Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



PMA
Special Edition

Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Direzione, redazione e pubblicità
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56
70125 Bari - Italia
Tel. 080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

Editore
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
Regolamento UE 679/2016 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento MP S.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a MP S.r.l.

Numero chiuso in redazione a luglio 2026

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Merck Serono.

Sommario



04 **INFERTILITÀ: OGGI NON BASTA PIÙ GUARDARE SOLO GLI ORMONI**

Dott. Rocco Falotico – Responsabile clinico, CFA (Centro di Fertilità Assistita), Napoli

06 **RIPRODUZIONE ARTIFICIALE *vs* RIPRODUZIONE NATURALE: ALCUNE OSSERVAZIONI**

Dott. Claudio Manna – Direttore Centro Biofertility, Roma

10 **INFERTILITÀ MASCHILE: PATOLOGIE SCROTALI, DANNO AL DNA SPERMATICO, STRESS OSSIDATIVO E AZOOSPERMIA NON OSTRUTTIVA. UN APPROCCIO INTEGRATO PER LA MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE**

Dott. Giorgio Russo – Professore Associato di Urologia, Università degli Studi di Catania

14 **INOSITOLO: AZIONE SU FERTILITÀ FEMMINILE E MASCHILE**

Dott. Carlo Torrisi – Responsabile Centro di Medicina della Riproduzione e Infertilità, Catania

INFERTILITÀ: OGGI NON BASTA PIÙ GUARDARE SOLO GLI ORMONI

Dott. Rocco Falotico – Responsabile clinico, CFA (Centro di Fertilità Assistita), Napoli

La nuova frontiera della medicina della riproduzione: microbioma, immunità, metabolismo e stress ossidativo

Per anni l'infertilità è stata interpretata secondo uno schema relativamente semplice: problemi ovulatori, alterazioni tubariche, patologie uterine o parametri seminali alterati. Un approccio utile, ma oggi sempre più insufficiente.

La medicina della riproduzione sta infatti vivendo una vera rivoluzione culturale e scientifica: la fertilità non viene più considerata il risultato del funzionamento di un singolo organo, ma l'espressione di un equilibrio biologico molto più complesso. Oggi sappiamo che una coppia può presentare esami apparentemente normali e continuare comunque a non ottenere una gravidanza. È il caso di molte forme definite "infertilità inspiegata", che rappresentano circa il 20% dei casi. In realtà, spesso, non si tratta di infertilità senza causa, ma di cause che la medicina tradizionale non riesce ancora sempre a identificare.

Secondo il moderno "modello sistemico della fertilità", la capacità riproduttiva dipende dall'interazione continua tra più sistemi biologici:

- sistema endocrino;
- sistema immunitario;
- metabolismo;
- microbioma intestinale e vaginale;
- stato infiammatorio;
- equilibrio ossido-riduttivo;
- qualità dell'endometrio.

La gravidanza, quindi, non è soltanto una questione di ovulazione o spermatozoi. È il risultato di un delicato dialogo biologico tra organismo materno ed embrione.

Il ruolo dell'infiammazione silente

Uno dei concetti oggi più studiati è quello dell'infiammazione cronica di basso grado.

Si tratta di uno stato infiammatorio spesso silenzioso, non evidente clinicamente, ma capace di alterare profondamente la fertilità.

Citochine infiammatorie come IL-6 e TNF-alfa possono interferire con la recettività endometriale, ostacolare l'impianto embrionale e compromettere il dialogo tra embrione ed endometrio.

Anche condizioni metaboliche molto diffuse — obesità, insulino-resistenza, sindrome metabolica — possono contribuire a creare un ambiente biologico meno favorevole alla gravidanza.

Microbioma: il nuovo protagonista

Tra le scoperte più interessanti degli ultimi anni vi è certamente il ruolo del microbioma.

L'endometrio, un tempo considerato sterile, ospita in realtà un ecosistema microbico estremamente delicato. La predominanza di lattobacilli sembra associarsi a migliori condizioni di recettività endometriale, mentre la disbiosi può favorire uno stato infiammatorio locale e aumentare il rischio di fallimento d'impianto o aborti precoci. Anche il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale, influenzando metabolismo, risposta immunitaria e persino il metabolismo degli estrogeni.

Stress ossidativo e qualità ovocitaria

Altro elemento cruciale è lo stress ossidativo. I radicali liberi, se presenti in eccesso, possono danneggiare DNA, membrane cellulari e mitocondri, compromettendo la qualità ovocitaria e spermatica.

L'ovocita, in particolare, è una cellula estremamente ricca di mitocondri e molto sensibile agli squilibri metabolici e ossidativi. Questo spiega perché talvolta ovociti apparentemente normali possano risultare biologicamente non competenti.

L'endometrio non è più un tessuto "passivo"

Anche il concetto stesso di endometrio è profondamente cambiato. Non è più considerato un semplice "contenitore" dell'embrione, ma un organo biologicamente attivo, capace di integrare segnali ormonali, immunitari, metabolici e microbiologici.

La cosiddetta "recettività endometriale" dipende da una sofisticata rete molecolare che coinvolge fattori come LIF, HOXA10, integrine, citochine e *pathway* intracellulari. In altre parole: un endometrio può apparire perfetto ecograficamente, ma non essere realmente recettivo.

Verso una medicina della fertilità sempre più personalizzata

Questo nuovo paradigma sta cambiando profondamente anche l'approccio clinico. Non basta più classificare una causa di infertilità: bisogna comprendere la fisiopatologia individuale della coppia. Per questo la medicina della riproduzione moderna tende sempre più verso un approccio multidisciplinare e personalizzato, che coinvolge:

- ginecologo;
- andrologo;
- biologo della riproduzione;
- nutrizionista;
- immunologo.

L'obiettivo non è soltanto "ottenere una gravidanza", ma ristabilire un equilibrio biologico favorevole alla fertilità.

Una nuova visione della fertilità

La fertilità oggi può essere definita come uno stato di armonia biologica tra sistemi profondamente interconnessi. Quando questo equilibrio si altera, il corpo invia un segnale.

L'infertilità, in molti casi, rappresenta proprio questo: non un fallimento, ma la manifestazione di un sistema che ha perso il proprio equilibrio. Ed è forse questa la vera rivoluzione della medicina della riproduzione moderna: comprendere che la fertilità non dipende soltanto dagli organi, ma dalla qualità biologica dell'intero organismo.

Bibliografia

1. *World Health Organization. Infertility definitions and terminology. Geneva: WHO; 2020.*
2. *European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Guideline: Unexplained infertility. 2023.*
3. *Robert Edwards. The path to conception and implantation. Human Reproduction. 2001.*
4. *Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: the "black box" of early pregnancy loss. Human Reproduction Update. 2002;8(4):333–343.*
5. *Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES, et al. Uterine selection of human embryos at implantation. Scientific Reports. 2014;4:3894.*
6. *Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota—new player in town. Fertility and Sterility. 2017;108(1):32–39.*
7. *Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;215(6):684–703.*
8. *Alan Beer, Kwak-Kim J. Immunology and recurrent implantation failure. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2000.*
9. *Kwak-Kim J, Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. American Journal of Reproductive Immunology. 2014;72(2):129–133.*
10. *Aplin JD, Ruane PT. Embryo-epithelium interactions during implantation at a glance. Journal of Cell Science. 2017;130:15–22.*
11. *Giudice LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;20(2):235–244.*
12. *Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reproductive Biology and Endocrinology. 2005;3:28.*
13. *Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines. World Journal of Men's Health. 2019;37(3):296–312.*
14. *Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of PCOS. Endocrine Reviews. 2015;36(5):487–525.*
15. *Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? Fertility and Sterility. 2019;111(4):611–617.*
16. *Franasiak JM, Scott RT Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. Fertility and Sterility. 2015;104(6):1364–1371.*
17. *Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reproductive Sciences. 2014;21(5):640–647.*
18. *American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent implantation failure: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2023.*
19. *Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clinical Biochemistry. 2018;62:2–10.*
20. *Falotico R, Dale B, et al. Vaginal delivery of concentrated oxygen and hyaluronic acid improves the implantation rate in human IVF: a proof-of-concept study. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2025.*

