

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia
www.andrologiaitaliana.it



PACINIeditore
MEDICINA

2005;12:211-271

Periodico trimestrale - POSTEDALL'ARBE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 3530/05 conv. in L. 27/02/04 n° 46 art. 1, comma 1, DCB BISA

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia

Già Giornale Italiano di Andrologia, fondato nel 1994 da G. Fabrizio Menchini Fabris

www.andrologiaitaliana.it

Direttori Scientifici / Editors in Chief

Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

Direttore Responsabile / Managing Editor

Vincenzo Gentile (Roma)

Board Editoriale / Editorial Board

Antonio Aversa (Roma)

Mauro Costa (Genova)

Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Andrea Salonia (Milano)

Collaborazione Editoriale / Editorial Assistant

Paolo Rossi (Pisa)

Consulenza in Medical Writing / Medical Writing Advisor

Giuse Cavallotti (Milano)

Consulenza Statistica / Statistical Advisor

Elena Ricci (Milano)

Copyright

SIAS S.r.l. • via D. Chelini 7 • 00197 Roma

Ufficio Editoriale / Editorial Office

Lucia Castelli • Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300
lcastelli@pacinieditore.it

Editore / Publisher

Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
Pacini.Editore@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it



Informazioni per gli Autori, comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – è l'organo ufficiale di formazione della Società Italiana di Andrologia, che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori redatti in forma di editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli finalizzati alla formazione in tema di *evidence-based medicine*, casi clinici, lettere al Direttore. Ogni contributo in linea con le norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche viene sottoposto a processo di *peer-review* in doppio cieco, ed è valutato alla luce delle più recenti linee guida – *Consensus Conferences* internazionali. L'accettazione per pubblicazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste dai *reviewers* ed al parere conclusivo dei Direttori.

Le seguenti indicazioni sono state redatte secondo gli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Invio dei manoscritti

L'invio può essere effettuato per posta elettronica all'indirizzo icastelli@pacinieditore.it (modalità preferita) o per posta al seguente indirizzo: **Lucia Castelli, redazione del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)** (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300). Nella lettera di accompagnamento dell'articolo, firmata da tutti gli Autori, deve essere specificato che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Inoltre tutti i lavori devono contenere in allegato la seguente dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti autori del lavoro ... trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore e garantiscono l'originalità del contenuto e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste".

Conflitto di interessi

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. *Questa dichiarazione verrà trattata dai Direttori come una informazione riservata*. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Responsabilità dei testi pubblicati

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo.

Esame dei manoscritti

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo dei Direttori scientifici. Gli Autori verranno informati dell'eventuale accettazione o meno dei manoscritti entro 60 giorni, salvo eventuali imprevedibili ritardi. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 72 ore dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro. Le eventuali modifiche e correzioni devono essere ridotte al minimo e apportate esclusivamente sulle bozze di stampa. Un

modulo per la richiesta ed il pagamento degli estratti verrà inviato unitamente alle bozze a cura dell'Editore.

Preparazione dei manoscritti

Il testo deve essere scritto preferibilmente con il programma Microsoft Word versione 6.0 o successive oppure salvato in formato .rtf (Rich Text Format) con interlinea 2, margine di 2,5 cm, 25 righe per pagina, carattere Times, corpo 12. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark Xpress. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...).

Le immagini devono essere salvate in uno dei seguenti formati: JPEG-GFIF compliant (.jpg); Power Point (.ppt); Tagged Image File (.tif). I supporti devono essere etichettati con il nome del primo autore, il titolo del lavoro, il nome e la versione del programma utilizzato.

Nel caso di invio per posta, gli articoli in versione cartacea devono essere accompagnati dal relativo dischetto (31/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh) o CD su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i. Ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Norme generali per gli Autori

Il testo deve essere in lingua italiana o inglese. Qualora in italiano, gli Autori dovranno comunque fornire traduzione in Inglese di: titolo del lavoro, parole chiave, riassunto, didascalie delle tabelle e delle figure, delle domande di valutazione e delle relative risposte. Nel testo dell'elaborato non deve essere compreso il nome di nessuno degli Autori, né dell'Istituto di appartenenza, per permettere un processo di *peer revision* con modalità che permettono una valutazione da parte dei revisori senza conoscere l'identità degli Autori (revisione in doppio cieco).

Nella *prima pagina* devono comparire: il titolo, in italiano ed inglese; il nome per esteso e il cognome degli Autori e l'Istituto o ente di appartenenza; le parole chiave, in italiano ed inglese (una lista di 3-10 parole chiave, conformi alle norme dell'*Index Medicus*) ai fini di un inserimento negli elenchi delle banche dati internazionali; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio della Direzione); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella *seconda pagina* comparirà il riassunto (breve, non deve superare le 250 parole, ed adeguato all'estensione del testo) in Italiano ed Inglese (*summary*). Il riassunto, che, non dovrà essere semplicemente descrittivo, bensì indicare con precisione lo scopo dello studio, i principali risultati, riportando, se possibile i dati specifici, ed infine le conclusioni essenziali, secondo il seguente schema: Premessa, Scopo, Metodi, Risultati, Conclusioni. Si richiede di utilizzare solamente le abbreviazioni riconosciute a livello internazionale. Nella sezione Scopo va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

A seguire il testo che potrà essere scritto in italiano o in inglese e suddiviso nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione. Le note esplicative, i ringraziamenti, la bibliografia, le

legende e le tabelle dovranno essere riportate nelle ultime pagine su fogli separati, con i testi dattiloscritti come sopra.

La *bibliografia* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati tutti gli Autori. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o Atti di Congressi:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994:379-96.

- Le *unità di misura*. Tutte le misurazioni dovranno essere espresse in unità SI (*Système International*), riportando eventualmente di seguito, tra parentesi i medesimi dati in unità convenzionali.
- Le *abbreviazioni*. Ad eccezione che per le unità di misura riconosciute, le abbreviazioni sono sconsigliate. La prima comparsa di una abbreviazione deve sempre essere preceduta dal termine completo che la stessa sostituisce.
- I *nomi di farmaci*. Si deve impiegare il nome generico. Se gli autori lo desiderano il nome commerciale può essere indicato in calce.
- I *permessi*. Il materiale desunto da altre fonti dovrà sempre essere accompagnato dal permesso scritto sia dell'Autore che dell'Editore per la riproduzione sulla rivista.
- Il *Copyright*. La rivista è protetta da copyright. Una dichiarazione per il trasferimento alla rivista dei diritti d'autore, verrà apposta tramite timbro, sulle prime bozze di stampa e dovrà essere firmata dall'autore.
- I *ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio*, vanno citati al termine della bibliografia.
- Le *note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.
- I *termini matematici*, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
- Le *Tabelle* devono essere pienamente comprensibili e completare il testo, evitando ripetizioni dello stesso. Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana e contraddistinte da una didascalia precisa (in italiano e in inglese) riprodotte con interlinea 2 su figli separati. Si consiglia di compilare le tabelle con un numero di colonne compreso fra 6 e 12. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, †‡ ...
- Le *Figure*, per gli invii per posta, vanno riprodotte in foto. I grafici e i disegni possono essere in fotocopia purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto). Ogni figura dovrà essere corredata da didascalia in italiano e inglese. Gli Autori sono invitati ad inviare le illustrazioni su dischetto, secondo le seguenti norme: salvare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD. Inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, oppure in formato JPEG. Inserire nel nome del file un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps; .jpeg; .ppt).
- Le *domande*: per il numero di domande da allegare si faccia riferimento alla sezione delle norme specifiche per le singole rubriche.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. *Editoriali*: sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua italiana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omesso il riassunto.

2. *Articoli originali*: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere educativo della rivista, anche gli articoli originali devono dedicare una parte significativa delle sezioni "Introduzione" e "Discussione" allo stato dell'arte dell'argomento. Devono anche essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto). È prevista la seguente strutturazione: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (max. 200 parole). Legenda di tabelle e figure a parte.
3. *Articoli di aggiornamento*: possono anche essere commissionate dai Direttori. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. È omesso il riassunto. Devono essere allegati 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
4. *Articoli finalizzati alla formazione in tema di Evidence-Based Medicine*: in genere vengono commissionati dai Direttori. Sono da allegare 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
5. *Casi clinici*: il caso clinico dovrebbe essere di interesse generale ed illustrare l'applicazione di recenti Linee Guida internazionali al caso in esame tenendo conto delle indicazioni riportate nella letteratura scientifica per quanto attiene diagnosi, prognosi e terapia. Sono desiderabili casi clinici che descrivono le principali difficoltà che si incontrano nella pratica clinica o che hanno come oggetto problemi ancora irrisolti o inusuali nei processi decisionali che riguardano le patologie più comuni. Il caso clinico dovrebbe avere una lunghezza di circa tre pagine. Devono essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto).
6. *Lettere al Direttore*: possono far riferimento anche ad articoli già pubblicati. In questo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo.

Promemoria per gli Autori

Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione di originalità e di cessione dei diritti all'editore e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.

Titolo, parole chiave, riassunto e didascalie in italiano e in inglese.

Invio preferenziale per e-mail all'indirizzo Pacini.Editore@pacineditore.it

Gli **estratti** sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI).

Abbonamenti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva è trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti: Italia 61; estero 71. Questo fascicolo 21.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300
abbonamenti@pacineditore.it • <http://www.pacineditore.it>

Informations for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva* – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes both in Italian and English, contributions in the form of editorials, updates, original articles, Evidence-based Medicine articles, case reports, letters to the Editor.

Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.

The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.

Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

Manuscripts submission

The manuscript to be submitted for publication should be sent by regular mail or E-mail (preferred way) to:

Lucia Castelli, Editorial Office – Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300)

E-mail: lcastelli@pacineditore.it

A separate covering letter, signed by every Author, must state that the material submitted has not been previously published, and is not under consideration (in whole or in part) elsewhere, and that it is conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must state that they have obtained the informed consent of patients for their participation in the experiments and for the reproduction of photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to.

All papers should also include a separate covering letter undersigned by all Authors stating that, if and when the manuscript is accepted for publication, the authors hand over the transferable copyrights of the accepted manuscript to the publisher; and that the manuscript or parts thereof will thus not be published elsewhere, in any language, without the consent of the copyright holder. Copyrights include, without spatial or time limitation, the mechanical, electronic and visual reproduction and distribution; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.

Conflict of Interests

In the letter accompanying the article, Authors must declare if they got funds, or other forms of personal or institutional financing – or even if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. *This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees.* Accepted works will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

The following indications are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Manuscript preparation

The text must be typewritten in either Italian or English. Word 6.0 or following versions are preferred (save files in DOC or .RTF format, 25 lines per page, double line spacing and 2,5 cm margins, font Times 12). Do not use desktop publishing programmes such as Aldus Pagemaker, Quark X-Press or Publisher. Retain from complex formatting.

Picture should be submitted as separate files from text files, on separate diskettes or cartridges. 3 1/2 diskettes, Iomega Zip, and CDs can be submitted. Submit only TIFF, JPEG or PPT files, with a minimum resolution of 300 dpi and 10 x 15 cm format.

Figures in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.

Diskettes/CDs containing texts and/or figures should be labelled with the last name of the first author, an abbreviated title of the manuscript, computer type, word processing programme and version, and file name(s) of the document(s).

A typewritten copy must always be included.

General instructions for Authors

Text must be written in Italian or English. If the text is in Italian, Authors should provide the English translation of:

- title;
- key words;
- an abstract;
- captions and legends for all tables and figures;
- questions and answers for the education section.

No name of Authors or Institutions should appear in the text in order to have a full double-blind peer-reviewing process.

On the *first page* of the manuscript should appear:

- title (in Italian and English);
- full name of Authors;
- institute or organisation to which each author is affiliated;
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the *Index Medicus* rules);
- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor);
- the *name, mailing address, and telephone and fax numbers* of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

The *second page* should contain the abstract (concise, less than 250 words) in Italian and English: the abstract must be subdivided into the following sections: Background, Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s). In the Aim section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors want to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study, the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. In the Results section are reported the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusions section is reported the significance of the results with regard to clinical implications.

Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

The following pages should contain the text written in Italian or English: the text must be subdivided into the following sections: Introduction, Method(s), Results, Discussion.

At the end of the text should appear the *bibliography*, the legends to the tables and figures.

The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the

references in the bibliography section should conform with the examples provided in N Engl J Med 1997;336:309-15. The first six Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on Index Medicus.

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Books:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994:379-96.

- All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.
- *Abbreviations* should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.
- *Drugs* should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).
- If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. *Permissions* are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.
- A statement for *copyright assignment* to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.
- *Acknowledgements* and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.
- Notes to the text, indicated by asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.
- *Mathematical terms* and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.
- *Tables* (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: *, †, ‡, ¶, **, ††, ‡‡ ...
- *Figures* in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
- Please check the section devoted to specific instructions for the number of *questions* to provide.

Specific instructions for the various categories of papers

1. *Editorials* (written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board) are brief discussions of the general and practical aspects of topics of current interest. They should be written in Italian or English; no abstract is necessary.
2. *Original articles* represent reports of new and original work, or descriptions of a consolidated body of experience (even if not entirely original) in a given field. Due to the educational mission of the journal, original article should devote part of the Introduction and Discussion sections to the state-of-the-art on the subject. 3 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The text must be sub-divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusions. The text must not exceed 15 typewritten pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 200 words

and must be subdivided into the following sections: *Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s)*.

3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). No abstract is necessary. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.

Title, key-words, summary, captions in Italian and English.

Preferably send article by e-mail to pacini.editore@pacineditore.it

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy.**

Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy 61; Abroad 71; Single issue 21.

