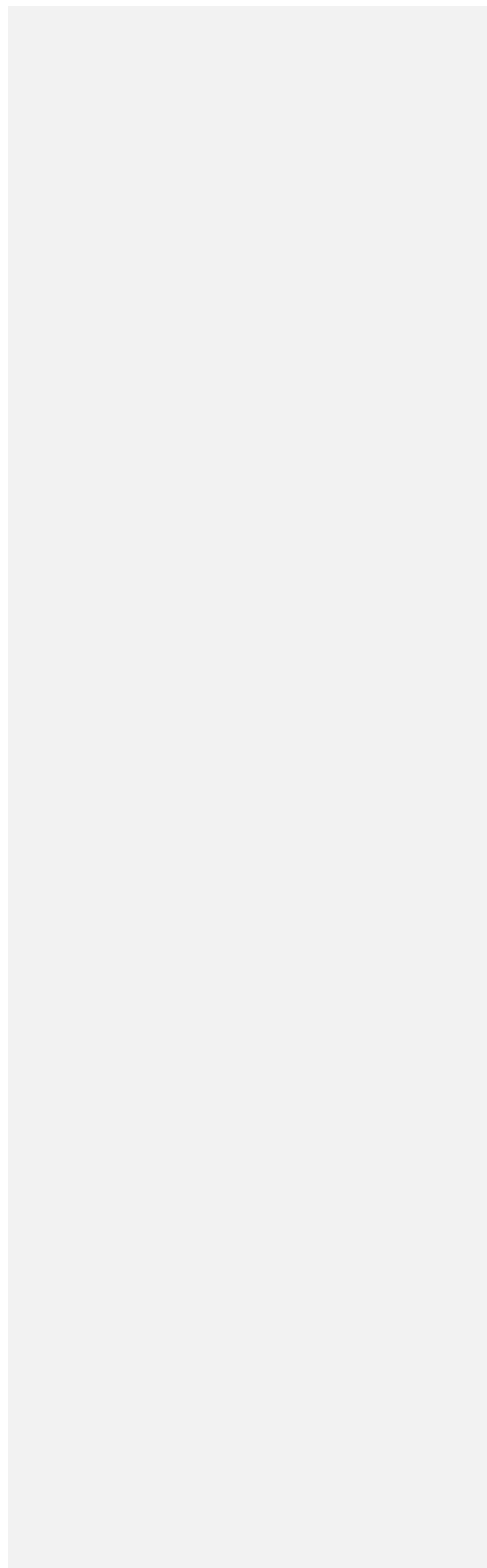
### 215 **3.4 Terapia anti-ossidante**

216 Gli spermatozoi sono cellule con poco citoplasma, altamente suscettibili allo stress ossidativo,  
217 quest'ultimo capace di danneggiare il DNA (causando delle rotture a singolo e/o doppio filamento), le proteine  
218 e i lipidi - in gran parte contenuti nella membrana citoplasmatica dello spermatozoo (determinando, in  
219 quest'ultimo caso, un aumento dei livelli di MDA misurabili nel liquido seminale). Lo stress ossidativo è in  
220 grado di peggiorare la qualità dello spermatozoo, rendendolo incapace o poco capace di fecondare l'ovocita.  
221 Il danno radicalico viene prodotto nel momento in cui lo stress ossidativo supera la capacità anti-ossidante  
222 dello spermatozoo. Ciò può avvenire a causa di un deficit intrinseco allo spermatozoo delle sostanze  
223 enzimatiche e non ad azione scavenger (vitamina C, vitamina E, superossido dismutasi, glutatione, acido urico,  
224 ecc.) e/o di un eccesso di ROS (derivanti da molteplici fattori, sia locali che sistemici, tra cui infezioni,  
225 infiammazioni, malattie autoimmunitarie, patologie croniche, età avanzata, fumo di sigaretta, abuso di alcol,  
226 ecc.). In questo contesto, risulta pertanto razionale l'utilizzo di una strategia terapeutica ad azione anti-  
227 ossidante (da somministrare, quando possibile, solo dopo eradicazione della causa responsabile  
228 dell'incremento dei ROS) [8,9].