RIPRODUZIONE ARTIFICIALE vs RIPRODUZIONE NATURALE: ALCUNE OSSERVAZIONI

Dott. Claudio Manna – Direttore Centro Biofertility, Roma

Il dibattito sull'efficienza della riproduzione naturale nei confronti di quella naturale data almeno dalla nascita della prima bambina *in vitro* ad opera di *Edwards e Steptoe* nel 1978.
Non è semplice cercare di arrivare ad una conclusione su questo argomento ma alcuni dati ed osservazioni anche recenti andrebbero presi in considerazione per formarsi un'idea più precisa. Tale argomento non è solo accademico ma probabilmente riguarda l'approccio gestionale che il medico deve avere alla coppia che arriva alla sua osservazione per problemi di infertilità e coinvolge alcune decisioni sui protocolli di PMA da utilizzare quando questa tecnologia deve essere utilizzata.
Cruciale ad esempio è un metodo per capire l'influenza dell'età e dell'invecchiamento sulla percentuale di coppie apparentemente sane che risultano sterili (completamente incapaci di concepire senza procreazione assistita) o infertili (incapaci di concepire entro un anno da rapporti sessuali non protetti).
A questo proposito è interessante lo studio di *Dunson et Al* (2004) che ha prodotto uno studio prospettico sulla fertilità su un campione di 782 coppie reclutate da 7 centri europei di pianificazione familiare naturale. Le donne di età compresa tra 18 e 40 anni furono giudicate eleggibili per lo studio. I registri giornalieri dei rapporti sessuali sono stati utilizzati per aggiustare i dati in base alla tempistica e alla frequenza dei rapporti nella stima della probabilità di concepimento per ciclo mestruale. Il numero di cicli mestruali necessari per attivare una gravidanza clinica e la probabilità di sterilità e infertilità sono stati ricavati dalle distribuzioni stimate della fertilità per donne di diverse età. Dai risultati ottenuti la sterilità è stata stimata intorno all'1%; questa percentuale non è cambiata con l'età. La percentuale di infertilità invece è stata stimata all'8% per le donne di età compresa tra 19 e 26 anni, al 13-14% per le donne di età compresa tra 27 e 34 anni e al 18% per le donne di età compresa tra 35 e 39 anni. La percentuale stimata di coppie infertili che sarebbero in grado di concepire dopo ulteriori 12 cicli di tentativi variava dal 43% al 63% a seconda dell'età.
Gli autori concludono che l'aumento dell'infertilità nelle coppie più anziane è attribuibile principalmente al calo dei tassi di fertilità piuttosto che alla sterilità assoluta. Molte coppie infertili avranno in pratica concepito se proveranno per un anno in più.

Per cercare di valutare la fertilità nelle fasce di età femminile oltre i 40 anni può essere utile fare riferimento ad uno studio di *Marinus* et al (2024) che si è basato su grandi file anche storici di numerose popolazioni e che ha costruito una curva basata sulla distribuzione dell'età al momento dell'ultimo parto nelle donne di popolazioni con fertilità naturale: ciò riflette l'età oltre la quale le donne sono biologicamente troppo anziane per avere figli.
L'età media all'ultimo parto (ALB) per le donne è risultata di circa 40-41 anni in diverse popolazioni con fertilità naturale. Ciò suggerisce che esiste un modello abbastanza universale di declino della fertilità legato all'età. Tuttavia, in generale si sa poco sulla distribuzione dell'ALB femminile. Ad esempio mancano informazioni affidabili che potrebbero essere utili alle coppie che intendono posticipare la maternità.
Tuttavia lo studio è una revisione di set di dati storici di alta qualità relativi a popolazioni con fertilità naturale, in cui è stata analizzata la distribuzione dell'età al momento dell'ultimo parto nelle donne. Gli studi selezionati hanno utilizzato un disegno di coorte retrospettivo in cui le donne sono state seguite nel corso della loro vita riproduttiva.
Utilizzando un insieme comune di criteri di ammissibilità, sono stati preparati grandi file di dati di popolazioni con fertilità naturale in modo che l'analisi potesse essere eseguita in parallelo su tutte le popolazioni. I dati sull'età al primo parto (ALB) e sulle variabili confondenti sono presentati come box plot che indicano la distribuzione del 5°, 25°, 50°, 75° e 95° percentile dell'età all'ultimo parto per ciascuna popolazione. L'analisi include la stima delle curve di *Kaplan-Meier* per l'età all'ultimo parto di ciascuna popolazione.
Sono state selezionate sei popolazioni con fertilità naturale, comprendenti 58.051 donne. Sebbene queste popolazioni rappresentino periodi storici diversi, la distribuzione dell'età all'ultimo parto è risultata notevolmente simile. La curva che indica la fine della fertilità mostra che circa il 3% delle donne ha avuto l'ultimo parto a 20 anni, il che significa che quasi il 98% è stato in grado di avere almeno un figlio in seguito. La curva cumulativa per la fine della fertilità aumenta lentamente dal 4,5% a 25 anni, al 7% a 30 anni, al 12% a 35 anni e al 20% a 38 anni. Successivamente, aumenta rapidamente fino a circa il 50% a 41 anni, quasi il 90% a 45 anni e si avvicina al 100% a 50 anni.

Questo appare in forte antitesi con le capacità riproduttive di donne che a questa età si sottopongono a PMA ed in cui le probabilità di gravidanza e parto sono molto limitate. Possiamo per questo riferirci infatti ai dati e risultati forniti dall'ultimo rapporto del nostro Registro della PMA (2025).
In particolare è possibile osservare percentuali di gravidanze e parti nei cicli con *transfer* a fresco ed in quelli da embrioni crioconservati per fasce di età.

Per i cicli iniziati a fresco:
- nelle età < 34 anni le percentuali di gravidanze e parti sono state 14,8% e 11,4 % rispettivamente;
- tra 35 e 39 anni 13,3% e 8,5%;
- tra 40 e 42 anni 8,3% e 4,2%;
- dai 43 anni in su 3,5% e 1,4% rispettivamente.

Per le gravidanze cumulative le percentuali di gravidanze e di parti sono state ovviamente maggiori per gli stessi gruppi di età:
- <34 anni rispettivamente 47% e 35%;
- 35-39 anni 35,3% e 25,3%;

- 40-42 anni 18% e 10,8%;
- >43 anni 8,5% e 4,1% rispettivamente.

Ma anche volendo considerare il confronto tra la fertilità naturale e le % cumulative di gravidanze secondo lo studio di *Marinus* il 50% delle donne otteneva l'ultimo figlio a 41 anni quindi con un'efficienza riproduttiva ben maggiore.
È anche necessario osservare che nella riproduzione naturale 1 solo ovocita per ciclo viene generalmente utilizzato dal sistema riproduttivo per ottenere la gravidanza mentre nella PMA ne vengono utilizzati molti di più allo scopo di garantire 1 o più *transfer*.