Subscriptions form should be addressed to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy – Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300**

Indice

Editoriale

Editorial

Il primo anno di vita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
The First Year of Life of the Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine
V. Gentile 211

The Italian Version of the Male Sexual Health Questionnaire: a New Scale for Assessing
Ejaculatory Dysfunction (EjD) in Aging Men
*La versione Italiana del "Male Sexual Health Questionnaire": un nuovo strumento per valutare
la disfunzione eiaculatoria (DEj) nell'uomo che invecchia*
R.C. Rosen 213

Articolo originale

Original article

Presentazione della versione italiana del *Male Sexual Health Questionnaire* (MSHQ)
Italian Version of the Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)
V. Ugolini, E.S. Pescatori 215

Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) 217

Articoli di aggiornamento

Reviews

La banca del seme a finalità conservativa: un'opportunità per il paziente a rischio di infertilità e per l'Andrologia
Sperm Storage Banks: Potentials for Patients at Risk for Infertility and for Andrology
F. Pirozzi Farina, M.L. Fois, A. Curreli, A. Pischedda, M. Madonia, G. Morgia 223

Funzione endoteliale, metodiche di studio ed implicazioni per la disfunzione erettile
Endothelial Function, Diagnostic Procedures and Clinical Implications in Erectile Dysfunction
A. Tulli, M. Fini, G.M.C. Rosano 230

Erectile Dysfunction, Obesity, and the Metabolic Syndrome: a Challenge for Today
Disfunzione erettile, obesità e sindrome metabolica: una sfida per i nostri giorni
K. Esposito, F. Giugliano, D. Giugliano 237

Epidemiologia clinica: gli studi osservazionali
Clinical Epidemiology: Observational Studies
E. Ricci, F. Parazzini 246

Caso clinico

Case report

Successfully Intra-Cytoplasmic Sperm Injection with Cryopreserved-Thawed Spermatozoa in a Male
with Seminoma and Azoospermia Post-Chemotherapy. A Case Report
*Successo della iniezione intra-citoplasmatica degli spermatozoi crioconservati di un paziente affetto
da seminoma ed azoospermia post-chemioterapia. Descrizione di un caso*
A. Brigandi, M. Perino, A. Abate, M. Tripepi, F. Abate, F. Mastroeni, C. Aragona, V. Benedetto 255

Appuntamenti andrologici 261

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, vol. 12, n. 3, settembre 2005 262

Indice generale 2005, nn. 1-4, vol. 12 267

Il primo anno di vita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva

The First Year of Life of the Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine

Cari lettori, il presente numero chiude il primo anno di vita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, nato da una radicale trasformazione del Giornale Italiano di Andrologia, fondato da G. Fabrizio Menchini Fabris nel 1994.

Il rilancio della Rivista è stato uno degli obiettivi prioritari del nuovo Comitato Esecutivo della Società Italiana di Andrologia, come azione volta al continuo aggiornamento culturale della disciplina "Andrologia", necessario alla luce delle tumultuose acquisizioni scientifiche in tema di sessualità e riproduzione, e dei profondi cambiamenti socio-culturali in corso nella società contemporanea. L'obiettivo ultimo della trasformazione del Giornale societario era conseguentemente la promozione della formazione e della figura dell'Andrologo, per una gestione virtuosa dei nostri pazienti.

Perché tutto questo potesse divenire realtà era necessario affidare la rivista a una Direzione Scientifica di elevata competenza, munita di entusiasmo e spirito di sacrificio. La scelta è caduta su Edoardo Pescatori e Paolo Turchi che, pur rendendosi conto dello spessore della sfida che li attendeva, hanno raccolto con spirito di servizio il mandato loro conferito, e stanno dando le loro migliori energie per trasformare l'Organo ufficiale della Società in uno strumento formativo secondo gli standard più elevati di qualità scientifica. La decisione, non scontata, dei due Direttori di adottare una politica di revisione in doppio cieco dei manoscritti ricevuti è andata verso l'obiettivo dell'apertura più democratica possibile della rivista a contributi, garantendo a chiunque una valutazione scevra da qualsiasi bias.

I due Direttori Scientifici sono stati presto affiancati da un Board Editoriale composto da professionalità di prim'ordine; insieme sono riusciti a sensibilizzare e stimolare singoli Autori e le migliori scuole andrologiche italiane a partecipare con dei contributi, ed a coinvolgere Autori di fama internazionale con lavori di grande respiro. Il tutto con uno sguardo costante alla missione formativa del Giornale.

A fine annata i bilanci sono d'obbligo, e risultano decisamente lusinghieri. Di questi primi numeri usciti sono stati particolarmente apprezzati il taglio educativo dei temi trattati e la presenza di linee guida internazionali aggiornate su tematiche andrologiche. Segnalo in

particolare l'editoriale di Goldstein sul primo numero, quale viatico per una rivista neonata con ambizioni di guadagnare uno spazio adeguato nella editoria scientifica. Ricordo inoltre lavori di aggiornamento chiari e completi quali, solo a titolo di esempio, quello sul varicocele di Maio (primo numero), quello sul ruolo del testosterone di Aversa (secondo numero) e quello di Costa sui rischi legati alle procedure di procreazione medicalmente assistita (terzo numero). Su questo quarto numero segnalo infine la pubblicazione della versione Italiana validata del questionario MSHQ, gold-standard della valutazione sessuale nell'uomo sopra i cinquant'anni, con quindi possibili concomitanti disturbi minzionali. La pubblicazione di questo questionario fornisce a tutti i ricercatori e clinici italiani uno strumento di prim'ordine gratuitamente, laddove in qualsiasi altro Paese lo stesso è disponibile solo a fronte di pagamento di royalties.

Mi viene inoltre spesso segnalato l'apprezzamento sia dei lavori sulla statistica medica, finalmente resa accessibile anche ai non addetti ai lavori, curati da Elena Ricci, sia dei contributi sulle metodologie di lavoro editoriale in medicina, curati da Giuse Cavallotti.

Anche il volume degli abstract relativo al Congresso Nazionale è stato l'occasione di una svolta, con i contributi del mondo andrologico accorpatis nella forma di un originale ed apprezzato "Trattato di Andrologia del 2005".

Fa piacere infine che il nuovo corso editoriale abbia trovato occhi attenti anche nel mondo delle Farmaceutiche, che hanno dimostrato di riconoscere nei fatti l'alto livello del nostro Giornale.

Avviandomi alla conclusione rivendico quindi con orgoglio la acquisizione della proprietà della testata del GIMSeR alla nostra Società – precedentemente di proprietà del nostro valido Editore: Pacini. Con lo stesso stiamo lavorando assiduamente per ottenere nel più breve tempo possibile l'indicizzazione del Giornale: risultato inseguito da anni ma rimasto sempre inevaso.

Come Presidente della SIA penso di interpretare il pensiero del Comitato Esecutivo e dei Soci tutti ringraziando profondamente Edoardo Pescatori e Paolo Turchi per la dedizione e competenza dimostrate; da parte nostra l'impegno a sostenerli pienamente nel loro lavoro.

In qualità di Direttore Responsabile del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva auspico che l'organo ufficiale della SIA nel 2006 prosegua la sua ascesa, dopo questo eccellente inizio, e invito in primis tutti i Soci SIA, ma in generale chiunque abbia a cuore le scienze andrologiche e cioè la salute

sessuale e riproduttiva, a partecipare attivamente al nostro Giornale con contributi scientifici.

Vincenzo Gentile

Presidente della Società Italiana di Andrologia

The Italian Version of the Male Sexual Health Questionnaire: a New Scale for Assessing Ejaculatory Dysfunction (EjD) in Aging Men

La versione Italiana del “Male Sexual Health Questionnaire”: un nuovo strumento per valutare la disfunzione eiaculatoria (DEj) nell’uomo che invecchia

Since the pioneering studies of Masters and Johnson¹, it has been well known that sexual response in the male consists of three essential phases. These phases include sexual desire, excitement (erection) and orgasm (ejaculation). Disturbances of one or more of these three phases can lead to male sexual dysfunction, and may impact negatively on the sexual relationship of the couple. However, with the advent of the phosphodiesterase type-5 inhibitors (sildenafil, vardenafil, tadalafil), clinical interest has focused primarily on the problem of erectile dysfunction (ED). In contrast, problems of low libido and ejaculatory dysfunction (EjD) have received far less attention, despite the high prevalence and potential impact of these problems. Recent studies have shown that ejaculatory EjD is almost as common in men above the age of 50 as erectile dysfunction. Moreover, EjD can be a significant cause of bother to men who suffer from this common problem^{2,3}. In the recent MSAM-7 study, for example, we found that loss of ejaculation was strongly associated with aging in a large sample of men from several European countries⁴. In this study, EjD was also associated with symptoms of BPH/LUTS, such as urinary frequency and urgency. This association was observed in every age group, as men with moderate or severe LUTS showed a higher degree of both EjD and bother. Men with symptoms of BPH/LUTS have similarly been shown to have increased rates of erectile dysfunction. The proposed mechanisms for this association may include increased sympathetic tone and nitric oxide (NO) deficiency⁵. Patients receiving medications for BPH/LUTS, particularly the selective alpha-blocker, tamsulosin, been shown in some studies to have a higher incidence of ejaculatory problems⁶⁻⁸.

Validated questionnaires that assess sexual function provide clinicians with essential information to guide patient evaluation and treatment selection decisions. The International Index of Erectile Function (IIEF), for example, is a widely used questionnaire for assessing

È noto sin dagli studi pionieristici di Master e Johnson¹ che la risposta sessuale maschile consiste di tre fasi fondamentali: desiderio sessuale, eccitazione (erezione) e orgasmo (eiaculazione). I disturbi di una o più di queste fasi possono indurre disfunzione sessuale maschile, e possono impattare negativamente sulla relazione sessuale della coppia. La disponibilità di inibitori di fosfodiesterasi 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) ha peraltro determinato che l’interesse clinico si sia focalizzato principalmente sulla disfunzione erettile (DE), relegando in secondo piano problematiche sia di diminuzione della libido sia di disfunzione eiaculatoria (DEj), nonostante l’elevata prevalenza e l’elevato impatto potenziale delle stesse sulla sessualità. Studi recenti documentano che la DEj ha pressoché la stessa prevalenza della DE negli uomini sopra i 50 anni, e che la stessa DEj può costituire un importante determinante di disagio per gli individui che ne sono affetti^{2,3}. Nel recente studio MSAM-7, ad esempio, abbiamo riscontrato che la perdita dell’eiaculazione è fortemente associata all’invecchiamento in un vasto campione di uomini di diversi Paesi Europei⁴. In questo studio la DEj si associa anche a sintomi di IPB/LUTS, quali pollachiuria e urgenza minzionale. Questa associazione è presente in ogni gruppo di età, poiché uomini con LUTS moderati o severi presentano un maggior grado sia di DEj, sia di fastidio da essa indotto. Parallelamente soggetti con IPB sintomatica/LUTS hanno una prevalenza aumentata di DE. I meccanismi fisiopatologici proposti per spiegare questa associazione comprendono un aumentato tono simpatico e deficienza di NO⁵. Nei pazienti che ricevono farmaci per IPB/LUTS, in particolare l’alfalitico selettivo tamsulosina, si è riscontrata in alcuni studi una maggior incidenza di problemi eiaculatori⁶⁻⁸. I questionari validati che valutano la funzione sessuale forniscono ai medici informazioni essenziali per ottenere la valutazione del paziente ed orientare le decisioni sulla scelta del trattamento. L’“International Index of Erectile Function” (IIEF) è ad esempio un questionario ampiamente usato per la valutazione della funzione erettile in uomini con DE⁹. Un nuovo strumento – il Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) – è stato re-

erectile function in men with ED⁹. To evaluate symptoms of ejaculatory dysfunction (EjD) in aging men, a new questionnaire measure – The Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) – has recently been developed¹⁰. This new questionnaire was validated in selected samples of men with and without symptoms of BPH/LUTS. The MSHQ questionnaire includes a separate domain of male ejaculatory function (EjD Domain), which includes items to assess ejaculatory force, volume and satisfaction. The MSHQ has been shown to be highly reliable and psychometrically valid, and to differentiate men with and without symptoms of BPH/LUTS. It is being used currently in numerous studies world-wide to assess the impact of treatments for LUTS on ejaculatory function in aging men.

This issue of the Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine contains a special article on the validation of a new Italian version of the MSHQ questionnaire. This is an important development which will stimulate research and clinical interest in the under-recognized problem of ejaculatory dysfunction. With this new questionnaire, Italian clinicians will be able to assess EjD problems in their patients, and researchers will be able to evaluate the effects of existing and new treatment approaches. By increasing awareness of this highly prevalent problem, it is hoped that many couples will receive professional care for the problem, and will be encouraged to continue satisfying sexual activity into old age.

Raymond C. Rosen

Director, Program in Human Sexuality, "Robert Wood Johnson" Medical School

centemente sviluppato per valutare i sintomi di disfunzione eiaculatoria (DEj) nell'uomo che invecchia¹⁰. Tale nuovo questionario è stato validato in campioni selezionati di uomini con e senza IPB/LUTS. L'MSHQ comprende un dominio specifico di funzione eiaculatoria maschile (Dominio DEj), con domande tese alla valutazione di: vigore, volume e soddisfazione eiaculatorie. L'MSHQ ha dimostrato di essere altamente affidabile e valido sotto il profilo psicométrico, e di distinguere tra uomini con e senza IPB sintomatica/LUTS. Questo questionario è attualmente utilizzato in numerosi studi in tutto il mondo per valutare l'impatto di terapie per i LUTS sulla funzione eiaculatoria nell'uomo che invecchia.

Questo numero del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva contiene un articolo dedicato alla validazione linguistica in Italiano dell'MSHQ. La disponibilità della versione italiana validata del questionario rappresenta il raggiungimento di un importante obiettivo che stimolerà la ricerca e l'interesse clinico nell'area della disfunzione eiaculatoria, attualmente scarsamente considerata. Tramite questo nuovo questionario i clinici italiani saranno in grado di valutare le problematiche di DEj nei loro pazienti, ed i ricercatori potranno valutare gli effetti degli approcci terapeutici presenti e futuri sulla funzione eiaculatoria. È auspicabile che una maggior consapevolezza di questa problematica, altamente prevalente nella popolazione, permetta a molte coppie di ottenere una gestione competente del loro problema, e promuova il mantenimento di una soddisfacente attività sessuale anche in età avanzata.

Bibliografia

- ¹ Masters WH, Johnson VE. *Human Sexual Inadequacy*. Boston: Little, Brown 1970.
- ² Blanker MH, Bosch JL, Groeneveld FP. *Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity*. Urology 2001;57:763-8.
- ³ Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Neal DE. *Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial*. BMJ 2002;324:1059-61.
- ⁴ Rosen R, Altwein J, Boyle P. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7)*. Eur Urol 2003;44:637-49.
- ⁵ McVary KT. *Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: an emerging link*. BJU Int 2003;91:770-1.
- ⁶ Andersson KE, Wyllie MG. *Ejaculatory dysfunction: why all alpha-blockers are not equal*. BJU Int 2003;92:876-7.
- ⁷ Narayan P, Lepor H. *Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia*. Urology 2001;57:466-70.
- ⁸ Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, Alexandre L, Allard J. *A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats*. BJU Int 2004;93:605-8.
- ⁹ Rosen R, Riley A, Wagner G, Osterloh I, Kirkpatrick J, Mishra A. *The International Index of Erectile Function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of male erectile dysfunction (MED)*. Urology 1997;49:822-30.
- ¹⁰ Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'Leary M, Seftel AD. *The Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): scale development and psychometric validation*. Urology 2004;64:777-82.