229 Le molecole ad azione anti-ossidante sono molto numerose. Quelle maggiormente usate per il  
230 trattamento dell'infertilità maschile sono l'acido ascorbico (vitamina C), che modula positivamente la conta e  
231 la motilità spermatica, come pure la frammentazione del DNA spermatico, le carnitine, che intervengono  
232 principalmente su concentrazione, conta totale e motilità progressiva, i carotenoidi, il Coenzima Q10,  
233 modulante conta, motilità e morfologia spermatica, il mio-inositolo, ad azione pro-cinetica, capace di  
234 migliorare la motilità spermatica, il potenziale di membrana mitocondriale e il tasso di recupero dopo swim-  
235 up, il glutatione, che impatta concentrazione, motilità e morfologia spermatica, l'N-acetil-cisteina, che  
236 migliora il volume, la viscosità e la motilità, prevenendo il danno al DNA e la vitamina E, che migliora la  
237 motilità spermatica. Oltre ad essi, molti altri anti-ossidanti sono utilizzati nella pratica clinica (**Tabella 6**).

238            Sebbene non sia raccomandato un chiaro schema terapeutico data la mancanza di evidenze specifiche,  
239 la terapia anti-ossidante è suggerita dalla SIAMS nei pazienti con infertilità idiopatica ed evidenza di  
240 frammentazione del DNA solo a seguito di un accurato ed approfondito iter diagnostico [10].

241



242 **Conflitto di interesse**

243 Gli autori Rossella Cannarella, Rosita A. Condorelli, Sandro La Vignera, Aldo E. Calogero, dichiarano di non  
244 avere conflitti di interesse.

245

246 **Consenso informato**

247 Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

248

249 **Studi sugli animali**

250 Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

251

252 **Bibliografia**

- 253 1. World Health Organization. Report of the meeting on the prevention of infertility at the primary health  
254 care levels (WHO, Geneva, 1983).
- 255 2. Barbonetti A, Calogero AE, Balercia G, et al. (2018) The use of follicle stimulating hormone FSH for  
256 the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual  
257 Medicine (SIAMS). J Endocrinol Invest 41(9):1107-1122
- 258 3. Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. (2017) Causes of male infertility: a 9-year prospective  
259 monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. Hum Reprod 32(1):18-31
- 260 4. Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, et al. (2019). FSH dosage effect on conventional sperm  
261 parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. Asian J Androl. doi:  
262 10.4103/aja.aja\_42\_19 [Epub ahead of print].
- 263 5. Ding YM, Zhang XJ, Li JP, et al. (2015). Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant  
264 human follicle-stimulating hormone: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled  
265 clinical study in Chinese population. Clin Endocrinol (Oxf) 83:866-871
- 266 6. Cannarella R, Condorelli RA, Mongioì LM, et al. (2019) Effects of the selective estrogen receptor  
267 modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin  
268 Pharmacother 2019:1-9.

**Commentato [U5]:** Elenacare autori che sottoscrivono la dichiarazione

**Commentato [U6]:** I lavori vanno elencati in ordine di citazione nel testo dove devono essere citati con il numero in parentesi quadra.

Se utili si possono citare fino a 12 lavori

- 269 7. La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, et al. (2019) FSH therapy for idiopathic male infertility: four  
270 schemes are better than one. *Aging Male* 2019:1-6
- 271 8. Duca Y, Calogero AE, Cannarella R, et al. (2019) Current and emerging medical therapeutic agents  
272 for idiopathic male infertility. *Expert Opin Pharmacother* 20(1):55-67
- 273 9. Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, et al. (2017) Conservative nonhormonal options for the  
274 treatment of male infertility: antibiotics, anti-inflammatory drugs, and antioxidants. *Biomed Res Int*  
275 2017:4650182
- 276 10. Calogero AE, Aversa A, La Vignera S, et al. (2017) The use of nutraceuticals in male sexual and  
277 reproductive disturbances: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual  
278 Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest* 40(12):1389-1397
- 279 11. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human  
280 semen, 5th edn. 2010 Cambridge University Press, Cambridge.

281

282 **Tabella 1.** Valori di riferimento dei parametri spermatici convenzionali secondo l'Organizzazione Mondiale  
 283 della Sanità [11].