Appare anche abbastanza interessante la percentuale di gravidanze e parti che insorgono spontaneamente dopo PMA fallite specie in caso di infertilità inspiegata perché sottolinea l'incapacità di della PMA di ottenere la gravidanza nel tentativo di ricalcare alcune delle fasi del processo riproduttivo che viceversa ha poi successo nella stessa coppia. In particolare *Thwaites* et al (2023) hanno selezionato undici studi, comprendenti 5180 donne. Gli studi inclusi erano per lo più di qualità moderata, con un periodo di *follow-up* massimo compreso tra 2 e 15 anni. Quattro studi riportavano i nati vivi da concepimento naturale. La stima aggregata per la proporzione di donne che avevano avuto gravidanze da concepimento naturale dopo un nato vivo da procreazione medicalmente assistita è stata di 0,20 (IC 95%, 0,17-0,22). Cioè 1 coppia su 5 che aveva in precedenza fallito con la PMA ci riesce in modo naturale.
È anche possibile immaginare che la sterilità in sé riduca le performance riproduttive ma non è chiaro a quali aspetti dei processi riproduttivi ci si riferisca in concreto quando si evoca questo fattore per giustificare le limitate performance della PMA in confronto a riproduzione naturale.

Tra le osservazioni che vale la pena di valutare c'è quella della coltura prolungata degli embrioni fino allo stadio di Blastocisti. Viene riportato spesso che le probabilità di gravidanza con il trasferimento di Blastocisti sono superiori rispetto a quelle di embrioni in stadi meno evoluti. In proposito bisognerebbe fare le statistiche per *Pick up* e non per *transfer* perché nel nostro caso si devono considerare tutti quegli ovociti fecondati che non arrivano a blastociti e cioè tutti i *transfer* cancellati.
A tal proposito non possiamo neanche escludere che alcuni embrioni che *in vitro* non arrivano a blastocisti lo diventerebbero *in vitro*. Sta di fatto che un numero non piccolo di studi mette in seria discussione che il *transfer* allo stadio di blastocisti sia da considerare una strategia ottimale in tutti i casi di PMA.

Ci possiamo chiedere infatti se esistono differenze significative tra i tassi cumulativi di nati vivi (CLBR) dopo coltura embrionale breve o prolungata, quando i confronti vengono effettuati per ciclo iniziale di PMA.
Un recente studio eseguito da *Fauque et Al* con i dati del registro nazionale francese della PMA ha incluso tutti i cicli di fecondazione *in vitro* (FIV) eseguiti da gennaio 2016 a dicembre 2019 con almeno un embrione in fase di clivaggio raggiunta al giorno 2. Furono identificati i gruppi di cicli con il *transfer* al giorno 2/3 e al giorno 5/6 post. Il CLBR (tasso cumulativo di nati vivi) è stato valutato con un *follow-up* di 1 e 2 anni utilizzando un modello di regressione logistica. L'evoluzione del CLBR per ciclo è stata confrontata nell'arco di un anno di *follow-up*.
In totale, 133.250 cicli hanno soddisfatto i criteri di inclusione (70.528 e 62.722 nei gruppi giorno 2/3 e giorno 5/6).
Nell'analisi multivariata, che includeva diverse caratteristiche della paziente e del ciclo, il CLBR per ciclo è risultato significativamente inferiore nel gruppo giorno 5/6 rispetto al gruppo giorno 2/3. È stato osservato un tasso significativamente più elevato di annullamento del trasferimento di embrioni freschi nel gruppo del giorno 5/6 rispetto al gruppo del giorno 2/3.
L'evoluzione del tasso di nati vivi (CLBR) è risultata significativamente diversa a favore del gruppo del giorno 2/3 nei casi con tre o meno embrioni ottenuti al giorno 2, indipendentemente dall'età della paziente, sia nei primi due tentativi che nel terzo o successivi.
Nel complesso, i risultati nazionali francesi per ciclo suggeriscono che la coltura embrionale prolungata fino allo stadio di blastocisti, anche se utilizzata in combinazione con la vitrificazione, non potrebbe migliorare i tassi di nati vivi. Inoltre, laddove si ottengano tre o meno embrioni al giorno 2, potrebbe essere preferibile utilizzare la strategia di coltura embrionale breve.
Le spiegazioni che vengono date per queste osservazioni indicano secondo gli autori dello studio che la coltura prolungata potrebbe avere effetti deleteri sulla vitalità di alcuni embrioni non sufficientemente preparati a rispondere allo stress delle sole condizioni ambientali di coltura *in vitro* (arresto dello sviluppo embrionale prima dello stadio di blastocisti) o in combinazione con lo stress del processo di scongelamento-congelamento che di routine viene applicato per i cicli di coltura embrionale a blastocisti.

Un recente studio di *Orvieto e Al* (2022) ha esaminato (tramite biopsia al terzo giorno) lo stato di ploidia degli embrioni con arresto dello sviluppo rispetto a quelli che raggiungono lo stadio di blastocisti, non riscontrando differenze significative nei tassi di euploidia tra i due gruppi.
Questo risultato suggerisce che l'arresto dello sviluppo *in vitro* non sia causato esclusivamente dall'aneuploidia, e gli autori hanno ipotizzato che l'arresto dello sviluppo possa essere influenzato da condizioni di coltura subottimali. Ciononostante, esistono indicatori chiave di prestazione (KPI) per standardizzare, monitorare e mantenere la qualità delle condizioni di coltura embrionale nei laboratori di fecondazione *in vitro* (ESHRE *Special Interest Group of Embryology; Alpha Scientists in Reproductive Medicine*, 2017).
Pertanto, se gli embrioni che non raggiungono lo stadio di blastocisti sono comunque cromosomicamente normali e vengono coltivati secondo le condizioni standard, sorge una domanda cruciale: alcuni degli embrioni con arresto dello sviluppo sarebbero sopravvissuti e si sarebbero sviluppati con successo in utero se trasferiti allo stadio di clivaggio?
Sebbene la coltura embrionale *in vitro* avvenga in condizioni controllate all'interno di incubatori progettati per simulare le condizioni dell'ambiente uterino, quest'ultimo è un sistema biologico altamente dinamico che fornisce complessi segnali biochimici assenti nei sistemi di coltura artificiali. Inoltre, gli embrioni in coltura prolungata sono esposti a stress ossidativo derivante dall'ambiente *in vitro*, ulteriormente intensificato dalle maggiori richieste metaboliche man mano che gli embrioni progrediscono verso lo stadio di blastocisti.
Gli stress derivanti dalla coltura *in vitro* possono contribuire

a disturbi nell'espressione genica, nel metabolismo e nella regolazione epigenetica, con conseguente attivazione di risposte adattative di riparazione cellulare e una ridotta percentuale di sopravvivenza embrionale (Ramos-Ibeas et al., 2019). Inoltre, i processi che si verificano durante le prime fasi cellulari possono influenzare la qualità dell'embrione, anche se non impediscono la progressione allo stadio di blastocisti (Liang et al., 2023). Queste osservazioni supportano l'ipotesi che l'ambiente uterino possa offrire un contesto più favorevole, potenzialmente in grado di salvare gli embrioni che altrimenti andrebbero incontro ad arresto *in vitro*. Questa considerazione è particolarmente rilevante per le pazienti con un numero limitato di embrioni, per le quali ottimizzare ogni opportunità di sviluppo positivo è fondamentale.
In uno nostro studio (*Manna et Al,* 2024) avevamo descritto il 10% di parti per ciclo di PMA in donne di età > 40 anni trasferendo gli embrioni a 2 giorni di sviluppo (o addirittura il giorno successivo al pick up). La media nazionale per lo stesso gruppo di età e nello stesso periodo di tempo era stata del 4,7 % Infatti avevamo analizzato retrospettivamente 245 cicli di ICSI eseguiti su 184 coppie infertili con partner femminile di età pari o superiore a 40 anni, da gennaio 2016 a luglio 2021. Il tasso di nati vivi cumulativo nel nostro gruppo di coppie era stato del 13%.