Presentazione della versione italiana del *Male Sexual Health Questionnaire* (MSHQ)

Italian Version of the Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)

V. UGOLINI, E.S. PESCATORI*

Servizio Clinico di Sessuologia, Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna; * Servizio di Andrologia, Hesperia Hospital, Modena

Parole chiave: Peer review, Revisori

Key words: Peer review, Referees

Introduzione

Il *Male Sexual Health Questionnaire* (MSHQ) è un questionario recentemente realizzato da Rosen et al. ¹, destinato alla valutazione della funzione e soddisfazione sessuale in uomini oltre i 50 anni, con problematiche urogenitali. In questo articolo viene brevemente descritto lo strumento MSHQ, rimandando per i dettagli alla pubblicazione originale ¹, ed è presentata la versione italiana dell'MSHQ, risultato del processo di validazione linguistica.

Lo sviluppo dell'MSHQ

Il questionario è stato sviluppato partendo da un pool di 75 domande (*item*), ridotti poi agli attuali 25, dopo un accurato studio di valutazione qualitativa.

La successiva validazione psicometrica, divisa in due studi, ha poi consentito una valutazione ottimale dell'attendibilità, sia in termini di consistenza interna sia di replicabilità, e della validità sia discriminante sia rispetto ad un criterio, tanto in termini di convergenza quanto di divergenza, confrontando le risposte fornite al MSHQ con quelle di scale di riferimento per depressione (*Center for Epidemiologic Studies-Depressed Mood Scale* [CES-D]), funzione sessuale (IIEF), e qualità di vita (Fugl-Meyer). La validazione psicometrica ha in particolare determinato che l'MSHQ definisce tre domini: *funzione erettile* (domande 1-3), *funzione eiaculatoria* (domande 5-11), e *soddisfazione sessuale* (domande 13-18). Le restanti domande indagano: frequenza dell'attività sessuale, tempo trascorso dall'ultimo rapporto, livello e modificazioni del desiderio sessuale, disagio associato alla disfunzione sessuale.

In particolare, le domande 4 e 12 esplorano il grado di disagio soggettivo che alterazioni della funzione erettile ed eiaculatoria possono rispettivamente determinare.

Descrizione dello strumento MSHQ

L'MSHQ è composto da 25 *item* con modalità di risposta chiusa a scelta alternativa multipla, fra le cinque o le sei opzioni proposte, generalmente ordinate o semi-continue. È diviso in 5 sezioni, tutte facilmente riconoscibili e ciascuna preceduta da dettagliate e specifiche istruzioni, che riguardano:

- funzione erettile (*item* 1-4);
- eiaculazione ed il piacere relativo (*item* 5-12);
- rapporto con la/il partner (*item* 13-18);
- attività sessuale dell'ultimo mese (*item* 19-21);
- desiderio di fare sesso con la/il partner fisso (*item* 22-25).

Ciascun *item* ottiene un punteggio da 5 (miglior situazione) a 0 (peggiore situazione).

Caratteristiche peculiari dell'MSHQ comprendono: poter essere somministrato anche a pazienti in terapia con farmaci proerettili, poter essere utilizzato da pazienti di diversa estrazione culturale ed etnica, e il non prevedere che il rapporto eterosessuale possa costituire la principale o l'unica tipologia di attività sessuale.

Validazione linguistica dell'MSHQ in Italiano

La traduzione e l'adattamento culturale del questionario è stata affidata alla *Oxford Outcomes* (Oxford Outcomes Ltd, Cassington – Oxford, www.oxfordoutcomes.com), Agenzia specializzata in traduzione e validazione psicometrica di strumenti di rilevazione sanitaria, che ne ha curato i vari aspetti metodologici per garantire la possibilità di poter comparare i risultati ottenuti in tutti i paesi coinvolti, così come richiesto per gli studi multiculturali. Questa Agenzia si avvale in particolare di una rete internazionale di ricercatori, bilingue e madrelingua per

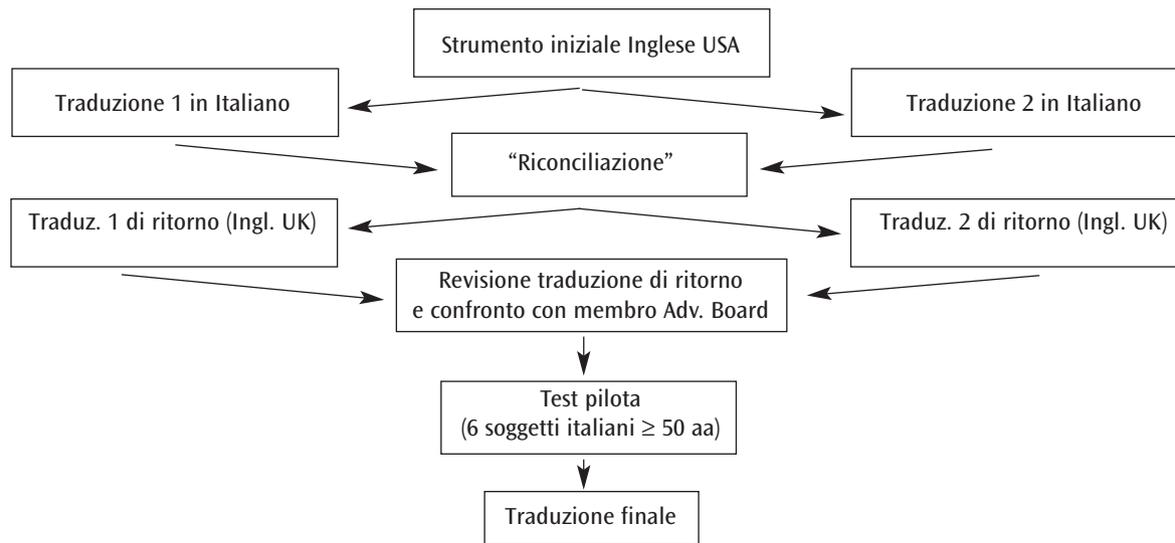


Fig. 1. Schema sintetico del processo di *Forward-Backward Translation*. *Simplified representation of the process of Forward-Backward Translation.*

la lingua oggetto della traduzione. Con questa Agenzia ha anche collaborato per la validazione della versione italiana dell'MSHQ uno degli Autori (E.S.P.), già membro dell'Advisory Board Europeo per lo sviluppo dell'MSHQ, versione originale.

Il metodo utilizzato, detto *Forward-Backward* con test pilota finale, fornisce un approccio sufficientemente sicuro per ottenere una buona equivalenza semantica e concettuale, in accordo con quanto previsto dalla metodologia specifica per la traduzione e l'adattamento dei test ². Il metodo è costituito da svariate fasi, per semplicità semplificate nella Figura 1, dove ogni fase ha il compito di migliorare la qualità della traduzione e di stabilire una equivalenza concettuale tra la versione originaria dello strumento (Inglese USA) e quella target (Italiano), assicurando pertanto la fedeltà della traduzione nella cultura target.

Prospettive future

L'MSHQ ha eccellenti proprietà psicometriche e si presenta particolarmente indicato per impiego sia in campo clinico che in quello della ricerca. I punteggi

forniti da questo nuovo strumento hanno il vantaggio di esitare una valutazione standardizzata (e con un ottimo rapporto qualità/costo) della funzione sessuale, tale da permettere sia una dettagliata analisi della funzione sessuale della popolazione oggetto di studio, sia l'analisi dell'impatto di diverse forme di trattamento sulla sfera sessuale maschile.

Allo stato attuale non sono ancora disponibili i punteggi normativi, preferibilmente di più gruppi di riferimento, sempre utili per il migliore utilizzo di un test. È pertanto auspicabile che studi futuri si focalizzino innanzitutto sulla definizione sia dei valori soglia di normalità, sia dei livelli di gravità di patologia, tali da costituire i riferimenti normativi indispensabili per il confronto tra il singolo individuo e la popolazione di riferimento. È inoltre desiderabile che, rispetto alla popolazione target prevista (uomini con 50 anni o più), l'applicazione dell'MSHQ possa allargarsi a uomini con età compresa almeno tra i 30 ed i 50 anni, poiché problematiche disfunzionali sessuali maschili sono presenti a tutte le età, e vi è un forte bisogno di strumenti di rilevazione validati, in particolare per la funzione eiaculatoria e per la soddisfazione sessuale.

Bibliografia

¹ Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'Leary M, Seftel AD. *Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale deve-*

lopment and psychometric validation. Urology 2004;64:777-82.

² Bruzzi D, Chattat R, Ugolini V. *Argomenti di Testing 2. Traduzione e adattamento dei test.* Bologna: Pitagora Ed. 2004.

Ringraziamenti

La Società Italiana di Andrologia ringrazia la ditta Sanofi-Aventis SpA, proprietaria del Copyright della versione Italiana del Questionario MSHQ, per aver liberato il questionario stesso, permettendone la pubblicazione integrale.

Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)

Le domande seguenti riguardano vari aspetti della sua capacità di fare sesso. Con queste domande siamo interessati ad ottenere informazioni su tutta l'attività sessuale che ha fatto: con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, con altre/i partner o masturbandosi. Per attività sessuale si intende qualsiasi tipo di pratica sessuale, inclusi il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra attività sessuale che possa portare all'eiaculazione.

Potrebbe risultarle difficile rispondere ad alcune di queste domande. Ci auguriamo che riesca a rispondere al maggior numero possibile di domande nel modo più sincero possibile. Si ricordi che tutte le sue risposte saranno considerate strettamente riservate.

Innanzitutto vorremmo farle alcune domande sulle sue erezioni.

Nell'ultimo mese ha preso dei farmaci per i suoi problemi di erezione?

- No
- Sì

1) Nell'ultimo mese, senza fare uso di questo tipo di farmaci, quanto spesso è riuscito ad avere un'erezione quando lo voleva? (Faccia una crocetta su una sola casella)

- Sempre
- La maggior parte delle volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

2) Nell'ultimo mese, se è riuscito ad avere un'erezione senza fare uso di questo tipo di farmaci, quanto spesso è riuscito a mantenerla per il tempo desiderato?

- Sempre
- La maggior parte delle volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

3) Nell'ultimo mese, se è riuscito ad avere un'erezione senza fare uso di questo tipo di farmaci, secondo lei quanto duro era il suo pene durante le erezioni?

- Completamente duro
- Quasi completamente duro
- Piuttosto duro, anche se si poteva piegare leggermente
- Un po' duro, ma si poteva piegare facilmente
- Per niente duro
- Ho usato dei farmaci per l'erezione in ogni incontro sessuale

4) Nell'ultimo mese, se ha avuto difficoltà a raggiungere o mantenere l'erezione senza far uso di questo tipo di farmaci, le ha dato fastidio questo problema?

- Per niente fastidio/Non ho avuto problemi di erezione
- Un po' fastidio
- Parecchio fastidio
- Molto fastidio
- Estremo fastidio

Le prossime domande riguardano le sue esperienze di eiaculazione e il piacere che ne ha tratto. L'eiaculazione è la fuoriuscita di liquido seminale o sperma durante l'orgasmo. Con queste domande siamo interessati ad ottenere informazioni su tutte le eiaculazioni che ha avuto quando ha fatto attività sessuale. Si potrebbe trattare di eiaculazioni che ha avuto con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, così come con altre/i partner o masturbandosi.

- 5) Nell'ultimo mese, quanto spesso è riuscito ad eiaculare quando ha fatto attività sessuale?
- Sempre
 - La maggior parte delle volte
 - Circa la metà delle volte
 - Meno della metà delle volte
 - Mai
- 6) Nell'ultimo mese, durante l'attività sessuale, quanto spesso ha avuto la sensazione di impiegare troppo tempo ad eiaculare?
- Mai
 - Meno della metà delle volte
 - Circa la metà delle volte
 - La maggior parte delle volte
 - Sempre
 - Non sono riuscito ad eiaculare
- 7) Nell'ultimo mese, durante l'attività sessuale, quanto spesso ha avuto la sensazione di star eiaculando, ma senza che uscisse del liquido?
- Mai
 - Meno della metà delle volte
 - Circa la metà delle volte
 - La maggior parte delle volte
 - Sempre
 - Non sono riuscito ad eiaculare
- 8) Nell'ultimo mese, come valterebbe l'intensità o la forza della sua eiaculazione?
- Forte come al solito
 - Un po' meno forte del solito
 - Abbastanza meno forte del solito
 - Molto meno forte del solito
 - Estremamente meno forte del solito
 - Non sono riuscito ad eiaculare
- 9) Nell'ultimo mese, come valterebbe la quantità o il volume di sperma al momento dell'eiaculazione?
- Come al solito
 - Un po' meno del solito
 - Abbastanza meno del solito
 - Molto meno del solito
 - Estremamente meno del solito
 - Non sono riuscito ad eiaculare

10) Rispetto a un mese fa, direbbe che il piacere fisico provato durante l'eiaculazione è ...?

- Molto aumentato
- Moderatamente aumentato
- Né aumentato né diminuito
- Moderatamente diminuito
- Molto diminuito
- Non sono riuscito ad eiaculare

11) Nell'ultimo mese, ha provato dolore fisico o fastidio durante l'eiaculazione?

- Nessun dolore
- Un leggero dolore o fastidio
- Un moderato dolore o fastidio
- Un forte dolore o fastidio
- Un fortissimo dolore o fastidio
- Non sono riuscito ad eiaculare

12) Nell'ultimo mese, se ha avuto difficoltà di eiaculazione o non è riuscito ad eiaculare, questo le ha dato fastidio?