Parametro	Valori di riferimento
Concentrazione spermatica (milioni/ml)	15 (12-16) <sup>[11]</sup>
Conta spermatica totale (milioni/ejaculato)	39 (33-36) <sup>[11]</sup>
Motilità progressiva (%)	32 (31-34) <sup>[11]</sup>
Motilità totale (%)	40 (38-42) <sup>[11]</sup>
Forme normali (%)	4 (3-4) <sup>[11]</sup>

284 In parentesi: intervallo di confidenza al 95%

285 **Tabella 2.** Cause dell'infertilità maschile.  
 286

Cause pre-testicolari	Endocrine	Iperprolattinemia
		Panipopituitarismo
		Ipertiroidismo
		Ipotiroidismo
		Ipercortisolismo
		Iperplasia surrenalica congenita
	Malattie croniche sistemiche	Diabete mellito
		Malnutrizione
		Emocromatosi
		Epatopatie
		Insufficienza renale cronica e dialisi
	Sostanze voluttuarie	Alcol
		Stupefacenti
	Iatrogene	Estrogeni
		Androgeni
Genetiche	X-linked: Sindrome di Kallmann, ipoplasia surrenalica congenita Autosomiche: mutazioni del gene per il recettore del GnRH, dei geni per la subunità β dell'FSH e dell'LH, dei geni per i recettori dell'FSH e dell'LH	
Cause testicolari	Varicocele	
	Criptorchidismo	
	Esiti post-orchitici	
	Traumi	
	Esposizione ad agenti chimici, fisici ed ambientali	
	Torsione del funicolo	
	Tumori testicolari	
	Sostanze voluttuarie	Alcol
		Stupefacenti
	Iatrogene	Chemioterapia
		Radioterapia
Genetiche	Anomalie cromosomiche: 47, XXY, 47, XYY, 46, XX, 45, XO, Traslocazioni robertsoniane e reciproche, inversioni, delezioni, duplicazioni parziali, trisomia 21 Anomalie geniche: Insensibilità agli androgeni, X-fragile, microdelezioni Yq11, Difetti monogenici della spermatogenesi Anomalie cromosomiche confinate agli spermatozoi	
Cause post-	Ostruzione congenita delle vie seminali	Atresia dell'epididimo, dei deferenti, delle vescicole seminali
		Agenesia/displasia del dotto eiaculatore

	Cisti (dotti mülleriani, diverticolosi ampollare, vescicole seminali, prostata)
Ostruzione acquisita delle vie seminali	Post-infettiva Iatrogena
Infezioni delle ghiandole accessorie maschili	Epididimiti e/o vesciculiti e/o prostatiti mono o bilaterali
Disfunzioni eiaculatorie	Aneiaculazione Eiaculazione retrograda (iatrogena, diabete mellito)
Genetiche	Anomalie genetiche autosomiche ( <i>CFTR</i> )

287 **Abbreviazioni:** FSH, ormone follicolo-stimolante; GnRH= ormone di rilascio delle gonadotropine; LH,  
288 ormone luteinizzante.

289  
290  
291 **Tabella 3.** Principali schemi terapeutici sull'impiego dei modulatori selettivi del recettore degli estrogeni  
292 (SERM) riportati in letteratura [6]

Farmaco	Schema terapeutico
Clomifene citrato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 mg a giorni alterni per 3-6 mesi</li> <li>• 25 mg a giorni per 3-6 mesi</li> <li>• 50 mg/die per 3-6 mesi</li> </ul>
Tamoxifene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg x2/die per 3-6 mesi</li> <li>• 20 mg/die per 3-6 mesi</li> <li>• 30 mg/die per 3-4 mesi</li> </ul>
Toremifene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 mg/die per 3 mesi</li> </ul>
Raloxifene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 mg/die per 3 mesi</li> </ul>

293  
294  
295 **Tabella 4.** Schemi terapeutici personalizzati sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti con infertilità  
296 idiopatica [7]