Anche recenti studi sui risultati della PGTa indicano che questa tecnica potrebbe dare risultati inferiori rispetto ai cicli di PMA che non prevedono diagnosi preimpianto.
Infatti alcuni ricercatori inglesi in uno studio pubblicato a maggio del 2026 si sono chiesti se utilizzo del test genetico preimpianto per l'aneuploidia (PGT-A) migliorasse i tassi di successo del trattamento nella pratica di routine della fecondazione *in vitro*.
Roberts et Al hanno utilizzato infatti un set di dati specifico del registro HFEA per analizzare una coorte di tutti i trattamenti di PMA disponibili (prelievo di ovociti e *transfer* embrionali conseguenti) nel Regno Unito a partire dal 2014 e dal 2018. I dati includevano la PGT-A o la tecnica di diagnosi preimpianto per le malattie monogeniche (PGT-M).
I 111.975 cicli complessivi di FIV (PMA) includevano 2.243 cicli che avevano ricevuto PGT-A e 2.078 PGT-M. Modelli di regressione logistica hanno confrontato PGT-A e PGT-M con i cicli di FIV standard senza PGT, con un'attenta correzione per età, cause di infertilità, precedenti trattamenti di FIV, stimolazione ovarica, tecnica ICSI, numero di ovociti, numero di embrioni e centro di PMA. Sono stati considerati gli esiti relativi a nati vivi, gravidanze multiple e aborti spontanei, sia per il primo trasferimento successivo al prelievo degli ovociti, sia cumulativamente su tutti i trasferimenti successivi al prelievo ovocitario iniziale.
L'analisi dei risultati evidenzia che la PGT-A è risultata associata a una riduzione dei tassi di nati vivi al primo trasferimento (OR=0,86 95%CI (0,77-0,97)) e anche cumulativamente (OR 0,74 (0,67-0,82)) rispetto ai cicli di fecondazione *in vitro* standard. L'aborto spontaneo è risultato ridotto per gravidanza nel primo ciclo (OR 0,47 (0,36-0,61)) e cumulativamente (OR 0,64 (0,52-0,78)). Nel 48% dei trattamenti con PGT-A non è stato trasferito alcun embrione nel primo ciclo, rispetto al 5% dei trattamenti standard. Ciò a dimostrazione che molti embrioni si perdono nel percorso che vorrebbe portarli a blastocisti.
In questi dati del registro del Regno Unito (2014-18), la PGT-A utilizzata nella pratica clinica di routine è quindi risultata associata a tassi di nati vivi ridotti rispetto ai cicli di fecondazione *in vitro* di routine.
Non possiamo escludere che all'origine di queste osservazioni ci possa essere la necessità di arrivare a blastocisti o anche lo stress aggiuntivo che la PGTa comporta (Biopsia del trofoectoderma, congelamento e scongelamento degli embrioni da trasferire).

È ben noto anche il dialogo che avviene tra embrione ed utero prima dell'impianto proprio per favorirne al massimo l'impianto (*uterus-embryio cross talking*).
Tutte queste relazioni sono ridotte al minimo nelle colture embrionali *in vitro* specie quelle prolungate dove i terreni di coltura sono molto più semplici di quelli in cui gli embrioni si sviluppano in vivo e non ci possono essere comunicazioni tra cellule e tessuti o organi.

Il complesso di queste osservazioni può farci riflettere sulla necessità di personalizzare sempre più i nostri protocolli di PMA che dovrebbero tener conto di numerosi fattori prima di decidere se sia opportuno far arrivare gli embrioni allo stadio di blastocisti ed eseguire procedure come quella di PGTa.

Bibliografia

1. *David B. Dunson, PhD, Donna D. Baird, PhD, Bernardo Colombo, PhD. Increased Infertility With Age in Men and Women. Obstet and Gynecol VOL. 103, NO. 1, JANUARY 2004*
2. *Marinus J.C. Eijkemans1, Frans van Poppel2,3, Dik F. Habbema4, Ken R. Smith5, Henri Leridon6, and Egbert R. te Velde4,7, *.*
3. *Too old to have children? Lessons from natural fertility populationsHum Repr vol 29 1304-1312 2014.*
4. *Relazione al ministro della salute del registro Procreazione Medicalmente Assistita, 2025.*
5. *Annette Thwaites 1, Jennifer Hall 1, Geraldine Barrett 1, Judith Stephenson 1How common is natural conception in women who have had a livebirth via assisted reproductive technology? Systematic review and meta-analysis Hum Repr 1;38(8):1590-1600., 2023.*
6. *Patricia Fauque1, *, †, Audrey Marchand Zebina2†, Sylvie Epelboin3, Ana Rita Coutinho2, Thomas Charbonnier2, Imene Mansouri2, Jessica Gane2, Bastien Ducreux1, Philippe Jonveaux2, Fabrice Gue´rif-4Comparisons of cumulative live birth rates after embryo transfers at day 2/3 versus day 5/6: a French national study RBMO VOLUME 49 ISSUE 6 2024.*
7. *Orvieto, R., Jonish-Grossman, A., Maydan, S.A., Noach-Hirsh, M., Dratviman-Storobinsky, O., Aizer, A., 2022. Cleavage-stage human embryo arrest, is it embryo genetic composition or others? Reprod. Biol. Endocrinol. 20, 52.*
8. *Ramos-Ibeas P, Heras S, Gómez-Redondo I, Planells B, Fernández-González R, Pericuesta E, Laguna-Barraza R, Pérez-Cerezales S, Gutiérrez-Adán A. Embryo responses to stress induced by assisted reproductive technologies. Mol Reprod Dev. 2019 Oct;86(10):1292-1306.*
9. *Liang, D., Mikhalchenko, A., Ma, H., Marti Gutierrez, N., Chen, T., Lee, Y., Park, S-W., Tippner-Hedges, R., Koski, A., Darby, H. et al., 2023. Limitations of gene editing assessments in human preimplantation embryos. Nat Commun 14, 1219.*
10. *Manna, C.; Barbagallo, F.; Sagnella, F.; Farrag, A.; Calogero, A.E. Assisted Reproductive Technology without Embryo Discarding or Freezing in Women ≥40 Years: A 5-Year Retrospective Study at a Single Center in Italy. J. Clin. Med. 2023, 12, 504.*
11. *Stephen A Roberts · Daniel R Brison · Joyce Harper · Fiskani Kondowe · Andy Vail PGT-A is associated with reduced live birth rates in routine practice: evidence from the UK National ART register*
12. *Articles in Press105747May 02, 2026.*

INFERTILITÀ MASCHILE: PATOLOGIE SCROTALI, DANNO AL DNA SPERMATICO, STRESS OSSIDATIVO E AZOOSPERMIA NON OSTRUTTIVA. UN APPROCCIO INTEGRATO PER LA MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE

Dott. Giorgio Russo – Professore Associato di Urologia, Università degli Studi di Catania

ABSTRACT

Obiettivo: l'infertilità maschile rappresenta una condizione clinicamente rilevante che riconosce molteplici determinanti eziopatogenetici. Il presente articolo di revisione intende analizzare le principali patologie scrotali e i fattori biologici associati all'infertilità maschile, con particolare attenzione alla frammentazione del DNA spermatico, allo stress ossidativo, all'impatto endocrino del varicocele e all'inquadramento diagnostico-terapeutico dell'azoospermia non ostruttiva, nell'ottica di un approccio integrato per la medicina della riproduzione assistita (PMA).

Metodi: revisione critica della letteratura, con integrazione delle più recenti linee guida del *Global Andrology Forum* (GAF) su frammentazione del DNA spermatico, varicocele, terapia antiossidante e azoospermia non ostruttiva, delle linee guida EAU 2025 e dei dati *WHO*.