- Per niente fastidio/Non ho avuto alcun problema di eiaculazione
- Un po' fastidio
- Abbastanza fastidio
- Molto fastidio
- Estremo fastidio

Le prossime domande riguardano il rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso nell'ultimo mese. Alcune di queste domande riguardano solamente il rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso a livello sessuale, mentre altre si riferiscono al rapporto in generale e non solamente a livello sessuale

- 13) In generale, quanto è soddisfatto del rapporto a livello sessuale che ha con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?
- Estremamente soddisfatto
 - Abbastanza soddisfatto
 - Né soddisfatto né insoddisfatto
 - Abbastanza insoddisfatto
 - Estremamente insoddisfatto
- 14) In generale, quanto è soddisfatto della qualità della vita sessuale che ha con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?
- Estremamente soddisfatto
 - Abbastanza soddisfatto
 - Né soddisfatto né insoddisfatto
 - Abbastanza insoddisfatto
 - Estremamente insoddisfatto
- 15) In generale, quanto è soddisfatto del numero di volte che fa sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?
- Estremamente soddisfatto
 - Abbastanza soddisfatto
 - Né soddisfatto né insoddisfatto
 - Abbastanza insoddisfatto
 - Estremamente insoddisfatto
- 16) In generale, quanto è soddisfatto del modo in cui lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso vi scambiate delle tenerezze mentre fate sesso?
- Estremamente soddisfatto
 - Abbastanza soddisfatto
 - Né soddisfatto né insoddisfatto
 - Abbastanza insoddisfatto
 - Estremamente insoddisfatto
- 17) In generale, quanto è soddisfatto del modo in cui lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso comunicate riguardo al sesso?
- Estremamente soddisfatto
 - Abbastanza soddisfatto
 - Né soddisfatto né insoddisfatto
 - Abbastanza insoddisfatto
 - Estremamente insoddisfatto
- 18) In generale, senza tener conto del rapporto a livello sessuale, quanto è soddisfatto di tutti gli altri aspetti del rapporto tra lei e sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?
- Estremamente soddisfatto
 - Abbastanza soddisfatto
 - Né soddisfatto né insoddisfatto
 - Abbastanza insoddisfatto
 - Estremamente insoddisfatto

La prossima serie di domande riguarda l'attività sessuale che ha fatto nell'ultimo mese. Con queste domande siamo interessati ad ottenere informazioni su tutta l'attività sessuale che ha fatto: con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso, con altre/i partner o masturbandosi. Per attività sessuale si intende qualsiasi tipo di pratica sessuale, inclusi il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra attività sessuale che possa portare all'eiaculazione.

- 19) Nell'ultimo mese, quanto spesso ha fatto attività sessuale, compresi il masturbarsi, il rapporto completo, il sesso orale o qualsiasi altra pratica sessuale?
- Tutti i giorni o quasi tutti i giorni
 - Più di 6 volte al mese
 - 4-6 volte al mese
 - 1-3 volte al mese
 - 0 volte

Se ha risposto "0 volte" alla domanda 19, risponda alle seguenti domande:

A. Quando è stata l'ultima volta che ha fatto sesso? (Faccia una crocetta su una sola casella)

- 1-3 mesi fa
- 4-6 mesi fa
- 7-12 mesi fa
- Da più di 1 anno fino a 2 anni fa
- Più di 2 anni fa

B. Quali sono i motivi per cui non ha fatto sesso?

- Non ho potuto fare sesso perché non riesco ad avere un'erezione
- Non ho potuto fare sesso perché non riesco ad eiaculare
- Non avevo un/una partner

Altro (specificare): _____

- 20) Rispetto a un mese fa, il numero di volte in cui ha fatto attività sessuale è aumentato o diminuito?
- Molto aumentato
 - Abbastanza aumentato
 - Né aumentato né diminuito
 - Abbastanza diminuito
 - Molto diminuito
- 21) Nell'ultimo mese, le hanno dato fastidio questi cambiamenti riguardo al numero di volte in cui ha fatto attività sessuale?
- Per niente fastidio
 - Un po' fastidio
 - Abbastanza fastidio
 - Molto fastidio
 - Estremo fastidio

Le seguenti domande riguardano il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso. Alcuni definiscono questa sensazione come “sentirsi eccitato”. Con queste domande siamo interessati ad ottenere informazioni sui desideri sessuali che ha provato nei confronti di sua moglie o della sua compagna fissa/del suo compagno fisso e non a sapere se ha fatto effettivamente sesso.

È sposato o ha una “compagna fissa”/un “compagno fisso”?

- No
- Sì

Se non è sposato o non ha una “compagna fissa”/un “compagno fisso”, la preghiamo di rispondere comunque a tutte le domande.

22) Nell’ultimo mese, quanto spesso ha sentito il desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?

- Sempre
- Molte volte
- Qualche volta
- Raramente
- Mai

23) Nell’ultimo mese, come descriverebbe il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso?

- Molto forte
- Forte
- Moderato
- Debole
- Molto debole o assente

24) Nell’ultimo mese, le ha dato fastidio il suo livello di desiderio sessuale?

- Per niente
- Un po’
- Abbastanza
- Molto
- Moltissimo

25) Rispetto a un mese fa, il suo desiderio di fare sesso con sua moglie o compagna fissa/compagno fisso è aumentato o diminuito

- Molto aumentato
- Moderatamente aumentato
- Né aumentato né diminuito
- Moderatamente diminuito
- Molto diminuito

Grazie per aver compilato questo questionario.

La banca del seme a finalità conservativa: un'opportunità per il paziente a rischio di infertilità e per l'Andrologia

Sperm Storage Banks: Potentials for Patients at Risk for Infertility and for Andrology

F. PIROZZI FARINA, M.L. FOIS, A. CURRELI, A. PISCHEDDA, M. MADONIA, G. MORGIA

U.O. di Urologia Andrologica della Clinica Urologica, Policlinico Universitario, Università di Sassari

Parole chiave: Sterilità maschile prevenzione, Crioconservazione cautelativa dello sperma, Crioconservazione e MESA, ICSI e spermatozoi crioconservati

Key words: *Male sterility prophylaxis, Precautionary sperm cryopreservation, Sperm cryopreservation and MESA, Sperm cryopreservation and ICSI*

Riassunto

La crioconservazione dello sperma è il più sicuro metodo di prevenzione della fertilità maschile, nei casi di patologie in grado di determinare infertilità o quando il paziente è esposto a fattori iatrogeni di rischio, medici o chirurgici. In questi casi, la crioconservazione si pone sulla linea di confine tra prevenzione e strategia terapeutica e necessita della disponibilità, sul territorio, di banche conservative del seme in grado di conservare lo sperma dei pazienti per un tempo indefinito. Sul territorio nazionale, queste strutture non hanno ancora una diffusione in grado di soddisfare la domanda dell'utenza. Tale utenza è rappresentata non solo da pazienti oggi meglio informati, ma anche da una classe medica che è divenuta più attenta sia alla salute dei pazienti, sia alla tutela dei propri rischi medico-legali. Oltre a ciò, la legge 40/2004 "Norme in materia di riproduzione medicalmente assistita", con le sue restrizioni, rappresenta un motivo di ulteriore impegno alla salvaguardia della fertilità del maschio. In questo contesto, l'andrologo deve riproporsi come lo specialista di riferimento dell'infertilità di coppia da fattore maschile, anche organizzando, promuovendo e gestendo nuove banche del seme a finalità strettamente conservativa che, in questo momento, rappresentano una sentita esigenza per i pazienti che presentano fattori di rischio d'infertilità e per i loro medici.

Summary

Sperm cryopreservation is the safest way of protecting male fertility when dealing with infertility inducing pathologies, or when a patient is exposed to medical or surgical iatrogenic risk factors.

In such cases, cryopreservation lies somewhere between prophylaxis and therapeutic strategy, and it requires the existence of sperm storage banks where patients' sperm may be indefinitely preserved.

Over our national territory, these structures are still not widespread enough to meet the actual demand from both patients, nowadays better informed, and physicians who have become more attentive either to the health of their patients and to medical and legal consequences of their profession. Furthermore, law no. 40/2004 "Rules regarding medically assisted conceptions" provides, with its restrictions, further grounds for commitment to the safeguarding of male fertility.

With regard to the above, andrologists should assert their role as main specialists on male infertility in a couple, also by organizing, promoting and running new sperm banks with storage purposes only, the need for which is currently strongly felt by patients with infertility risk factors and by their physicians.

Introduzione

Negli ultimi vent'anni, l'affermarsi delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), hanno progressivamente relegato l'andrologo a ricoprire un ruolo clinico minimale nella gestione delle problematiche dell'infertilità di coppia. Attualmente, anche quando il problema riproduttivo della coppia è palesemente addebitabile ad un fattore maschile, l'approccio clinico è pressoché esclusivamente gestito dal ginecologo che sempre più spesso si limita a proporre il recupero, chirurgico e/o laboratoristico, di materiale seminale, allo

scopo di realizzare una PMA. Ciò avviene anche nei casi in cui l'etica suggerirebbe di percorrere, per lo meno, entrambe le vie: quella di tentare di realizzare le aspettative riproduttive della coppia e quella di migliorare la fertilità del maschio, il quale rimane, pur sempre, un paziente infertile oltre che un partner infertile.

È in questa realtà che si è venuta ad inserire la legge 40/2004 "Norme in materia di riproduzione medicalmente assistita". Tra i tanti aspetti che caratterizzano questa normativa, per molti versi unica nel panorama internazionale, vogliamo qui sottolineare quello che vieta l'utilizzo del seme di un donatore (art. 4 comma

3). Nel suo complesso, questa legge rappresenta un motivo di ulteriore impegno a salvaguardare il potenziale riproduttivo del maschio. Ciò deve stimolare l'andrologo a riproporsi, con nuove iniziative e ritrovata convinzione, come lo specialista di riferimento nell'attuazione delle strategie di prevenzione, profilassi e trattamento dell'infertilità di coppia da fattore maschile.

È su questi presupposti che si basa il nostro invito a dotare di una banca del seme a finalità conservativa, le strutture andrologiche territoriali.

Etica della banca del seme a finalità conservativa

Il presupposto per trattare di crioconservazione, poggia sul consolidato riscontro che non c'è una differenza significativa tra i risultati della ICSI attuata con spermatozoi congelati/decongelati e la ICSI realizzata con spermatozoi freschi¹⁻³.

Sulla base di quest'evidenza, e facendo nostre le raccomandazioni molto opportunamente sancite dalle Linee Guida Nazionali per la crioconservazione del seme, la crioconservazione può essere proposta e realizzata per perseguire due differenti finalità: 1) realizzare una PMA; 2) attuare un congelamento seminale a scopo strettamente conservativo⁴. Nel primo caso, la metodica è regolamentata dalla legge 40; nel secondo, essendo la crioconservazione finalizzata a garantire una PMA solo in caso di eventuale e futura necessità, è più semplicemente definita da un contratto tra le parti: l'utente ed il Centro che attua la crioconservazione⁴.

Il ricorso al congelamento seminale a scopo strettamente conservativo, si colloca tra l'etico e il giuridico ed in bilico tra le procedure terapeutiche e quelle di prevenzione. Infatti, quando il programma terapeutico contempla un rischio per la fertilità, questo dev'essere comunicato al paziente, al quale dovrebbe essere altresì consigliata la crioconservazione dello sperma. Oltre a ciò, il Sanitario o la sua Struttura Sanitaria di appartenenza, dovrebbero fornire al paziente un'adeguata assistenza per attuare la crioconservazione seminale, fornendogli indicazioni sulle sedi autorizzate (pubbliche e private) del territorio.

Nella realtà, a volte accade che il rischio di infertilità, quando presente, venga illustrato al paziente e, tuttavia, disenfatizzato, descrivendolo come un "possibile" ma quasi ineluttabile prezzo da pagare per la guarigione della patologia primaria. Questa

eventualità, che si verifica più frequente in alcune realtà territoriali rispetto ad altre, è addebitabile a due fattori: 1) l'esiguo numero e la non uniforme distribuzione sul territorio nazionale delle banche del seme a finalità conservativa, pubbliche o convenzionate; 2) la scarsa sensibilizzazione, dei sanitari e delle amministrazioni delle strutture in cui questi operano, alle problematiche riproduttive di questa tipologia di utenza e, conseguentemente, la scarsa propensione ad attivare procedure di convenzione o di collaborazione stabile con le banche del seme a finalità conservativa.

Indicazioni al ricorso della banca del seme a finalità conservativa

La procedura di crioconservazione dello sperma, dovrebbe essere obbligatoriamente illustrata e proposta ai pazienti affetti da patologie, o candidati ad essere esposti a terapie, in entrambi i casi potenzialmente lesive della loro integrità riproduttiva.

La crioconservazione è proponibile, ad esempio, *prima* di somministrare terapie mediche per patologie maligne. Infatti, gli agenti alchilanti e gli altri chemioterapici, così come le radiazioni ionizzanti impiegate in radioterapia, causano, nella maggior parte dei casi, azoospermia o dispermia grave.

Un altro esempio dell'utilità dell'autodonazione seminale, è rappresentato dal trattamento dei tumori del testicolo che prevede, oltre all'orchietomia, cicli di chemio- o radioterapia ad elevato impatto negativo sulla spermatogenesi residua.

Inoltre, esiste un vasto elenco di interventi chirurgici addomino-pelvici, urologici e neurochirurgici che, comportando un elevato rischio di alterazioni dell'emissione seminale, dell'ejaculazione e/o dell'erezione, possono indirettamente compromettere la fertilità del paziente.

Anche alcune patologie banali (es.: parotite nell'adulto; flogosi genitale) e molte patologie evolutive (es.: diabete; patologie neurologiche evolutive; IRC; m. di Cushing; malattie autoimmuni), possono causare un danno sulla spermatogenesi, alterare le fasi dell'emissione e/o dell'ejaculazione o compromettere la libido e/o l'erezione. Nei giovani pazienti affetti da tali patologie, e limitatamente ai casi a maggior rischio, potrebbe essere considerata la precauzione di consigliare una crioconservazione dello sperma all'esordio della malattia.

Ancora, è bene ricordare che alcune classi di farmaci (es.: alcuni antibiotici; sulfamidici; steroidi; im-

munosoppressivi) possono alterare la fertilità, sebbene in modo più spesso reversibile.

La conservazione dello sperma, risulta utile anche nei casi in cui il maschio presenti difficoltà alla raccolta del campione nel momento in cui si dovrebbe procedere alla PMA. In questi casi, l'utilizzo di un suo campione prodotto e crioconservato prima della procedura di PMA, può ovviare alla difficoltà di ottenere un eiaculato fresco.

Anche al paziente candidato alla vasectomia deve essere consigliata la crioconservazione seminale. In particolare, in questi pazienti il consenso informato deve specificare come l'intervento vada inteso come irreversibile, anche nei casi in cui fosse teoricamente possibile ricorrere alla vaso-vasostomia microchirurgica (vasectomia volontaria a scopo anticoncezionale). Inoltre, i pazienti vasectomizzati devono essere informati sul fatto che l'ostruzione della via seminale può causare la produzione di anticorpi antispermatozoo, condizione che potrebbe vanificare il risultato di una vaso-vasostomia tecnicamente andata a buon fine, così come potrebbe compromettere l'indicazione ad una PMA con materiale prelevato con MESA.

Infine, la crioconservazione seminale trova indicazione nei casi in cui un'eventuale terapia medica per infertilità, sia in grado di determinare il miglioramento solo transitorio di una dispermia.

