

Management della testicolopatia fertile

Con il termine di testicolopatia fertile possiamo intendere quella situazione in cui, a fronte di un danno spermatogenetico, che si manifesta con oligo-asteno-teratozoospermia più o meno severa o azoospermia, la coppia ottiene comunque una gravidanza, naturale o assistita, spontaneamente o a seguito di terapie specifiche per migliorare lo stato di fertilità ed il quadro seminale.

È noto che l'esame del liquido seminale, pur dando importanti informazioni sul potenziale di fertilità di un soggetto, non necessariamente distingue i soggetti fertili dagli infertili, essendo il concetto di fertilità (gravidanza entro un anno di rapporti sessuali non protetti) riferito alla coppia e dipendente da fattori che vanno oltre i parametri di base dello spermioγραμμα. È infatti frequente sia osservare soggetti con parametri alterati del liquido seminale che ottengono una gravidanza naturale, sia riscontrare una normozoospermia in soggetti di coppie infertili.

Ciò che è importante sottolineare è che il potenziale di fertilità naturale anche di un soggetto oligozoospermico dipende da altre variabili, prima di tutto dal potenziale di fertilità della donna in quanto, una moderata oligozoospermia può essere compatibile con una fertilità naturale in presenza di partner giovane senza fattori di rischio di infertilità, mentre lo è più difficilmente in presenza di partner con età avanzata e/o altri fattori di rischio. La situazione, in termini di fertilità naturale, è poi anche dipendente da fattori esterni: ad esempio, è noto come soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo riescano ad ottenere gravidanze naturali, in assenza di fattori di rischio femminili, dopo terapia con gonadotropine senza necessariamente raggiungere quadri di normozoospermia. Ovviamente, il quadro generale è poi completamente diverso se ci riferiamo alle gravidanze ottenute mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita, dove il concetto di fertilità/infertilità e di normalità/anormalità dell'esame seminale si viene a perdere.

Troppo spesso la terapia di una coppia infertile è finalizzata solamente all'ottenimento di una gravidanza e viene poco considerato sia un inquadramento generale del soggetto infertile sia il suo eventuale follow-up post-gravidanza. Recenti evidenze dimostrano invece come questo atteggiamento sia riduttivo e faccia perdere un'opportunità importante di salvaguardia della salute generale ai soggetti che si rivolgono ai centri di medicina della riproduzione. Studi recenti suggeriscono che i soggetti infertili non solo abbiano, in media, livelli più bassi di testosterone e siano a più alto rischio di ipogonadismo, ma che presentino più comorbidità ed una maggiore mortalità rispetto ai soggetti fertili.

In particolare, le alterazioni dei parametri seminali si associano a disfunzione delle cellule di Leydig, aumento dell'indice di massa corporea e alterazioni metaboliche. Studi longitudinali hanno dimostrato che i soggetti infertili con oligozoospermia sono a maggior rischio di sindrome metabolica e osteoporosi, vanno incontro ad una maggiore ospedalizzazione, soprattutto per malattie cardiovascolari e diabete mellito e presentano una maggiore morbilità a lungo termine.

Alcune evidenze in letteratura evidenziano come i soggetti infertili con azo-oligozoospermia presentino segni di compromissione:

- metabolica quali maggiore BMI e circonferenza vita, insulino-resistenza, dislipidemia con aumento di colesterolo totale, LDL e trigliceridi e riduzione di HDL, che si traducono in maggiore prevalenza di sindrome metabolica
- vascolare quale aumento di pressione arteriosa
- ossea quali osteopenia e osteoporosi significativamente diversi rispetto ai soggetti con normozoospermia.

I soggetti infertili presentano inoltre ipogonadismo (primario, secondario e subclinico) con alta prevalenza, sia nelle forme idiopatiche, sia, e in misura maggiore, nelle forme associate a criptorchidismo, problematiche genetiche (microdelezioni del cromosoma Y, alterazioni

cromosomiche).

È da ricordare infine che l'infertilità, la azo-oligozoospermia e l'ipotrofia testicolare rappresentano, come è ben noto, fattori di rischio importanti per il tumore del testicolo, sia nelle forme idiopatiche che nelle forme associate a specifici fattori di rischio, soprattutto il criptorchidismo.