Risultati: Il varicocele rimane la causa correggibile più frequente di infertilità maschile; la sua riparazione migliora i parametri seminali, aumenta i livelli di testosterone (incremento medio +82.45 ng/dL) e riduce la frammentazione del DNA spermatico. La frammentazione del DNA spermatico è un biomarcatore complementare fondamentale, con indicazioni standardizzate nelle coppie con infertilità idiopatica, aborti ricorrenti e insuccessi di PMA. La terapia antiossidante può migliorare la qualità seminale, ma richiede documentazione dello stress ossidativo e selezione appropriata del paziente. L'azoospermia non ostruttiva necessita di un percorso diagnostico standardizzato che include valutazione ormonale, genetica e biopsia testicolare selettiva.

Conclusioni: un approccio integrato e multidisciplinare, fondato su diagnosi andrologica accurata, imaging di qualità, analisi seminale avanzata e personalizzazione terapeutica, è imprescindibile per ottimizzare i percorsi di PMA nel maschio infertile.

Parole chiave: infertilità maschile; varicocele; frammentazione DNA spermatico; stress ossidativo; azoospermia non ostruttiva; PMA; antiossidanti; testosterone.

INTRODUZIONE

L'infertilità maschile rappresenta una condizione clinica complessa e multifattoriale, che contribuisce a circa il 40-50% dei casi di infertilità di coppia. In questo contesto, le patologie scrotali — tra cui criptorchidismo, varicocele, epididimiti e neoplasie germinali — occupano un ruolo di primaria importanza, interferendo con la spermatogenesi, la maturazione epididimaria e l'omeostasi endocrina gonadica. Accanto a queste condizioni clinicamente evidenti, l'ultimo decennio ha visto emergere biomarcatori di danno spermatico — in particolare la frammentazione del DNA spermatico (SDF) e lo stress ossidativo (OS) — che ampliano significativamente la comprensione dei meccanismi di infertilità maschile, inclusi i casi di insuccesso riproduttivo in coppie apparentemente normospermiche.

Il percorso diagnostico dell'uomo infertile si fonda sull'integrazione tra esame obiettivo, ecografia scrotale con color-Doppler, analisi del liquido seminale secondo gli standard *WHO* e valutazione endocrina. Tuttavia, in un numero crescente di pazienti l'analisi seminale convenzionale non è sufficiente a spiegare i fallimenti riproduttivi, rendendo necessaria l'adozione di test avanzati. Parallelamente, l'azoospermia non ostruttiva (NOA) rappresenta la forma più severa di infertilità maschile e richiede un inquadramento diagnostico standardizzato e multidisciplinare prima di qualsiasi decisione terapeutica.

Il presente articolo si propone di offrire una revisione narrativa aggiornata dell'infertilità maschile, integrando i contenuti delle principali patologie scrotali con le più recenti linee guida del *Global Andrology Forum* (GAF) su SDF, varicocele, terapia antiossidante e NOA, al fine di fornire un *framework* clinico pratico per i professionisti della medicina della riproduzione.

PATOLOGIE SCROTALI E INFERTILITÀ MASCHILE

Criptorchidismo

Il criptorchidismo è la più frequente anomalia congenita dei genitali maschili e, anche quando corretto precocemente, rimane associato a un aumentato rischio di alterazione della fertilità e di neoplasia testicolare in età adulta. Il razionale biologico risiede nell'esposizione del testicolo ritenuto a temperature soprafisiologiche, con progressiva perdita delle cellule germinali e possibile disfunzione delle cellule di Sertoli e Leydig. Le linee guida europee sottolineano che la degenerazione germinale è evidente già dopo il primo anno di vita e che il trattamento chirurgico precoce, idealmente tra i 6 e i 18 mesi, è finalizzato a preservare il potenziale riproduttivo e ridurre il rischio oncologico. Il criptorchidismo si inserisce nel più ampio *framework* della *testicular dysgenesis syndrome* (TDS), che include ipospadia, ridotta fertilità e maggior rischio di tumori germinali, come espressione di fattori genetici e ambientali attivi durante la vita fetale, inclusa l'esposizione a interferenti endocrini.

Varicocele: Fisiopatologia ed Effetti Endocrini

Il varicocele è la causa correggibile più frequente di infertilità maschile, con una prevalenza del 15% nella popolazione generale e valori significativamente più elevati nelle coppie infertili. I meccanismi con cui il varicocele danneggia la fertilità sono multipli: aumento della temperatura scrotale, stasi venosa, ipossia, stress ossidativo, reflusso di metaboliti surrenalici e alterazione della funzione delle cellule germinali e del Sertoli. Negli ultimi anni si è consolidata l'associazione tra varicocele e danno al DNA spermatico, dato particolarmente rilevante nei pazienti con infertilità inspiegata, insuccessi di PMA o aborti ripetuti.

Un aspetto di crescente rilevanza clinica riguarda l'impatto del varicocele sulla funzione endocrina testicolare. Una recente

meta-analisi sistematica — la più ampia pubblicata ad oggi — che ha incluso 48 studi eleggibili ha dimostrato che la riparazione del varicocele (VR) determina un incremento significativo dei livelli sierici di testosterone totale rispetto ai valori pretrattamento (differenza media +82.45 ng/dL, 95% CI: 64.14-100.76; p<0.00001) e rispetto ai pazienti non trattati (differenza media +91.64 ng/dL, p<0.00001). I livelli post-VR non differivano significativamente da quelli di soggetti sani senza varicocele (p=0.35). Parallelamente, si osservava una riduzione significativa dell'FSH sierico dopo VR rispetto ai valori basali (–1.43 IU/L, p<0.00001) e rispetto ai non trattati (–2.35 IU/L, p=0.007), indicando un miglioramento della funzione sertoliana. Questi dati supportano il trattamento del varicocele anche nei pazienti con ipogonadismo o declino progressivo del testosterone, indipendentemente dalla causa primaria di presentazione.

> Messaggio clinico chiave — Varicocele ed endocrinologia
La riparazione del varicocele clinico determina un incremento medio del testosterone totale di circa 82 ng/dL, indipendente dal valore basale di testosterone, dallo stato di fertilità, dal tempo di *follow-up* e dalla tecnica chirurgica utilizzata. Questo dato amplia le indicazioni al trattamento del varicocele al di là del solo outcome riproduttivo, includendo pazienti con ipogonadismo funzionale o *borderline*.

Le recenti linee guida del *Global Andrology Forum* (GAF) sul varicocele, sviluppate attraverso un processo Delphi modificato con il coinvolgimento di 24 esperti internazionali e 31 raccomandazioni finali, confermano che il varicocele clinico associato ad alterazione dei parametri seminali rappresenta l'indicazione primaria unanime alla riparazione. Le linee guida sottolineano che la diagnosi è principalmente clinica, mentre l'*imaging (ecocolor-Doppler)* è riservato a casi dubbi, recidive o valutazione volumetrica testicolare. Non vi è attualmente evidenza sufficiente a supportare la terapia medica per il varicocele come alternativa alla correzione. Le indicazioni nella NOA rimangono oggetto di dibattito ma possono essere considerate in pazienti selezionati.

Neoplasie Germinali, Microlitiasi e Funzione Riproduttiva
Il tumore germinale del testicolo rappresenta la neoplasia più frequente nel maschio giovane, e gli uomini con diagnosi di tumore germinale presentano frequentemente una qualità seminale ridotta già prima del trattamento oncologico, suggerendo una vulnerabilità testicolare preesistente condivisa con il *framework* della TDS. La preservazione della fertilità ante-trattamento è oggi standard di cura: crioconservazione del seme prima di orchiectomia e di trattamenti gonadotossici, con possibilità di onco-TESE contestuale in casi selezionati.
La microlitiasi testicolare non richiede *follow-up* intensivo se isolata, ma nei soggetti infertili il suo riscontro impone una stratificazione individuale del rischio oncologico, con biopsia testicolare da discutere case-by-case in presenza di fattori predisponenti aggiuntivi (criptorchidismo, atrofia testicolare, anamnesi oncologica).