Utilità della banca del seme a finalità conservativa nelle tecniche di PMA eseguite in tempi differiti

Una delle più grandi opportunità offerte dalla crioconservazione seminale, è data dalla possibilità di associare, all'intervento di esplorativa testicolare, un prelievo intraoperatorio di materiale epididimario e/o testicolare (MESA – TESE) per realizzare una PMA in tempi differiti. A titolo esemplificativo riportiamo, tra tutti, solo alcuni dati di sintesi relativi ad una nostra esperienza di ICSI realizzata con spermatozoi prelevati con MESA ed utilizzati freschi vs. ICSI realizzata con spermatozoi prelevati con MESA e congelati/decongelati (Tab. I) ⁵. Inoltre, grazie alla crioconservazione, nel paziente con azoospermia ostruttiva si potrà procedere ad un intervento di ripristino microchirurgico del transito nemaspermico e, contestualmente, si potrà attuare il microprelievo intraoperatorio di materiale seminale. Se questo contenesse spermatozoi vitali, si potrà attuare una loro crioconservazione cautelativa

Tab. I. Confronto dei risultati di ICSI realizzate con spermatozoi prelevati con MESA ed utilizzati freschi vs. spermatozoi congelati/decongelati ⁵. *Comparison of ICSI results obtained with MESA extracted fresh spermatozoa vs. frozen/thawed spermatozoa.*

	Spermatozoi freschi	Spermatozoi congelati/decongelati
N. embrioni trasferiti	14	28
N. embrioni crioconservati	3	5
N. gravidanze (+ HCG)	2 (14%)	5 (18%)
N. feti con AC*	2 (14%)	3 (11%)
% impianti	14,2%	17,8%
% gravidanze in evoluzione	14,2%	10,7%

* AC = Attività Cardiaca.

La banca del seme a finalità conservativa nel soggetto fertile

Esistono attività e condizioni ambientali capaci di rappresentare un fattore di rischio di infertilità o di danno alla funzione sessuale. In questi casi, il soggetto dovrebbe essere informato sulla sua esposizione al rischio e spinto ad adottare le protezioni e/o le regole di prevenzione più adeguate. Tra queste, in casi ben selezionati, è prevista anche la crioconservazione cautelativa.

Certo è che, a proposito delle numerose abitudini e circostanze che possono rappresentare un potenziale fattore di rischio per la fertilità, ci sembrerebbe corretta un'opera di informazione e prevenzione che parta dalle Istituzioni che, fino ad oggi, si sono dimostrate latitanti sull'argomento.

La richiesta di utilizzo del seme crioconservato

Nel momento in cui il paziente deciderà di attuare la PMA, egli sceglierà liberamente il Centro presso il quale effettuarla. Il Centro che gestisce la banca del seme provvederà, nei tempi e con le modalità concordate con il Centro ricevente, alla riconsegna del campione seminale in idoneo contenitore criogenico trasportabile sigillato (Fig. 1). Il paziente firmerà un consenso informato dove saranno espresse le precauzioni da seguire fino al momento della consegna del campione al Centro ricevente ed i rischi derivanti da manomissioni o cattive modalità di trasporto. Firmerà inoltre una liberatoria in cui saranno espresse data ed ora di consegna. Il sanitario del Centro rice-



Fig. 1. Contenitori criogenici da 2,5 l di azoto liquido, trasportabili e sigillabili. *2.5 l liquid nitrogen cryogenic containers, transportable and sealable.*

vente, a sua volta, comunicherà, via fax, la data e l'ora di ricevimento e le condizioni del sigillo del contenitore. Il paziente verserà una cauzione per la consegna del contenitore.

La banca conservativa del seme in ambito uro-andrologico

In Italia, la maggior parte delle banche del seme sono collocate nell'ambito di Centri di Fisiopatologia della Riproduzione e sono finalizzate all'attuazione della PMA. Le banche del seme dedicate alla sola crioconservazione, sono poche e mal distribuite sul territorio nazionale, ed ancor meno sono quelle che operano in ambito pubblico o in regime di convenzione.

Peraltro, la gestione di una banca conservativa del seme richiede un oneroso impegno in uomini e risorse. Tale onere è sostenibile solo quando la struttura opera in regime non convenzionato e nell'ambito di un favorevole rapporto tra domanda e offerta o, in alternativa, quando, operando in regime di convenzione, la metodica di crioconservazione è riconosciuta come un atto terapeutico integrativo. Per questi motivi, la maggioranza dei Centri che offrono questo tipo di servizio, si ritrovano nelle aree demografiche a più elevata densità di popolazione e/o a maggior reddito.

Sulla base di questi presupposti, uno degli obiettivi che è necessario perseguire per porre le basi del suc-

cesso di una banca conservativa del seme, è quello di creare il "mercato" dal quale emergerà la domanda. A questo scopo, è necessario operare una capillare e corretta informazione sui medici specialisti (Chirurghi generali e vascolari, Urologi, Oncologi, Radioterapisti, Ematologi, Immunologi) e sui Direttori Sanitari delle strutture ospedaliere operanti nel Territorio. La finalità è quella di sensibilizzarli all'obbligo etico-giuridico di illustrare, in maniera oggettiva, il rischio d'infertilità ai pazienti affetti da patologie o candidati a terapie per le quali tale rischio è documentato. L'informazione successiva, consiste nell'illustrare come e perché la banca del seme sia la più semplice, efficace ed etica soluzione ad eventuali problemi riproduttivi che possono insorgere a seguito di specifici trattamenti terapeutici. È altresì utile sottolineare come il ricorso alla crioconservazione, rappresenti l'unico mezzo in grado di cautelare, in concreto, i Sanitari e la Struttura di appartenenza dai rischi medico-legale derivanti da un'infertilità iatrogena.

Infine, la banca conservativa del seme deve essere presentata ed illustrata, nei suoi scopi preventivi ed etico-sociali, anche in sede politica regionale (Assessorato alla Sanità) e locale (ASL). È molto utile che la dirigenza politica che gestisce la Sanità del Territorio, intuisca i vantaggi derivanti dal progetto, tanto da assumerne la paternità politica.

Conclusioni

È indubbio che la proposta di attivare e rendere operative banche del seme estrapolate dal contesto dei Centri di Fisiopatologia della Riproduzione ed organizzate nell'ambito di competenti Centri di Andrologia, porta ad una rivalutazione e ad enormi vantaggi per l'andrologo:

- riacquisizione, in maniera concreta e qualificata, del suo ruolo di specialista competente delle tematiche dell'infertilità di coppia da causa maschile. L'andrologo si ripropone così non solo come consulente clinico, ma anche come coordinatore di una struttura adeguata a svolgere un'affidabile ed avanzata diagnostica seminale ed un ruolo operativo sulla gestione del fattore maschile di infertilità;
- autonomizzazione dalle banche del seme dei Centri di Ginecologia e di Fisiopatologia della Riproduzione, acquisendo la gestione dei pazienti uro-andrologici che necessitano di crioconservazione (patologie; cause iatrogene mediche e/o chirurgiche; MESA/TESE);

- possibilità, per l'andrologo, di divenire il referente per tutte le specialità mediche nel cui ambito sono assistiti pazienti a rischio d'infertilità per altre patologie o per cause iatrogene;
- possibilità, per l'andrologo, di divenire il referente per tutte e le Aziende nel cui ambito si svolgano attività che presentano un rischio specifico di infertilità e per gli Enti e le Organizzazioni che si occupano di prevenzione;
- possibilità di fornire al paziente, grazie ai trasportatori criogenici, la libertà di poter scegliere la sede di esecuzione della PMA a lui più comoda o più gradita;
- coinvolgimento contrattuale diretto tra la componente politico/amministrativa e l'utenza della banca conservativa del seme. Ciò "obbliga" tutte le componenti coinvolte al rispetto delle clausole di contratto (es.: una banca del seme non si può alienare, né gestirla in assenza di personale adeguato o non garantirne le forniture standard).

Bibliografia

- ¹ Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. *Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia*. Hum Reprod 1995;10:1457-60.
- ² Tournaye H. *Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: which method is to be preferred?* Hum Reprod 1999;14(Suppl 1):71-81.
- ³ Shibahara H, Hamada Y, Hasegawa A, Toji H, Shigeta M, Yoshimoto T, et al. *Correlation between the motility of frozen-thawed epididymal spermatozoa and the outcome of intracytoplasmic sperm injection*. Int J Androl 1999;22:324-8.
- ⁴ *Linee Guida Nazionali per la crioconservazione del seme*. Roma, 05.02.2005. Approvate ma non ancora pubblicate. Diffuse a cura del Dipartimento di Fisiopatologia Medica del Policlinico "Umberto I" di Roma.
- ⁵ Pirozzi Farina F, Curreli A, Deriu M, Poddighe S, Brotza D, Sanna G, et al. *Our results using fresh epididymal sperm vs. frozen/thawed sperm for IVF-ICSI*. 26th Congress of the Società Internazionale d'Urologie, Stockholm. Br J Urol 2002;90;(Suppl 2):283.

Domanda 1: La legge 40/2004 "Norme in materia di riproduzione medicalmente assistita" prevede:

- a. Il divieto all'uso di sperma di donatore per l'attuazione della PMA
- b. La discrezionalità nell'utilizzo di sperma di donatore per l'attuazione della PMA
- c. L'utilizzo di sperma di donatore per l'attuazione della PMA solo in casi selezionati, ben documentati ed approvati dal magistrato

Domanda 2: Come è regolamentata la crioconservazione seminale a finalità conservativa?

- a. Dalla legge 40/2004
- b. È definita da un contratto tra l'utente ed il Centro che attua la crioconservazione
- c. Non soggiace ad alcuna regolamentazione

Domanda 3: In quale di queste condizioni cliniche è proponibile al paziente la crioconservazione seminale a finalità conservativa?

- a. All'esordio di una parotite nell'adulto
- b. Nel candidato a trapianto d'organo
- c. In entrambi i casi

Domanda 4: Cosa differenzia la crioconservazione del seme a finalità conservativa da quella finalizzata alla PMA?

- a. La crioconservazione conservativa è terapeutica e quella finalizzata alla PMA è preventiva
- b. La crioconservazione conservativa è preventiva e quella finalizzata alla PMA è profilattica
- c. La crioconservazione conservativa è preventiva e quella finalizzata alla PMA è terapeutica

Domanda 5: Quale contesto sanitario-assistenziale può essere dotato di una banca del seme a finalità conservativa?

- a. Solo i Centri che sono in grado di attuare la PMA
- b. Sia i Centri abilitati alla PMA sia i Centri di Andrologia dotati di idonee competenze
- c. Qualsiasi Centro o reparto, medico o chirurgico, nel cui ambito siano trattati pazienti ad elevato rischio di infertilità

Commento di Claudia Livi, Segretario Nazionale CECOS - Centro PMA Demetra, Firenze

I punti discutibili dell'articolo sono due: la presentazione delle banche del seme svincolate da strutture che si occupano di infertilità (per giustificare una loro maggior diffusione sul territorio) e l'affermazione secondo la quale è necessario creare la "domanda" per aumentare l'offerta.

La prima osservazione è che in questo modo vengono a mancare alcuni elementi essenziali, quali un biologo che abbia competenze in seminologia e in tecniche di crioconservazione relative ai diversi campioni, la necessità di avere un rifornimento costante e adeguato di azoto liquido, e, non ultimo, la mancata menzione della necessità di avere contenitori separati per patologie infettive (cioè HbSag+, HCV+, HIV+, negativi, e di stoccaggio per quelli in attesa di risposta). È evidente inoltre che le banche del seme non potrebbero in ogni caso essere separate da strutture chirurgiche, anche di I livello, in cui vengono effettuate le biopsie testicolari. Quindi, più che auspicare una estrema diffusione sul territorio di queste

Replica al Commento Editoriale

Seguendo le indicazioni e le motivazioni del gruppo multidisciplinare di esperti che hanno recentemente redatto le "Linee Guida Nazionali per la crioconservazione del seme", gli Autori auspicano l'istituzione di banche del seme a finalità conservativa anche nei Centri di Andrologia⁴. Questa tipologia di banca del seme è dedicata al maschio infertile o ad elevato rischio di infertilità ed è una struttura a finalità preventive, per nulla assimilabile alle banche del seme finalizzate alla PMA⁴. Condividendo questa differenziazione, gli Autori ritengono che i Centri di Andrologia, che sono le strutture d'elezione per la prevenzione, la diagnosi e la terapia dell'infertilità maschile, siano strutture adeguate a gestire le banche del seme a finalità conservativa.

Nell'articolo gli Autori usano i termini di Domanda/Offerta. L'espressione non è intesa certamente con significato economico, ma traduce il concetto di bisogno di salute (domanda) e quello di offerta di soluzioni a questo bisogno. Nei fatti, il lettore, nel paragrafo "*La banca conservativa del seme in ambito uro-andrologico*" leggerà: ... *sulla base di questi presupposti, uno degli obiettivi che è necessario perseguire per porre le basi del successo di una banca con-*

strutture, che non assicurerebbe alla fine la qualità e la adeguatezza della prestazione agli standard internazionali, dovrebbe essere auspicata una maggior sensibilizzazione degli oncologi, dei medici di famiglia e degli urologi (va da sé che gli andrologi ce l'abbiano da soli) al problema della conservazione della fertilità.

Giova ricordare che la possibilità di crioconservazione del liquido seminale è un requisito obbligatorio per legge (prima in Regione Toscana, adesso anche nei requisiti tecnici stilati dal comitato Interregionale che si è occupato della stesura di quelli nazionali) per i centri anche di I livello che si occupano di infertilità.

Le banche del seme non costituiscono affatto una fonte di reddito, per le alte spese che comportano, ma fanno parte integrante del bagaglio (etico, culturale, scientifico e professionale) che ogni centro di riproduzione deve avere e le notevoli spese che comportano vengono distribuite in tutto il lavoro. Inoltre, il costo della crioconservazione del seme in pazienti che si dovevano sottoporre a trattamenti potenzialmente lesivi per la loro fertilità è sempre stato "politico", e cioè a semplice titolo di rimborso spese.

servativa del seme, è quello di "creare il mercato" dal quale emergerà la domanda. Ciò significa che, in ambito di prevenzione, la "domanda" è ancora e tipicamente potenziale, dal momento che i pazienti che potrebbero fruire dei vantaggi di una banca conservativa del seme, spesso non conoscono compiutamente il loro problema e, quindi, non vanno certo spontaneamente alla ricerca di una "offerta" di servizi e soluzioni adeguate ai loro bisogni. Ecco perché gli Autori ritengono che gli Andrologi abbiano una preparazione ed una formazione adeguate a perseguire questa politica sanitaria di carattere informativo e preventivo.