Commentato [U7]: numero

Caratteristiche cliniche	Schema terapeutico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VT <math>\geq</math>12 ml (15 ml in presenza di ecostruttura ipoecogena)</li> <li>• TT <math>\geq</math>350 ng/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSH 150 UI tre volte la settimana per almeno tre mesi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VT <math>\geq</math>12 ml (15 ml in presenza di ecostruttura ipoecogena)</li> <li>• TT &lt;350 ng/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hCG 2000 UI due volte la settimana per tre mesi</li> <li>• In caso di mancato miglioramento dei parametri spermatici, somministrare FSH da solo se i livelli di TT sono normali (<b>terapia sequenziale non combinata</b>), insieme ad hCG se persistono bassi (<b>terapia sequenziale combinata</b>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VT &lt;12 ml (15 ml in presenza di ecostruttura ipoecogena)</li> <li>• TT &lt;350 ng/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSH 150 UI tre volte la settimana per almeno tre mesi ed hCG 2000 UI due volte la settimana per tre mesi (<b>terapia combinata</b>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VT &lt;12 ml (15 ml in presenza di ecostruttura ipoecogena)</li> <li>• TT <math>\geq</math>350 ng/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSH 150 UI tre volte la settimana per almeno tre mesi</li> <li>• In caso di VT aumentato ma parametri spermatici non migliorati, aggiungere hCG 2000 UI una volta la settimana per tre mesi</li> <li>• In caso di mancato miglioramento del VT aumentato e dei parametri spermatici, proseguire con un secondo ciclo di terapia con FSH</li> </ul>

297 **Abbreviazioni:** VT, volume testicolare; TT, testosterone totale; FSH, ormone follicolo-stimolante; hCG,  
298 gonadotropina corionica umana; UI, unità internazionali.

299 **Tabella 5.** Tasso di eradicazione batterica [8]

Antibiotico	Tasso di eradicazione (%)
Ciprofloxacina	40-77
Levofloxacina	75
Azitromicina	80
Doxiciclina	77
Claritromicina	80
Azitromicina + ciprofloxacina	62-77

300  
301  
302  
303

**Tabella 6.** Altri anti-ossidanti utilizzati nella pratica clinica per il trattamento dei pazienti con infertilità idiopatica.

Aminoacidi	Arginina, taurine, ornitina, citrullina
Vitamine	Vitamine del gruppo B, niacin (vitamin PP), acido pantotenico, acido folico
Acidi grassi omega 3	Acido docosanoico (DHA) ed eicosanoico (EPA)
Altri	Magnesio, mio-inositolo, flavonoidi, <i>Curcuma longa</i> , <i>Camellia sinensis</i> , <i>Urtica Dioica</i> , <i>Lepidium meyenii walp.</i> , <i>Muira Puama (Ptychopetalum olacoides Benth)</i> , <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Georgi radix</i> , <i>Pinus Massoniana</i> , <i>Curcubita maxima</i> , <i>Aesculus hippocastanum</i> , <i>Crocus Sativus</i> , <i>Epilobium (Angustifolium and Parviflorum)</i> , <i>Citrus bergamia</i> , <i>Ortosiphon</i> , ecc.

304  
305  
306  
307

**Tabella 1 Supplementare.** Preparati contenenti molecole ad azione anti-infiammatoria, fibrinolitica o anti-ossidante\*.