Epididimiti, MAGI e Infertilità
L'epididimo svolge un ruolo essenziale nella maturazione e nella conservazione degli spermatozoi. Le epididimiti, soprattutto se bilaterali o recidivanti, possono esitare in stenosi dei dotti epididimari fino all'azoospermia ostruttiva. Nel maschio sessualmente attivo giovane, gli agenti più frequenti sono *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*; nei soggetti più anziani prevalgono i patogeni urinari. Più controverso è il capitolo delle male *accessory gland infections* (MAGI) e della leucocitospermia: la sola leucocitospermia non giustifica terapia antibiotica in assenza di evidenza microbiologica, ed è essenziale evitare sovratrattamenti adottando una strategia diagnostica mirata.

FRAMMENTAZIONE DEL DNA SPERMATICO: INDICAZIONI CLINICHE E LINEE GUIDA

La frammentazione del DNA spermatico (SDF) rappresenta oggi uno dei biomarcatori più rilevanti per la valutazione avanzata del maschio infertile. Lo stress ossidativo, le infezioni, il varicocele, l'età avanzata del padre e l'esposizione a tossici ambientali sono tra le principali cause di SDF elevata. Dal punto di vista clinico, i test più utilizzati per la misurazione della SDF includono il TUNEL, il COMET, lo SCSA (*Sperm Chromatin Structure Assay*) e il SCD (*Sperm Chromatin Dispersion*).
Le linee guida del *Global Andrology Forum* sulla SDF, sviluppate da un team multidisciplinare di 52 esperti con processo Delphi modificato e sistema GRADE, forniscono raccomandazioni *evidence-based* per i seguenti scenari clinici:

- Infertilità idiopatica con spermiogramma convenzionale normale ma fallimento riproduttivo;
- Aborti ricorrenti (tre o più perdite precoci di gravidanza), in cui la SDF elevata è associata a un aumentato rischio;
- Coppie sottoposte a PMA con ripetuti insuccessi di IVF/ICSI inspiegati;
- Pazienti con varicocele clinico, dove la SDF può fungere da indicatore di danno testicolare e da parametro di risposta alla riparazione;
- Uomini con fattori di rischio per danno al DNA spermatico (età avanzata, esposizione a chemioterapia, febbre prolungata, fumo).

L' 87.5% delle raccomandazioni GAF sulla SDF ha ottenuto *rating* "forte" con *consensus* dell'intera panel. Le linee guida sottolineano che, pur essendo crescente l'evidenza sul beneficio clinico del testing SDF, permangono lacune nella letteratura che ne limitano l'uso routinario. È pertanto indicato un approccio individualizzato, bilanciando benefici del test e limiti dell'interpretazione. La riduzione della SDF attraverso terapia antiossidante e, ove indicata, correzione del varicocele può migliorare gli esiti di PMA, in particolare nei cicli di IUI e IVF convenzionale.

> Implicazioni per la PMA
Nei pazienti con SDF elevata destinati a ICSI, la selezione spermatica avanzata (IMSI, PICSI, microfluidica) può ridurre il trasferimento di spermatozoi con DNA frammentato. Nei cicli IVF convenzionale, l'impatto della SDF sugli esiti è verosimilmente maggiore rispetto all'ICSI, rendendo la valutazione della SDF particolarmente utile nel counselling pre-PMA.

TERAPIA ANTIOSSIDANTE NELL'INFERTILITÀ MASCHILE

Lo stress ossidativo (OS) rappresenta uno dei principali meccanismi patogenetici dell'infertilità maschile, responsabile di danno alle membrane spermatiche, riduzione della motilità e incremento della SDF. La terapia antiossidante (AOX) è stata a

lungo oggetto di ricerca per la gestione dell'infertilità maschile, con risultati controversi legati all'eterogeneità delle popolazioni studiate, degli agenti utilizzati e dei dosaggi impiegati.
Le linee guida GAF sulla terapia antiossidante, sviluppate attraverso un processo a doppia validazione con 151 specialisti internazionali in fase Delphi e 84 medici senior per la graduazione GRADE, hanno prodotto 14 raccomandazioni finali (su 18 iniziali), di cui il 50% con *rating* "forte". I principali messaggi clinici sono:

- La terapia AOX può ridurre lo stress ossidativo, migliorare la qualità seminale e potenzia migliorare gli esiti riproduttivi, ma i benefici variano in base all'agente, al regime e alla popolazione trattata;
- È raccomandata la documentazione dello stress ossidativo (test ROS, MDA, 8-OHdG o equivalenti) prima di avviare la terapia AOX;
- Va considerato il trattamento dei fattori sottostanti (varicocele, infezioni, stile di vita) prima o contestualmente alla terapia AOX;
- sconsigliato l'uso indiscriminato o prolungato di antiossidanti in assenza di documentazione di OS, per il rischio teorico di "*redox imbalance*" con paradosso antiossidante.

Gli agenti antiossidanti più studiati includono vitamina C, vitamina E, coenzima Q10, L-carnitina, acido alfa-lipoico, zinco, selenio e N-acetilcisteina. L'utilizzo di formulazioni combinate ha mostrato risultati più consistenti rispetto alla monoterapia in diversi studi, anche se la standardizzazione dei protocolli rimane una priorità per la ricerca futura. In ambito PMA, il potenziale beneficio della terapia AOX sul miglioramento della SDF e sulla qualità embrionale merita ulteriori studi prospettici randomizzati.

AZOOSPERMIA NON OSTRUTTIVA: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

L'azoospermia non ostruttiva (NOA) rappresenta la forma più grave di infertilità maschile, caratterizzata dall'assenza persistente di spermatozoi nell'eiaculato in assenza di ostruzione, per deficit primitivo o secondario della spermatogenesi. Le cause includono insufficienza testicolare primitiva (sindrome di Klinefelter, microdelezioni del cromosoma Y, crittorchidismo bilaterale non trattato), forme secondarie (ipogonadismo ipogonadotropo, cause iatrogene, varicocele severo) e forme idiopatiche.
Un'indagine globale condotta dal GAF su 367 partecipanti da 49 Paesi ha analizzato le pratiche diagnostiche nella NOA, confrontandole con le raccomandazioni delle linee guida esistenti. I dati mostrano che la maggior parte dei clinici richiede almeno due campioni seminali per confermare la diagnosi (81.7%), e che i test ormonali più comunemente prescritti sono FSH (97.0%), testosterone totale (92.9%) e LH (86.9%). La valutazione genetica, con cariotipo e microdelezioni del cromosoma Y, è eseguita dal 66.6% dei rispondenti. In relazione alla biopsia testicolare diagnostica, il 45.1% dei clinici non la esegue routinariamente, mentre il 34.6% la pratica in modo selettivo. La differenziazione tra NOA e azoospermia ostruttiva (OA) si basa principalmente sull'esame obiettivo (76.1%), sul profilo ormonale (69.6%) e sull'analisi del liquido seminale (68.1%)

Parametro Diagnostico	Frequenza d'uso (survey GAF)	Raccomandazione EAU/GAF
2 campioni seminali	81.7%	Obbligatoria per confermare diagnosi
FSH sierico	97.0%	Sempre raccomandato
Testosterone totale	92.9%	Sempre raccomandato
LH	86.9%	Raccomandata
Genetica (cariotipo + Ymicrodelezioni)	66.6%	Raccomandata in tutti i NOA
Biopsia testicolare diagnostica	Selettiva (34.6%)	Selettiva; non routinaria

L'articolo evidenzia che, nonostante una generale concordanza con le linee guida esistenti, persistono disparità rilevanti nelle pratiche diagnostiche tra Paesi e tra tipologie di centri, sottolineando la necessità di linee guida internazionali di consenso per standardizzare la valutazione della NOA. In particolare, il sotto-utilizzo della genetica in alcuni contesti e la variabilità nell'indicazione alla biopsia diagnostica rappresentano aree di miglioramento prioritarie. Le aspettative di recupero chirurgico degli spermatozoi (micro-TESE) sono maggiori in uomini con FSH normale, testicoli di dimensioni maggiori e anamnesi positiva per spermatozoi in eiaculato precedente.