Ancora, gli Autori non auspicano una estrema diffusione delle banche del seme. Si limitano ad augurarsi che i Centri di Andrologia colgano l'occasione di dotarsi di *banche conservative del seme*, adeguando questo servizio alle reali esigenze dei pazienti anche sotto il profilo della distribuzione sul territorio nazionale. Infatti, attualmente in Italia la maggior parte delle banche del seme sono collocate nell'ambito di Centri di Fisiopatologia della Riproduzione e sono finalizzate all'attuazione della PMA. Le banche del seme dedicate alla sola crioconservazione, ci risultano poche e mal distribuite sul territorio nazionale. In particolare quelle che operano nella Sanità Pubblica o in regime di convenzione.

Nel paragrafo “*La banca conservativa del seme in ambito uro-andrologico*”, conveniamo come sia ... *necessario operare una capillare e corretta informazione sui medici specialisti (Chirurghi generali e vascolari, Urologi, Oncologi, Radioterapisti, Ematologi, Immunologi) e sui Direttori Sanitari delle strutture ospedaliere operanti nel Territorio. La finalità è quella di sensibilizzarli all’obbligo etico-giuridico di illustrare, in maniera oggettiva, il rischio d’infertilità ai pazienti affetti da patologie o candidati a terapie per le quali tale rischio è documentato.*

Ma non ci limitiamo a ciò. Infatti auspichiamo come ... *la banca conservativa del seme debba essere presentata ed illustrata, nei suoi scopi preventivi ed etico-sociali, anche in sede politica regionale (Assessorato alla Sanità) e locale (ASL). È molto utile che la dirigenza politica che gestisce la Sanità del Territorio, intuisca i vantaggi derivanti dal progetto, tanto da assumerne la paternità politica.*

Come molte entità sanitarie ultraspecialistiche, è evidente che anche una banca del seme sia una realtà complessa nell’organizzazione del personale specializzato, delle competenze, dei risvolti medico-legati, dei materiali e metodi. Questo nostro articolo, tuttavia, vuole stressare concetti di politica sanitaria e societaria. Sarebbe come se, per affermare che il territorio necessita di un maggior numero di sale operatorie per far fronte all’aumento della domanda di prestazioni chirurgiche, l’articolaista dovesse descrivere tutto ciò che è necessario per organizzare e gestire una struttura chirurgica.

Inoltre, i requisiti minimi formulati dal CECOS Italia sulla base delle Normative Nazionali ed Internazionali che definiscono Centri di Livello 1 (disponibili all’indirizzo www.cecoss.it/html/normativa/reg-centri.php) si riferiscono ai Centri di Procreazione

Medicalmente Assistita, e non prevedono, credo ancor oggi, una struttura chirurgica e, comunque, non fanno mai riferimento alle banche del seme a finalità conservativa che auspichiamo vengano istituite presso Centri di Andrologia. Detto questo, i Centri di Andrologia, ed in particolare quelli che fanno riferimento alla SIA, si collocano in realtà cliniche tipicamente chirurgiche. Sono perciò implicitamente abilitati ad attuare l’intervento di esplorativa testicolare finalizzata al prelievo di gameti. Alcuni di questi Centri, inoltre, attuano, ove indicata, la ricostruzione microchirurgica della via seminale.

Infine, siamo tanto d’accordo sul fatto che le banche del seme non costituiscano una fonte di reddito che, nel paragrafo “*La banca conservativa del seme in ambito uro-andrologico*”, affermiamo che ... *la gestione di una banca conservativa del seme richiede un oneroso impegno in uomini e risorse. Tale onere è sostenibile solo quando la struttura opera in regime non convenzionato e nell’ambito di un favorevole rapporto tra domanda e offerta o, in alternativa, quando, operando in regime di convenzione, la metodica di crioconservazione è riconosciuta come un atto terapeutico integrativo.*

Inoltre, il concetto di “prezzo politico”, nulla ha a che vedere con la cifra richiesta al paziente a “semplice titolo di rimborso spese”. Il prezzo politico è un impegno, assunto dall’amministrazione, che prescinde dall’utile e dal reale costo del servizio; il rimborso spese, per contro, copre i costi reali del servizio (competenze, personale e tipologie di contratto, materiali, ammortamenti, metodi, quantità di utenti) calcolati in pareggio di bilancio e, quindi, senza prevedere margini di utile.

Furio Pirozzi Farina

Funzione endoteliale, metodiche di studio ed implicazioni per la disfunzione erettile

Endothelial Function, Diagnostic Procedures and Clinical Implications in Erectile Dysfunction

A. TULLI, M. FINI, G.M.C. ROSANO

Dipartimento di Scienze Internistiche, IRCCS "San Raffaele", Roma

Parole chiave: Endotelio, Aterosclerosi, Ossido di azoto, Arterie peniene, Vasodilatazione flusso-mediata

Key words: Endothelium, Atherosclerosis, Nitric oxide, Penile arteries, Flow-mediated-vasodilation

Introduzione

Fino a non molti anni fa l'endotelio era considerato un semplice rivestimento monocellulare che separava il sangue circolante dalla parete vascolare. In realtà sappiamo oggi che le cellule endoteliali svolgono importanti funzioni, tanto che l'endotelio è ormai considerato un organo autocrino-paracrino che svolge un ruolo chiave nella regolazione del tono e della struttura vascolare; esso produce, infatti, sostanze ad azione vasodilatante e ad azione vasocostrittrice (angiotensina II, endotelina), che in condizioni fisiologiche sono in equilibrio fra loro.

La più importante sostanza vasodilatante prodotta dalle cellule endoteliali è l'ossido nitrico (NO) che è prodotto dal catabolismo della L-arginina ad opera di un enzima costitutivo chiamato NO-sintetasi (NOS)¹. L'NO è prodotto sotto lo stimolo di sostanze ad azione agonista sull'endotelio, quali l'acetilcolina, la bradichinina, la sostanza P, la serotonina ed altre che agiscono su recettori specifici e da stimoli meccanici quali lo "shear stress" di parete. L'NO è un gas con una brevissima emivita (6-7 sec) ed agisce non solo sulle cellule muscolari lisce, ma anche su elementi circolanti quali le piastrine o i monociti e su particolari strutture proteiche quali le molecole di adesione. A questi livelli l'NO agisce attivando l'enzima guanil-ciclastasi e determinando quindi un aumento delle concentrazioni intracellulari di guanosinmonofosfato ciclico, vero responsabile dell'effetto di vasodilatazione. Oltre agli effetti vasoattivi l'NO esercita anche un ruolo protettivo nei confronti della parete vasale, inibendo la proliferazione e la migra-

zione delle cellule muscolari lisce, l'aggregazione piastrinica, l'adesione dei monociti circolanti, la flogosi e l'ossidazione, e pertanto ha un ruolo fondamentale nella progressione dell'aterosclerosi.

In condizioni di normale funzionalità esiste a livello endoteliale una prevalenza della produzione di sostanze vasodilatatrici antiaggreganti rispetto a quelle ad azione vasocostrittrice e quest'ultime, oltre a determinare lo spasmo vasale, sono in grado di promuovere infiammazione e danno vascolare^{2,3} (Tab. I).

Disfunzione Endoteliale

Il termine "disfunzione endoteliale" identifica quella condizione patologica caratterizzata da cellule endoteliali anatomicamente integre, ma la cui attivazione, invece di determinare esclusivamente la produzione di NO, attiva in modo parallelo quella di stress ossidativo che determina la distruzione del NO stesso.

Tutti i principali fattori di rischio cardiovascolare inclusi l'invecchiamento, la menopausa, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito, l'iperinsulinemia, l'insulino-resistenza, l'iperomocisteinemia, sono caratterizzati dalla presenza di disfunzione endoteliale. L'attivazione delle cellule endoteliali porta alla produzione di sostanze ad azione vasocostrittrice, identificate soprattutto come radicali liberi dell'ossigeno^{1,4}. I radicali liberi dell'ossigeno, oltre a causare vasocostrizione, causano stress ossidativo e distruggono l'NO, riducendone quindi la biodisponibilità^{1,4}. Lo stress ossidativo è caratterizzato da un'eccessiva produzione di

Tab. I. Azione della Angiotensina II sull'endotelio. *Action of angiotensin I on endothelial cells.*

Stimolazione della NADPH	Aumento della produzione di superossidi
Espressione di molecole di adesione	Aumento della adesione dei monoliti
Espressione di MCP-1	Migrazione dei monoliti nella parete vasale
Proliferazione e migrazione cellule muscolari lisce	Progressione della aterosclerosi

NADPH = nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ossidasi; MCP-1 = proteina chemoattrattiva per i monoliti.

prodotti ossidanti come l'anione superossido (O₂⁻), il perossido di idrogeno (H₂O₂) e radicali idrossilici (OH⁻). Per la loro elevata reattività con molecole intracellulari essenziali, questi composti ossigenati vengono definiti specie reattive dell'ossigeno (ROS). La fonte principale del ROS è rappresentata dalla respirazione aerobica, anche se il ROS inoltre è prodotto dalla beta-ossidazione degli acidi grassi, dal metabolismo microsomico epatico del citocromo P-450, dallo stimolo della fagocitosi degli agenti patogeni, dal metabolismo dell'arginina. Nelle circostanze normali, il ROS è eliminato dalla cellula tramite l'azione della superossido dismutasi, dalla catalasi, o dalla glutatione (GSH)-perossidasi. Il danneggiamento principale delle cellule deriva dall'alterazione ROS-indotta delle macromolecole quali gli acidi grassi poli-insaturi, lipidi di membrana, proteine essenziali e DNA che provocano lesioni cellulari gravi fino alla necrosi. L'inattivazione dell'ossido nitrico, la modificazione ossidativa delle LDL, l'attivazione della PKC e del fattore di trascrizione NF-κB, sono poi i principali meccanismi attraverso cui i ROS contribuiscono indirettamente alle alterazioni dell'endotelio tipiche delle malattie vascolari ⁵.

Pertanto quando si manifestano quelle condizioni cliniche caratterizzate da disfunzione endoteliale e quindi dalla riduzione di biodisponibilità di NO, si ha la prevalenza di sostanze quali gli endoperossidi, l'ET-1, l'angiotensina II e altre che, oltre ad essere potenti vasocostrittori, favoriscono anche l'aggregazione piastrinica, la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce e la migrazione dei monoliti. Un endotelio disfunzionale non solo perde la sua capacità di proteggere il vaso, ma diventa esso stesso induttore di questi processi che portano allo sviluppo di aterosclerosi e trombosi. Inoltre, l'alterazione della vasomotilità endotelio-dipendente può contribuire alla genesi degli eventi cardiovascolari modulando la stabilità di placca ed il vasospasmo coronarico e riducendo la riserva coronarica ^{6,7}.

In presenza di disfunzione endoteliale di qualsivoglia origine è stato documentato un incremento di dime-

tilarginina asimmetrica (ADMA), un inibitore naturale dell'ossido nitrico-sintasi endogena, i cui livelli plasmatici sembrano correlarsi positivamente con il grado di danno endoteliale indotto, non solo dal diabete, ma anche da altre condizioni patologiche gravate da un alto rischio cardiovascolare e da un'alta incidenza di patologia aterosclerotica. Un incremento dei livelli di ADMA è stato rilevato nei soggetti con insulino-resistenza ancor prima dello sviluppo di diabete mellito franco e indipendentemente dall'associazione con altre patologie che concorrono a determinare la sindrome metabolica, suggerendo l'ipotesi che la disfunzione endoteliale e pertanto la propensione allo sviluppo di aterosclerosi vascolare si manifestino nella fase pre-diabetica della storia clinica di un paziente ^{8,9}.

La disfunzione endoteliale è pertanto un meccanismo che influenza profondamente la funzione e la struttura vascolare, determinando alterazioni della vasomotricità e promozione dell'aterosclerosi e della trombosi, contribuendo così agli eventi cardiovascolari.

Metodi di valutazione della funzione endoteliale nell'uomo

Nell'uomo l'approccio sperimentale più utilizzato per lo studio della funzione endoteliale è quello di valutare la reattività vascolare ad agonisti ed antagonisti endotelio-dipendenti in un distretto funzionalmente isolato. In particolari distretti vascolari è possibile attivare le cellule endoteliali con agonisti specifici (acetilcolina, metacolina, bradichinina, serotonina, sostanza P) o bloccare la produzione di NO con antagonisti per l'enzima NO sintetasi come ad esempio la N^G-monometil-L-Arginina (L-NMMA). In genere si utilizzano come modello sperimentale i distretti vascolari dell'avambraccio e del circolo coronarico in quanto, tramite l'arteria brachiale o l'arteria coronarica discendente anteriore, è possibile infondere agonisti ed antagonisti endoteliali a dosi che non producano modificazioni dell'emodinamica

sistemica. In questo modo non si modifica la pressione di perfusione del distretto esplorato e pertanto gli eventuali incrementi o decrementi di flusso arterioso che osserviamo a questo livello, misurati con pletismografia venosa a “*strain-gauge*” nell’avambraccio e con tecnica Doppler nel microcircolo coronarico sono indice di vasodilatazione o vasocostrizione locale. Questi modelli sperimentali danno informazioni sul ruolo dell’endotelio a livello del microcircolo (cioè delle arteriose di resistenza) dell’avambraccio e coronarico ^{10 11}.

La pletismografia *strain-gauge* è una delle metodiche di studio codificate per la reattività vascolare, in quanto fornisce risultati affidabili e riproducibili sia per quanto riguarda la risposta endotelio dipendente, sia per quanto riguarda la risposta endotelio indipendente. Si tratta di una metodica diagnostica che misura le variazioni volumetriche di un arto conseguenti alla variazione di quantità di sangue venoso che defluisce o di sangue arterioso che affluisce. Tuttavia lo studio della funzione endoteliale tramite pletismografia *strain-gauge* richiede un laboratorio attrezzato e personale specificatamente addestrato. Inoltre la metodica è indaginoso e richiede notevole collaborazione da parte dei pazienti in quanto gli stessi devono rimanere in clinostatismo per diverse ore.

Negli ultimi anni si è diffusa una metodica non invasiva per lo studio della funzione endoteliale che si basa sulle variazioni di diametro di una arteria periferica in seguito a stimoli in grado di attivare un rilascio di NO da parte dell’endotelio vasale. Come stimolo endotelio-dipendente può essere utilizzata l’infusione locale di agonisti che possono attivare l’endotelio attraverso l’aumento del flusso plasmatico e quindi dello “*shear stress*”, una metodologia conosciuta con il nome di studio della “*flow-mediated dilation*” (FMD, dilatazione indotta da flusso). Questa tecnica viene in genere applicata a livello dei distretti periferici per lo studio della funzione endoteliale a livello dell’arteria brachiale ¹², più frequentemente, o dell’arteria radiale, più raramente.