Nome commerciale	Composizione	Casa Produttrice	Posologia suggerita dal produttore
Androlen	L-carnitina L-tartrato; Stearina vegetale; Agenti di carica: Calcio fosfato, Cellulosa microcristallina; Acido lipoico; N acetilcisteina; Maltodestrina; Inositolo; Antiagglomeranti: Biossido di silicio, Carbossimetilcellulosa sodica reticolata, Magnesio stearato, Talco; Licopene titolato al 10%; Zinco citrato; Lievito al selenio, Coenzima Q10; Niacina (Vitamina PP)	Enfarma	1-2 compressa/e al giorno
Andrositol	Myo-inositolo, Vitamina E, L-Carnitina, L-Arginina, Acido Folico e Selenio	Lo Li Pharma	1 bustina al giorno
Andrositol Plus	Myo-inositolo, N-Acetil Cisteina, Vitamina E, L-Carnitina, L-Arginina, Acido Folico e Selenio	Lo Li Pharma	1 bustina al giorno
Chiroman NAC	Omega 3 (DHA, EPA), Superossidodismutasi, D-chiro-inositolo, Astaxantina, Acido Folico, Selenio, Zinco, N-acetilcisteina	LJ Pharma	1 capsula al mattino ed 1 compressa la sera per 3 mesi
FertiMEV	L-Arginina, Carnitina, Panax, Ginseng	Farmaceutica MEV	1 flacone al giorno
FertiMEV GOLD	Acido L-Aspartico, L-Arginina, L-Carnitina, Zinco, Coenzima Q10, Astaxantina, Licopene, Vitamina C, Vitamina E, Fieno Greco, Ginseng, Chiodi di Garofano	Farmaceutica MEV	1 bustina al giorno
Fertiplus	Ac. Lipoico, N-Acetil-cisteina, Glutazione, Zinco, Vitamine e Selenio	Idipharma	1 compressa al giorno
Fertiplus SOD	Orisod, Superossidodismutasi, Acido lipoico, Glutazione, Zinco, Niacina, Riboflavina, Vitamina B6, Acido folico, Vitamina B12	Idipharma	1 compressa al giorno
FlogMEV	Ananas, Curcuma, Quercetina	Farmaceutica MEV	1 compressa al giorno

FlogMEV PLUS	PEA, Quercetina, Zinco, Ananas, Curcuma, Pepe nero	Farmaceutica MEV	1 compressa al giorno
Flogofix	Ippocastano, Artiglio del diavolo, Bromelina, Serratio peptidasi	Nysura Pharma	1 bustina al giorno
Gametogen	Mioinositolo, Acido $\alpha$ -lipoico, Coenzima Q10, Zinco, Vitamina B2, Vitamina B6, Selenio, Vitamina B12	Laborest	2 bustine al giorno
Genadis	Acido Aspartico, Coenzima Q10, Zinco, Saccarosio	Merck	1 bustina al giorno
Lenidase	Ippocastano ( <i>Aesculus hippocastanum</i> L. cortex) estratto secco titolato al 15% in Escina; <i>Scutellaria baicalensis</i> G. radix estratto secco titolato al 95% in Baicalina; Agente di carica; cellulosa microcristallina; Stearina vegetale; Bromelina da <i>Ananas comosus</i> L. Merr. stipites estratto secco; Maltodestrina; Antiagglomeranti: magnesio stearato, biossido di silicio, talco; Agente di rivestimento: idrossipropilcellulosa	Enfarma	1-2 compressa/e al giorno
Licofert	L-citrullina, L-carnitina, Damiana e.s., Ortica e.s., Coenzima Q10, Licopene, Vitamina C, Vitamina E, L-Glutatione ridotto, Zinco, Acido folico, Selenio, Vitamina B12	Sofar	1 bustina al giorno
Olisper	Fruttosio, carnipure, vitamina C, maca radice, arginina alfa cheto glutarato, cellulosa microcristallina, vitamina E, coenzima Q10, polygonum radice, magnesio stearato vegetale, biossido di silicio, zinco ossido, glutatione, vitamina A, acido folico, sodio selenito, vitamina B12	Maser srl	1 bustina al giorno
Spergin Forte	L-arginina, L-taurina, Coenzima Q 10, Vitamina C, Vitamina E	Idipharma	1 bustina al giorno per 24 giorni
Spergin Q10	Vitamina E con Coenzima Q10, L-Carnitina, L-Arginina, Ornitina e Citrullina	Idipharma	1 compressa al giorno
Spermact	L-carnitina cloridrato; vitamina C; zinco gluconato; N-acetilcisteina; ginkgo ( <i>ginkgo biloba</i> ); vitamina E; coenzima Q10; inositolo; selenio L-metionina; bergamotto ( <i>citrus bergamia</i> )	Pharmaluce	1 compressa al giorno

308 \*Sono riportati solo i composti contenuti in scheda tecnica l'indicazione al trattamento per l'infertilità maschile. Data la  
309 continua immissione in commercio di integratori contenenti molecole ad azione anti-infiammatoria, fibrinolitica o anti-  
310 ossidante da parte delle industrie produttrici, la lista dei prodotti indicati in Tabella non è da intendersi completa.