APPROCCIO INTEGRATO NELL'ERA DELLA PMA

Di fronte a un uomo con infertilità, il percorso diagnostico deve essere sistematico e integrato. L'anamnesi deve esplorare storia di criptorchidismo, interventi scrotali, dolore, infezioni genitali, torsione, trauma, esposizioni tossiche, trattamenti oncologici e desiderio riproduttivo. L'esame obiettivo deve valutare volume e consistenza testicolare, presenza di varicocele, anomalie dell'epididimo e dei deferenti. L'ecografia scrotale con color-Doppler rappresenta l'indagine strumentale di primo livello.
L'analisi del liquido seminale, da eseguire secondo i criteri *WHO* 6ª edizione e da ripetere almeno due volte se alterata, resta il cardine della valutazione funzionale. In base al quadro clinico possono essere necessari: dosaggi ormonali (FSH, LH, testosterone totale, inibina B), test avanzati sulla qualità spermatica (SDF, test ROS), esami genetici (cariotipo, microdelezioni Yq, CFTR), colture/PCR e approfondimenti oncologici o chirurgici. La decisione tra trattamento correttivo maschile, osservazione o ricorso diretto alla PMA dipende sempre dal contesto di coppia, dalla riserva ovarica della partner e dai tempi riproduttivi disponibili.

> Algoritmo di orientamento clinico nel maschio infertile

1° Livello: Anamnesi + esame obiettivo + spermiogramma *WHO* + ormoni basali 2° Livello: Ecografia scrotale color-Doppler + genetica (se azoospermia/oligospermia severa) 3° Livello: Test SDF + stress ossidativo (se spermiogramma normale o insuccessi PMA) 4° Livello: Biopsia testicolare (NOA) ± micro-TESE / trattamento chirurgico varicocele / terapia medica mirata Decisione PMA: sempre in contesto di coppia, valutando fattore femminile e tempistiche riproduttive.

In questa visione integrata, l'andrologo che opera nell'ambito della PMA non è soltanto un fornitore di spermatozoi, ma un clinico capace di ottimizzare la qualità del gamete maschile, di identificare e trattare condizioni correggibili e di contribuire attivamente al counselling di coppia. La collaborazione tra urologo-andrologo, ginecologo riproduttivista ed embriologo è il presupposto fondamentale per ottenere i migliori *outcome* clinici.

CONCLUSIONI

L'infertilità maschile è una condizione complessa che richiede un approccio diagnostico multidimensionale, capace di integrare la valutazione delle patologie scrotali con l'analisi avanzata della qualità spermatica e dei meccanismi di danno biologico. Le più recenti linee guida del *Global Andrology Forum* offrono un *framework evidence-based* su varicocele, frammentazione del DNA spermatico, terapia antiossidante e NOA, riducendo la variabilità di pratica clinica e orientando le decisioni terapeutiche secondo principi di medicina personalizzata.
Il varicocele rimane la più frequente causa correggibile di infertilità maschile; la sua riparazione migliora sia i parametri seminali sia la funzione endocrina testicolare. La frammentazione del DNA spermatico è un biomarcatore complementare essenziale in scenari clinici selezionati, mentre la terapia antiossidante richiede documentazione dello stress ossidativo e selezione appropriata del paziente. L'azoospermia non ostruttiva necessita di un percorso diagnostico standardizzato, con ampio utilizzo della valutazione genetica e individualizzazione delle indicazioni alla biopsia testicolare.
In conclusione, solo un approccio integrato e multidisciplinare — fondato su diagnosi andrologia accurata, imaging di qualità, analisi seminale avanzata e personalizzazione terapeutica — consente di ottimizzare i percorsi di PMA e di restituire al maschio infertile il ruolo centrale che gli compete nel progetto riproduttivo di coppia.

Bibliografia

1. *European Association of Urology. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health – Male Infertility. 2025 update Uroweb.*
2. *World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 6th ed. Geneva: WHO; 2021.*
3. *Su HI, et al. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2025.*
4. *Barbonetti A, et al. Testicular cancer in infertile men with and without testicular microlithiasis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. 2019. PubMed.*
5. *Persad E, et al. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev. 2021.*
6. *Global Andrology Forum; Agarwal A, et al. Global Andrology Forum Clinical Guidelines on the Relevance of Sperm DNA*
7. *Fragmentation in Reproductive Medicine. World J Mens Health. 2025 Apr 2. DOI: 10.5534/wjmh.250005. PMID: 40263962.*
8. *Global Andrology Forum; Agarwal A, et al. Global Andrology Forum (GAF) Clinical Guidelines on the Management of Infertile Men with Varicocele. World J Mens Health. 2025 Apr 2. DOI: 10.5534/wjmh.250004. PMID: 40263959. Cannarella R, et al. Effects of Varicocele Repair on Testicular Endocrine Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. World J Mens Health. 2024 Oct 16. DOI: 10.5534/wjmh.240109. PMID: 39434394.*
9. *Global Andrology Forum; Agarwal A, et al. Global Andrology Forum Clinical Guidelines on Antioxidant Use in the Treatment of Male Infertility. World J Mens Health. 2026 Jan 1. DOI: 10.5534/wjmh.250290. PMID: 41508382.*
10. *Agarwal A, et al. Global Practice Patterns in the Evaluation of Non-Obstructive Azoospermia: Results of a World-Wide Survey and Expert Recommendations. World J Mens Health. 2024 Apr 3. DOI: 10.5534/wjmh.230333. PMID: 38606865.*

INOSITOLO: AZIONE SU FERTILITÀ FEMMINILE E MASCHILE

Dott. Carlo Torrisi – Responsabile Centro di Medicina della Riproduzione e Infertilità, Catania

Introduzione
Cos'è l'inositolo?
L'inositolo è un composto naturalmente presente nel corpo umano e in alcuni alimenti come frutta, fagioli, cereali e noci. Spesso considerata una parte del complesso della vitamina B, svolge un ruolo cruciale in varie funzioni biologiche.

Origine
La parola "inositolo" deriva dal greco *"inos"*, che significa muscolo, perché inizialmente era isolato dai muscoli. Fu scoperto a metà del XIX secolo e da allora il suo utilizzo è sempre più diffuso.
L'inositolo è disponibile in diverse forme, le più comuni sono il mio-inositolo e il D-chiro-inositolo. Questi composti aiutano a regolare le funzioni cellulari e hanno effetti positivi sulla salute mentale e metabolica.

Ruoli fisiologici dell'inositolo
L'inositolo è presente in tutte le cellule del corpo, ma si trova in concentrazioni più elevate in alcuni tessuti:
- il cervello e il sistema nervoso centrale,
- i reni;
- i testicoli.

Questa molecola è coinvolta in molti processi biologici essenziali:
- Controllo della crescita cellulare;
- Attivazione dei neurotrasmettitori (serotonina, dopamina, glutammina);
- Regolazione dell'insulina e dello zucchero nel sangue;
- Riduzione del colesterolo;
- Stabilizzazione della pressione sanguigna;
- Rafforzare le membrane cellulari;
- Regolazione del calcio intracellulare;
- Armonizzazione degli impulsi nervosi.