Dal punto di vista metodologico la tecnica prevede di visualizzare l’arteria brachiale, mediante studio ecografico, in proiezione longitudinale, è importante che il segmento visualizzato sia sempre lo stesso, perché all’interno del vaso si possono avere in punti diversi risposte vasodilatatorie differenti. Per mantenere il trasduttore nella stessa posizione nel corso dello studio può essere adoperato un reggisonda meccanico. Per ottenere un incremento di flusso sanguigno e quindi dello *shear stress* (iperemia reattiva), viene posto intorno all’arto in esame un manicotto per la

pressione e gonfiato ad una pressione di 50 mmHg superiore alla pressione sistolica, in modo da indurre una breve ischemia (in genere 5 min) a livello dell’avambraccio per poi misurare con la metodica ecografica le variazioni di calibro dell’arteria brachiale indotte dall’aumento di flusso causato dalla vasodilatazione post-ischemica distale. Una occlusione inferiore a 4,5-5 minuti non è in grado di determinare una vasodilatazione massimale, mentre un’occlusione superiore a 5 minuti non apporta alcun vantaggio in termini di vasodilatazione. Il flusso sanguigno nell’arteria brachiale viene registrato per 10 secondi prima e 15 secondi dopo lo gonfiaggio del manicotto mediante l’uso del Doppler pulsato. Poiché il tempo necessario ad ottenere una vasodilatazione massimale è variabile, il diametro dell’arteria deve essere registrato in continuo per almeno 2 minuti dopo gonfiaggio del manicotto per valutare adeguatamente la reattività brachiale. Questa metodica ha il vantaggio di essere non invasiva, ma purtroppo presenta una bassissima riproducibilità ¹³ e pertanto richiede un’accuratezza metodologica molto elevata, e in particolare un braccio meccanico a regolazione micrometrica per evitare spostamenti della sonda vascolare e un software specifico per misurare secondo per secondo le variazioni di calibro dell’arteria. Quando si studia il ruolo dell’endotelio nel controllo del tono vascolare valutando la risposta vasodilatante indotta o da sostanze ad azione agonista endoteliale o dallo *shear stress*, l’entità della vasodilatazione è una misura della funzione endoteliale nel senso che tanto maggiore è la vasodilatazione indotta dall’agonista, tanto maggiore è la funzionalità endoteliale. Utilizzando questa tecnica, è necessario confrontare la risposta degli agonisti endotelio-dipendenti (aceticolina, bradichinina, serotonina, sostanza P, etc. o la FMD) con sostanze che inducono vasodilatazione endotelio-indipendente (essenzialmente nitroderivati quali nitroprussiato di sodio o la nitroglicerina) così da escludere che eventuali differenze di risposta contrattile delle cellule muscolari lisce ¹⁴.

Disfunzione endoteliale e disfunzione erettile (DE)

La DE è strettamente associata alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare ed alla presenza di ateromasia carotidea e/o coronarica ¹⁵. Per esempio, è stato osservato che fino al 64% degli uomini con infarto miocardio avevano presentato precedentemente all’evento cardiaco disturbi di erezione

Fig. 1. Lo stress ossidativo è imposto alle cellule come conseguenza di uno di tre fattori: 1) un aumento nella generazione dell'ossidante, 2) una diminuzione nella protezione antiossidante, o 3) un'omissione a riparare danni ossidativi. Danni delle cellule sono indotti dalla specie reattiva dell'ossigeno (ROS). *Oxidative stress is a consequence of one of the following three factors: increase in oxidant production; reduction in antioxidant protection, or 3) omission of repairing the oxidative damages. Cellular damages are induced by the reactive oxygen species (ROS).*

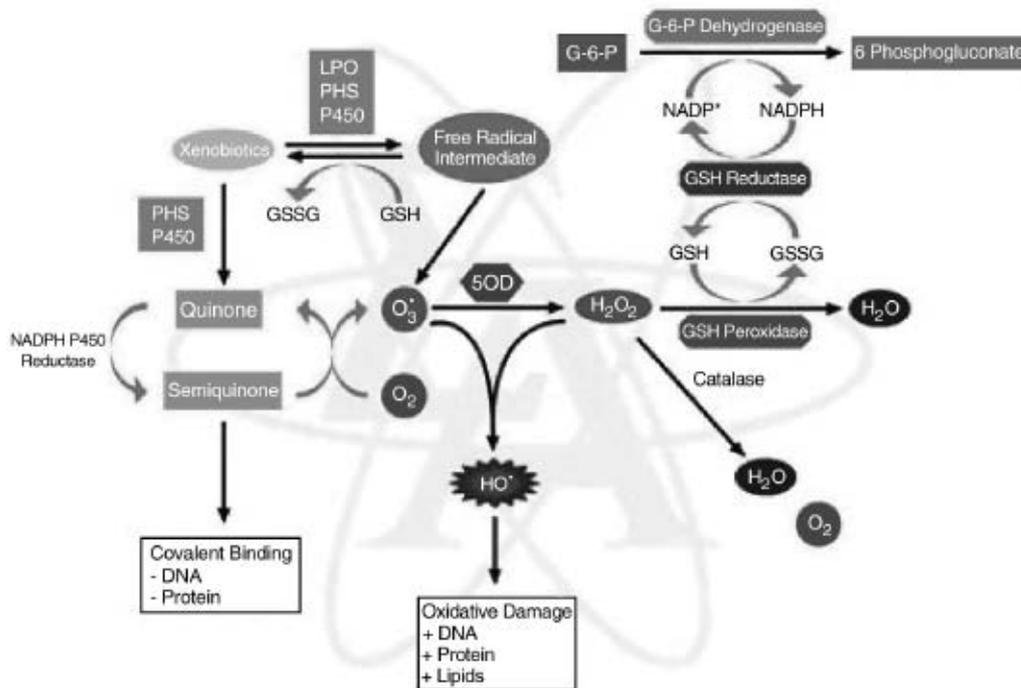
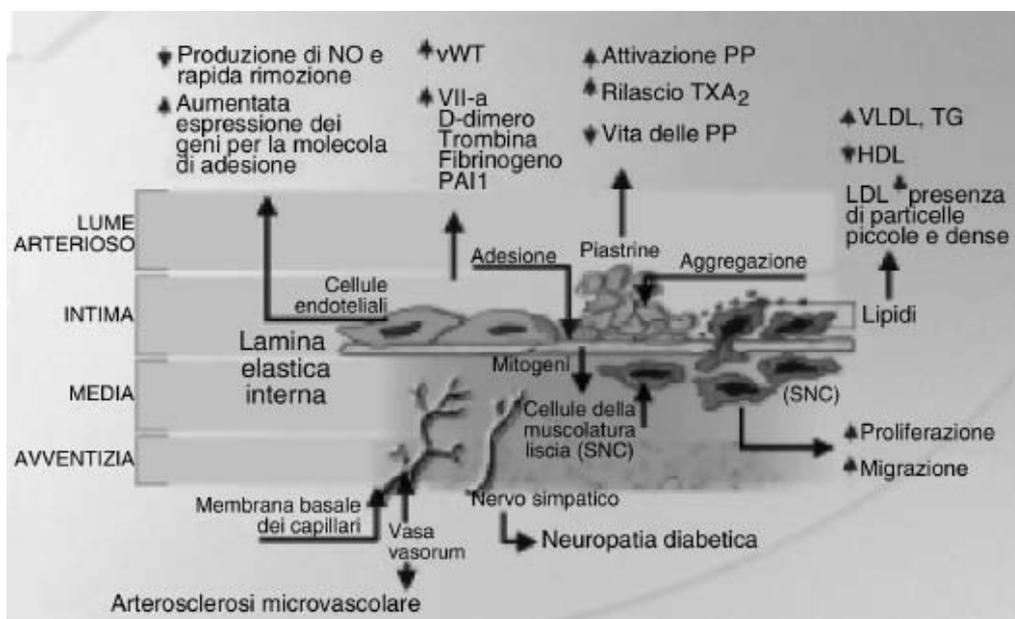


Fig. 2. Diabete: effetti dell'iperglicemia/ipersulinemia sul vaso arterioso. Nella Figura sono riassunti i principali meccanismi che concorrono all'origine e alla progressione delle lesioni micro- e macro-angiopatiche che coinvolgono i vari distretti vascolari nel diabete mellito. *Diabetes: effects of hyperglycemia/hyperinsulinemia on the arterial vessel. The Figure shows the principal mechanisms contributing to the onset and the progression of micro- and macro-angiopathic lesions involving the different vascular districts in diabetes mellitus.*



e che più del 55% dei pazienti sottoposti a intervento di by-pass aorto-coronarico aveva manifestato DE prima dell'intervento chirurgico^{15,16}. Recentemente è stata osservata una elevata incidenza di malattia coronarica in pazienti di età superiore a 45 anni con DE a presunta patogenesi vascolare, in assenza di alcuna sintomatologia cardiovascolare. Queste ed altre evidenze suggeriscono che la DE possa essere un fattore di rischio per atero-trombosi coronarica.

Il fattore in grado di legare la DE con lo sviluppo dell'aterotrombosi è rappresentato dalla disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale, infatti, è causata e mantenuta dai vari fattori di rischio comuni alla DE e all'aterotrombosi, quali il diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, obesità, fumo. Poiché la disfunzione endoteliale rappresenta la prima alterazione funzionale di un danno vascolare, è facile intuire come i distretti vascolari maggiormente dipendenti da una dilatazione endotelio-dipendente ne siano più colpiti. Infatti mentre a livello dei sistemi circolatori con meccanismi di compenso arteriolare, è possibile che questi possano sopperire per lungo tempo alla mancata vasodilatazione endotelio-mediata, a livello dei sistemi circolatori, come quello penieno, strettamente dipendenti dalla dilatazione endotelio-mediata e poco sensibili ai controlli metabolici ed arteriolarari locali, l'alterazione funzionale dell'endotelio ha un immediato corrispettivo funzionale. La disfunzione endoteliale determina DE, poiché nei meccanismi fisiologici dell'erezione svolge un ruolo centrale proprio l'endotelio.

Infatti il meccanismo dell'erezione inizia quando l'endotelio dei vasi del pene e delle lacune dei corpi cavernosi rilascia ossido nitrico, che attiva l'enzima guanilato-ciclastasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosina monofosfato ciclica (GMPc) nelle cellule della muscolatura liscia del corpo cavernoso,

producendo l'erezione. Il cGMP viene scisso all'interno del corpo cavernoso ad opera dell'enzima fosfodiesterasi (PDE-5) che determina poi la detumescenza. Essendo l'ossido nitrico il prodotto principale dell'attività endoteliale, è evidente che quando si ha la disfunzione endoteliale si può avere DE. In soggetti con una ridotta funzione endoteliale, l'azione di sostanze o di meccanismi che interferiscono con la vasodilatazione, possono determinare la slatentizzazione della DE. Recentemente è stata suggerita la valutazione della FMD delle arterie cavernose come metodica per la valutazione della capacità a rilasciare NO in diverse condizioni patologiche dimostrando come la funzione endoteliale peniena mostri una correlazione positiva sia coi livelli di testosterone libero circolanti¹⁷ che con la presenza di una disfunzione erettiva su base arteriogenica¹⁸. Tuttavia tale metodica non è ancora standardizzata come quella riguardante lo studio della arteria brachiale e non è da intendersi sostitutiva ad essa.

Conclusioni

L'endotelio è un organo di primaria importanza nella regolazione del tono vascolare e della adesività piastrinica attraverso il rilascio di sostanze vasoattive di cui la più importante è rappresentata dall'ossido nitrico. I fattori di rischio cardiovascolare riducono la funzionalità dell'endotelio riducendo la sua capacità di produrre e rilasciare ossido nitrico. Tale alterazione della funzionalità endoteliale può essere compensata anche per lungo tempo nei sistemi vascolari dove sono presenti altri sistemi di regolazione del flusso ematico, ciò non avviene a livello penieno dove la ridotta funzionalità endoteliale si traduce in una ridotta capacità erettiva.

Bibliografia

- Lucher TF, Vanhoutte PM. *The endothelium: modulator of cardiovascular function*. Boca Raton, FL: CRC Press 1990.
- Celermajer DS. *Endothelial dysfunction: does it matter? Is it irreversible?* J Am Coll Cardiol 1997;30:325-33.
- Hsueh WA, Quinones MJ. *Role of endothelial dysfunction in insulin resistance*. Am J Cardiol 2003;92:10J-17J.
- Katusic ZS, Vanhoutte PM. *Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor*. Am J Physiol 1989;257:H33-H37.
- Hayes JD, McLellan LI. *Il glutathione e gli enzimi glutathione-dipendenti rappresentano una difesa regolata contro lo sforzo ossidativo*. Radic Libero Ricerca 1999;31:273-300.
- Haynes WG, Webb DJ. *Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease*. J Hypertens 1998;16:1081-98.
- Taddei S, Salvetti A. *Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications*. J Hypertens 2002;20:1671-4.
- Nash DT. *Insulin resistance, ADMA levels and cardiovascular disease*. JAMA 2002;287:1451-2.
- Cooke JP. *Does ADMA cause endothelial dysfunction?* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2032-7.
- Vallance P, Collier J, Moncada S. *Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man*. Lancet 1989;2:997-1000.
- Yasue H, Matsuyama K, Okurama K, Morikami Y, Ogawa H. *Response of angiographically normal human coronary arte-*

- ries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:482-90.
- ¹² Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. *Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- ¹³ Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force*. *J Am Coll cardiol* 2002;39:257-65.
- ¹⁴ Luscher TF, Noll G. *Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts, methods and current data*. *J Hypertens Suppl* 1996;14:S111-9.
- ¹⁵ Gazzaruso C. *Erectile Dysfunction and silent myocardial ischemia*. In: Dennis KL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Digital Edition, 2005.
- ¹⁶ Muller JE. *Sexual activity as a trigger for cardiovascular events: what is the risk?* *Am J Cardiol* 1999;84:2N-5.
- ¹⁷ Virag R, Floresco J, Richard C. *Impairment of shear stress mediated vasodilation of cavernous arterie in eretile dysfunction*. *Int J Impotence Res* 2004;16:39-42.
- ¹⁸ Mazo EB, Gamidov SI, Andranovich SV, Iremashvili VV. *Testing endothelial function of brachial and cavernous arteries in patients with erectile dysfunction*. *J Sex Med* 2005, Online publication date: 12-Jul-2005.