A tal proposito è utile ricordare l'importanza dell'ecografia testicolare da utilizzare come screening di eventuali patologie testicolari ma anche per la valutazione del volume testicolare che come è noto correla con la funzione spermatogenetica testicolare.

In caso di testicolopatia, sia primaria che secondaria, la funzionalità delle cellule di Leydig è compromessa non solo nella produzione di testosterone, ma anche nella funzione di idrossilazione del colecalciferolo in 25-idrossi vitamina D e nella produzione di INSL3.

Quest'ultimo ormone dovrebbe essere preso in considerazione, insieme al testosterone, nella valutazione della funzione testicolare e delle conseguenze della disfunzione delle cellule di Leydig in quanto studi hanno dimostrato che la sua riduzione anticipa addirittura il declino delle concentrazioni plasmatiche del testosterone.

Inoltre è ormai accertato che il varicocele può essere causa oltre che di alterazioni dello spermogramma e del ridotto volume testicolare anche della ridotta funzionalità delle cellule del Leydig con compromissione della funzione endocrina del testicolo. Studi recenti hanno documentato un significativo miglioramento del testosterone e della funzione sessuale dopo correzione del varicocele.

È noto pertanto che, accanto alla ipotestosteronemia, i soggetti con testicolopatia presentano ridotti livelli di vitamina D e INSL3, con importanti conseguenze soprattutto sul metabolismo fosfo-calcico e osseo. Importante sottolineare che anche nelle forme di ipogonadismo subclinico (testosterone normale, LH elevato) spesso coesiste già ipovitaminosi D e che la supplementazione ideale in questi casi è rappresentata dalla somministrazioni di calcifediolo piuttosto che colecalciferolo.

Pertanto, i soggetti infertili con azo-oligozoospermia da testicolopatia primaria o secondaria, indipendentemente dall'esito delle terapie volte a superare la situazione di infertilità e dall'ottenimento o meno di una gravidanza, spontanea o assistita, sono a maggior rischio di:

- Ipogonadismo (primario, secondario, subclinico)
- Ipovitaminosi D
- Alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico (insulino resistenza, dislipidemia aterogena)
- Sovrappeso e obesità (BMI, circonferenza vita)
- Ipertensione arteriosa
- Sindrome metabolica
- Osteopenia e osteoporosi
- Tumore del testicolo
- Sviluppo di comorbidità (malattie cardiovascolari e diabete)
- Mortalità

In questi pazienti si suggerisce un follow up annuale mediante l'esecuzione di:

- Esame del liquido seminale
- LH, FSH, testosterone totale
- 25-OH vitamina D, calcemia, fosforemia, PTH, eventuale calciuria delle 24 ore e marcatori di rimodellamento osseo
- Glicemia, insulina (e calcolo HOMA index), colesterolo totale, HDL, trigliceridi
- BMI, giro vita
- Pressione arteriosa
- Ecografia testicolare
- DXA vertebrale e femorale

e di considerare terapia con:

- Calcifediolo
- hCG
- Testosterone

a seconda dei casi, oltre a modificazioni dello stile di vita se necessari e invio a specialisti se alterazioni metaboliche, cardiovascolari e/o osteoporosi o sospetto di tumore del testicolo.

Bibliografia

- 1) Andersson AM, Jørgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3161–7.
- 2) Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 1396–404.
- 3) Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; **25**: 337–53.
- 4) Eisenberg ML, Li S, Behr B, et al. Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod* 2014; **29**: 1567–74.
- 5) Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril* 2016; **105**: 629–36.
- 6) Ferlin A, Selice R, Carraro U, Foresta C. Testicular function and bone metabolism--beyond testosterone. *Nat Rev Endocrinol* 2013; **9**: 548–54.
- 7) Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. *Osteoporos Int* 2015; **26**: 2193–202.
- 8) Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 2009; **170**: 559–65.
- 9) Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 1810–8.
- 10) Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; **5**: 544–53.

Autore: Riccardo Selice (Padova)

Commissione Linee Guida SIAMS: Elisa Giannetta (Roma), Sandro La Vignera (Catania), Sara Marchiani (Firenze), Pier Francesco Palego (Padova)