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)
L'inositolo, in particolare sotto forma di mio-inositolo e D-chiro-inositolo, si dimostra promettente nella gestione della PCOS. Questa sindrome, che colpisce tra il 10 e il 13% delle donne in età fertile, è una delle principali cause di infertilità femminile. (1)

A tal proposito agisce con vari meccanismi, tra i quali:
- **Miglioramento della sensibilità all'insulina**
  L'inositolo agisce come un secondo messaggero per l'insulina, contribuendo a migliorare la sensibilità a questo ormone. Ciò è particolarmente vantaggioso per le donne con PCOS, che spesso sperimentano resistenza all'insulina.
- **Regolazione dei cicli mestruali**
  Gli studi hanno dimostrato che l'inositolo può aiutare a regolare i cicli mestruali nelle donne con PCOS, riducendo i livelli di androgeni e migliorando la funzione ovarica.
- **Miglioramento dell'ovulazione e aumento dei tassi di gravidanza**
  L'inositolo sembra inoltre migliorare la qualità degli ovuli e aumentare i tassi di gravidanza nelle donne con PCOS. Uno studio ha scoperto che l'integrazione di mio-inositolo potrebbe migliorare i tassi di ovulazione e gravidanza riducendo al contempo il rischio di gravidanze multiple.
- **Riduzione dei livelli di trigliceridi e testosterone**
  L'inositolo può anche aiutare a ridurre i livelli di trigliceridi e testosterone, migliorando così il profilo lipidico e riducendo i sintomi dell'iperandrogenismo.
- **Diminuzione della pressione sanguigna**
  L'inositolo può aiutare a ridurre la pressione sanguigna nelle donne con PCOS, contribuendo a una migliore salute cardiovascolare. Sebbene i risultati siano promettenti, sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia dell'inositolo nella gestione della PCOS.

Cos'è il myo-inositolo
Il Myo-inositolo e il Dchiro sono simili eppure differenti. Entrambi si possono trovare in diversi tessuti in forma libera o coniugata e anche in molti alimenti, nei tessuti hanno la forma di inositol-fosfoglicani, costituiscono la membrana cellulare e contribuiscono alla loro integrità. Sia il Myo-inositolo che il Dchiroinositolo sono fondamentali nella struttura dei più noti secondi messaggeri e prendono parte al processo di *signaling* intracellulare, in particolare quello dell'insulina.
Quest'ormone è responsabile dell'attivazione del processo di epimerasi che trasforma il Myo in Dchiroinositolo. Il primo ha il ruolo di precursore, il secondo ne è il reale effettore: in sintesi il Dchiroinositolo migliora le funzioni metaboliche dell'insulina permettendo al nostro corpo di ridurre la presenza di glucosio nel sangue e di conseguenza può essere un deterrente nelle condizioni di iper-insulinemia, un quadro tipico nelle donne in sovrappeso che soffrono della sindrome dell'ovaio policistico.

Le principali differenze fra myo e dchiroinositolo
Il myo e il dchiroinositolo sono legati all'insulina, l'ormone prodotto dal pancreas che si occupa, tra l'altro, di controllare i livelli di zucchero nel sangue. (1)
Anche se sono simili i due inositoli svolgono dei ruoli diversi nel nostro organismo:
- Il myo-inositolo mantiene l'integrità e osmolarità cellulare e si trova in qualsiasi cellula;
- Il d-chiro-inositolo, invece, è presente nei tessuti più sensibili all'insulina (adipe, muscoli e fegato);

Come noto l'insulina è responsabile del metabolismo di zuccheri, lipidi e proteine. I muscoli, per esempio, hanno bisogno di glucosio e proteine per la loro struttura. Nei lipidi, invece, l'abbondanza di glucosio è tradotta in riserve di energia.
In questi processi:
- Il dchiroinositolo è uno dei secondi messaggeri dell'insulina,

regolando il metabolismo del glucosio e modulando la formazione degli ormoni steroidei, molto presenti nelle donne con PCOS. (2,3).
- Il d-chiro è molto importante per equilibrare la presenza di androgeni e, in questo caso, le donne con sindrome dell'ovaio policistico notano un ritorno del ciclo ovulatorio e anche la riduzione di altri aspetti legati alla sindrome quali acne e irsutismo.

Myo e d-chiro-inositolo e la pcos

È difficile parlare di myo e d-chiro-inositolo senza citare la sindrome dell'ovaio policistico (2,3), principale causa di infertilità fra le donne. I sintomi possono essere molto variabili, ma spesso le donne che soffrono di questa malattia presentano:
- cicli mestruali e/o ovulatori irregolari;
- ovaie policistiche;
- eccessiva produzione di ormoni androgeni;
- sovrappeso, acne.

Non solo queste donne hanno più rischi di sviluppare sovrappeso e obesità, due condizioni direttamente legate all'insulino-resistenza. Queste donne, nel lungo termine, hanno anche un rischio maggiore di sviluppare diabete.

Cosa si può fare in caso di PCOS? Un cambiamento nello stile di vita è fondamentale, ma negli ultimi anni è stata studiata l'efficacia dell'assunzione del dchiroinositolo nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico.

Il dchiro, infatti, regolamenta il metabolismo del glucosio, in particolare, in condizioni di insulino-resistenza e la mancanza di questo inositolo può essere la causa stessa del problema. Assumendo il Dchiroinositolo grazie ad integratori alimentari si riesce ad abbassare i livelli di insulina nel sangue e si può interrompere questo processo. Il dchiroinositolo infatti:
- Riequilibria il rapporto fra LH e FSH, fondamentali per avere cicli ovulatori e mestruali regolari;
- Migliora la funzionalità ovarica riducendo il livello di stress ossidativo del fluido follicolare.

Benefici dell'inositolo nella fertilità maschile

L'inositolo ha anche mostrato effetti positivi sulla fertilità maschile (4,5). L'utilizzo del mio- o del D-chiro-inositolo nell'uomo crea essenzialmente un rimodellamento dei dosaggi di FSH che, come sappiamo, sono responsabili della spermatogenesi. È soprattutto è un agente antiossidante, per cui migliora complessivamente l'ambiente spermatico, determinando un miglioramento del numero, motilità e morfologia degli spermatozoi.

Qual è il ruolo del mio-inositolo nell'uomo?

Il myo-inositolo nell'uomo è un importante alleato per la fertilità, migliorando i parametri spermatici come motilità, concentrazione e morfologia. È fondamentale per la salute dei testicoli, dove è presente in alte concentrazioni. L'integrazione, spesso consigliata per almeno 3 mesi, aiuta nei casi di subfertilità, riducendo la frammentazione del DNA spermatico.

Quindi in conclusione il Myo-Inositolo nell'uomo determina:
- Miglioramento della fertilità: aumenta il numero e la qualità degli spermatozoi, utile in casi di infertilità idiopatica (senza causa apparente);
- Motilità spermatica: aiuta a migliorare la capacità di movimento degli spermatozoi;
- Riduzione stress ossidativo: agisce come antiossidante, proteggendo gli spermatozoi;
- Supporto metabolico: può migliorare la sensibilità all'insulina e il metabolismo del glucosio. (6)

Integrazione e assunzione:
- Durata: l'integrazione è efficace con cicli lunghi, solitamente almeno 3-6 mesi;
- Posologia: spesso utilizzato in associazione ad altri componenti come selenio, maca, o antiossidanti per potenziarne l'effetto.

Bibliografia

1. *Croze ML, Soulage CO. "Inositols and metabolic disorders: From farm to bedside." Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2020.*
2. *Facchinetti F. et al. "Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances." Trends in Endocrinology & Metabolism, 2020.*
3. *Unfer V. et al. "Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances." Trends Endocrinol Metab, 2020.*
4. *Condorelli RA et al. "Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up!" Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017.*
5. *5. La Vignera S. et al. "Advances in non-hormonal pharmacotherapy for male infertility: the role of inositols." Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2022.*
6. *De Luca MN et al. "Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols."*

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI



www.valutareinsanita.it