Domanda 1: Cosa si intende per disfunzione endoteliale:

- a. Un aumento dei livelli di endotelina1, VCAM, ICAM
- b. a. + ipertensione arteriosa
- c. Endotelio integro con aumento dello stress ossidativo
- d. Nessuna delle precedenti

Domanda 2: Quale delle seguenti condizioni NON è caratterizzata da disfunzione endoteliale?

- a. Ipertensione arteriosa
- b. Diabete mellito
- c. Ipotiroidismo
- d. Ipercolesterolemia

Domanda 3: Qual è la fonte principale della produzione di radicali liberi dell'ossigeno?

- a. Respirazione aerobica
- b. Respirazione anaerobica
- c. Entrambi
- d. Eccesso di arginina

Domanda 4: In presenza di disfunzione endoteliale si ha:

- a. Aumento di biodisponibilità di NO
- b. Diminuzione dell'aggregazione piastrinica
- c. Promozione dell'aterosclerosi
- d. Decremento di dimetilarginina asimmetrica (ADMA)

Domanda 5: La funzione endoteliale nell'uomo può essere valutata:

- a. Nell'avambraccio e nel distretto coronarico
- b. Mediante attivazione delle cellule endoteliali con agonisti specifici (ad es. acetilcolina)
- c. Mediante la dilatazione indotta da flusso ematico
- d. Tutte le precedenti

Domanda 6: L'NO è prodotto dalla cellula endoteliale sotto lo stimolo di:

- a. Sostanze ad azione agonista sull'endotelio, quali l'acetilcolina e la bradichinina
- b. Sostanze che agiscono su recettori specifici quali la sostanza P e la serotonina
- c. Stimoli meccanici quali lo "shear stress" di parete
- d. Tutte le precedenti

Domanda 7: Qual è il tempo di occlusione della arteria brachiale necessario per il rilascio massimale durante una FMD?:

- a. 5 minuti
- b. 4 minuti
- c. 6 minuti
- d. 10 minuti

Domanda 8: Qual è la prevalenza di disfunzione erettile in soggetti affetti da patologia coronarica?

- a. Oltre 70%
- b. < 25%
- c. 50-70%
- d. < 10%

Erectile Dysfunction, Obesity, and the Metabolic Syndrome: a Challenge for Today

Disfunzione erettile, obesità e sindrome metabolica: una sfida per i nostri giorni

K. ESPOSITO, F. GIUGLIANO*, D. GIUGLIANO

Division of Metabolic Diseases; * Division of Urology, Second University of Naples

Key words: Erectile dysfunction, Obesity, Metabolic syndrome, Endothelium

Parole chiave: *Disfunzione erettile, Obesità, Sindrome metabolica, Endotelio*

Summary

Sexual problems appear to be widespread in society, influenced by both health-related and psychosocial factors, and are associated with impaired quality of life. Epidemiological studies suggest that modifiable health behaviors, including physical activity and leanness, are associated with a reduced risk for erectile dysfunction (ED) among men. Data from other surveys also indicate a higher prevalence of impotence in obese men. Obesity may be a risk factor for ED, while the data for the metabolic syndrome are very preliminary and need to be confirmed in larger epidemiologic studies. The high prevalence of ED in patients with cardiovascular risk factors suggests that abnormalities of the vasodilator system of penile arteries play an important role in the pathophysiology of ED. We have shown that one third of obese men with erectile dysfunction can regain their sexual activity after 2 years of adopting health behaviors, mainly regular exercise and reducing weight. Western societies presently spend a huge part of their health care costs on chronic disease treatment and interventions for risk factors. The adoption of healthy lifestyles can reduce the prevalence of obesity and the metabolic syndrome, and hopefully the burden of sexual dysfunction.

Riassunto

I problemi sessuali sembrano essere diffusi nella società, influenzati sia da fattori correlati alla salute che da fattori psicosociali, e sono associati con un deterioramento della qualità di vita. Studi epidemiologici suggeriscono che comportamenti sani, inclusi l'attività fisica e la magrezza, sono associati con un rischio ridotto di disfunzione erettile (DE) tra gli uomini. Dati ottenuti anche da altre indagini indicano una più alta prevalenza di impotenza in uomini obesi. L'obesità può essere un fattore di rischio per la DE, mentre i dati relativi alla sindrome metabolica sono preliminari e hanno bisogno di essere confermati da più ampi studi epidemiologici. L'alta prevalenza della DE in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare suggerisce che le anomalie del sistema vasodilatatore delle arterie peniene svolgono un ruolo importante nella fisiopatologia della DE. Abbiamo dimostrato che un terzo degli uomini obesi con disfunzione erettile può riguadagnare la sua attività sessuale dopo 2 anni di adozione di comportamenti sani, principalmente di regolare esercizio fisico e di riduzione del peso. Le società occidentali attualmente impiegano una parte enorme dei loro costi sanitari nel trattamento cronico di malattie e negli interventi per i fattori di rischio. La scelta di stili di vita sani può ridurre la prevalenza dell'obesità e della sindrome metabolica ed eventualmente la difficoltà di una disfunzione sessuale.

Erectile dysfunction (ED) is one of the most common chronic disorders affecting more than 100 million men worldwide ¹. Thirty million men in the United States may have ED ². Sildenafil, the first oral phosphodiesterase (PDE) – inhibitor to become commercially available has enjoyed tremendous success since its introduction ³. Most recently, the introduction of 2 new PDE inhibitors, tadalafil and vardenafil, has been accompanied by significant media attention. The heavy marketing campaign that has accompanied the release of these drugs has contributed to an open discussion in popular culture; additionally, changing cultural attitudes and

demographic shifts in the population have highlighted the pervasiveness of sexual concerns in all ethnic and age groups. As a consequence, the number of patients seeking professional help for these problems has increased dramatically.

Sexual problems appear to be widespread in society, influenced by both health-related and psychosocial factors, and are associated with impaired quality of life ². Although many treatment options are available, none of them offers a complete response in all patients. Thus, as with many other medical diseases, prevention may be the most effective approach to alleviating the conse-

quences of sexual dysfunctions. This short review focuses on the relations between obesity, metabolic syndrome and erectile dysfunction. At a time in which obesity and the metabolic syndrome have become a public health crisis, modification of behavioral risk factors is strongly suggested to halt the progression of the epidemic and may also be a safe strategy for the ongoing increased sexual problems in population.

Obesity and the metabolic syndrome: the bad companions

According to a recent CDC report, 64% of Americans (more than 127,000,000) are overweight: of these, 30% are obese (60,000,000) and 4% are significantly obese⁴. An estimated 325,000 deaths and between 4.3% and 5.7% of direct health costs (approximately 39-52 billion dollars) are attributed to obesity annually⁵. Results from the 1998 Behavioral Risk Factor Surveillance Survey indicate that roughly one third of US adults were trying to lose weight at that time, and another third were trying to maintain weight⁶. So, the rate of obesity and the number of dieters are increasing in parallel⁷. More than 54 million Americans are currently dieting, yet the epidemic of obesity continues virtually unabated with no sign of reversal. The worldwide prevalence is increasing at such rapid pace that a WHO consultation on obesity designated obesity as the major unmet public health problem worldwide⁸. There is a greater appreciation that obesity is a chronic disease that has severe consequences on physical and psychologic health and not simply a cosmetic issue⁹. The metabolic syndrome (also referred to as syndrome X or the insulin resistance syndrome) has emerged as an important cluster of risk factors for atherosclerotic disease. Common features are central (abdominal) obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia (high triglycerides, low high-density lipoprotein cholesterol, and small atherogenic low-density lipoprotein particles). The Adult Treatment Panel III (ATP III) has recently¹⁰ recognized the importance as coronary heart disease (CHD) risk factors of a "constellation of lipid and nonlipid risk factors of metabolic origin", designated this cluster of abnormalities as "the metabolic syndrome". Patients with the metabolic syndrome are at increased risk for diabetes and cardiovascular events. The ATP-III guideline also suggests a working definition of the metabolic syndrome that includes the presence of at least 3 of the following characteristics: abdominal

obesity, elevated triglycerides, reduced levels of HDL cholesterol, high blood pressure, and high fasting glucose. In particular, the cut-off values are the following: waist circumference > 102 cm in men and > 88 cm in women; triglycerides > 150 mg/dl; HDL-cholesterol < 40 mg/dl in men and < 50 mg/dl in women; blood pressure > 130/85 mm Hg; fasting glucose > 110 mg/dl. Applying these criteria to the database of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), it has been estimated that 1 out of 4 adults living in the United States merits the diagnosis¹¹.

Epidemiological studies suggest that modifiable health behaviors, including physical activity and leanness, are associated with a reduced risk for sexual dysfunction¹².

The epidemiology of sexual dysfunction

Erectile dysfunction is an important cause of decreased quality of life in men^{13,14} and represents the most common sexual dysfunction among men age 50 to 80¹⁵⁻¹⁸. In the Health Professionals Follow-up Study¹², several modifiable lifestyle factors, including physical activity and leanness, were associated with maintenance of good erectile function. For instance, men with a body mass index (BMI, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters) higher than 28.7 are likely to carry a 30% higher risk for erectile dysfunction than those with a normal BMI (25 or lower). Data from other surveys also indicate a higher prevalence of impotence in obese men^{19,20}. The prevalence of overweight or obesity in men reporting symptoms of erectile dysfunction may be as high as 79%²¹, although vascular risk factors commonly associated with obesity may play a significant role²². Strong epidemiological evidence links the subsequent risk of erectile dysfunction to the presence of well-recognized risk factors for coronary heart disease, such as smoking, diabetes, hypertension and dyslipidemia^{23,24}. As four of the five components of the metabolic syndrome are risk factors for erectile dysfunction and are also characterized by abnormal endothelial function²⁵, we postulated an association between erectile dysfunction and the metabolic syndrome and tested the hypothesis that erectile dysfunction was more prevalent in men with the metabolic syndrome²⁶. Compared with age- and weight-matched control subjects (n = 50), patients with the metabolic syndrome (n = 100) had increased preva-

lence of erectile dysfunction (26.7% vs. 13%, $P = 0.03$); moreover, there was an increase in erectile dysfunction prevalence (IIEF < 21) as the number of components of the metabolic syndrome increased (Fig. 1), suggesting that the cumulative burden of cardiovascular risk may be central to the pathogenesis of ED.

The available epidemiological evidence suggests that obesity may be a risk factor for erectile dysfunction; the data for the metabolic syndrome are very preliminary and need to be confirmed in larger epidemiologic studies.

ED AS A MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK?

As discussed above, studies have shown a high prevalence of ED in patients with cardiovascular risk factors^{23,24}. Conversely, patients with ED have an increased prevalence of coronary heart disease and peripheral vascular disease²⁷. The common denominator for these apparently disparate problems is endothelial dysfunction. All the major risk factors for CAD are associated with increased production of superoxide radicals and other reactive oxygen species which in turn decrease NO bioavailability²⁸. Abnormalities of this vasodilator system play an im-

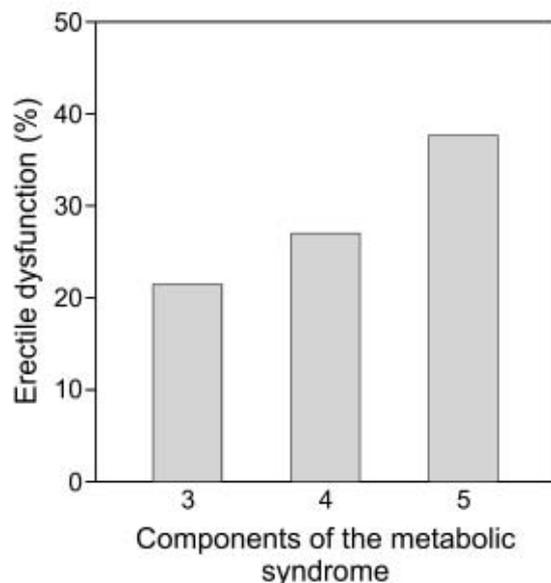


Fig. 1. Distribution of erectile dysfunction (IIEF score < 21) among patients by the presence of 3 ($n = 62$), 4 ($n = 25$), and 5 ($n = 13$) components of the metabolic syndrome. The differences between bars are significant ($P < 0.05$) (adapted from²⁸). *Distribuzione della disfunzione erettile (punteggio IIEF < 21) tra i pazienti per presenza di 3 ($n = 62$), 4 ($n = 25$), e 5 ($n = 13$) componenti della sindrome metabolica. Le differenze tra le le barre sono significative ($P < 0,05$) (adattata da²⁸).*

portant role in the pathophysiology of ED, as it is now recognized that vascular disease of the penile arteries is the most common cause of ED, accounting for up to 80% of cases^{29,30}. Therefore, the earliest events in the development of atherosclerosis (endothelial dysfunction) are similar to the earliest events in the development of ED. Some have suggested that a diagnosis of erectile dysfunction is a sentinel event that should prompt investigation for coronary heart disease in asymptomatic men³¹. Interestingly enough, Kaiser et al.³² recently reported that subjects with erectile dysfunction but without evidence of clinical cardiovascular disease and free of traditional cardiovascular risk factors present widespread abnormality of endothelial function as has been seen in patients with cardiovascular risk factors. Thus, many patients with erectile dysfunction seem to have a vascular mechanism similar to that seen in atherosclerosis³³.

Obesity is an independent risk factor for cardiovascular disease³⁴, and is associated with elevated levels of several proinflammatory cytokines, as well as the sensitive marker of inflammation C-reactive protein (CRP)³⁵⁻³⁷. Markers of low-grade inflammation are positively associated with endothelial dysfunction in human obesity^{35,37}. A growing body of evidence implicates adipose tissue in general, and visceral adiposity in particular, as key regulators of inflammation. Among the various cytokines released by the adipose tissue, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) seem to play a major role because they can influence endothelial function³⁸ and induce endothelial expression of chemokines and adhesion molecules³⁹ which are central to the early stage of the atherogenetic process. In addition to its effects on fuel homeostasis, adiponectin may have antiinflammatory and antiatherogenic properties; for instance, circulating levels of adiponectin are lower in obese subjects and patients with coronary artery disease⁴⁰. An imbalance between increased inflammatory stimuli and decreased anti-inflammatory mechanisms may be an intriguing working hypothesis. Although it is technically difficult to gauge the relative contribution of adipocytes to the systemic levels of adipokines, in a direct comparison adipocytes have a proinflammatory potential equal or superior to that of macrophages with respect to a subset of inflammatory markers⁴¹. Supporting this view, cross-sectional analyses have shown strong and independent associations of CRP levels with measures of body fat^{42,43}.

We evaluated associations between erectile function, endothelial function and markers of systemic vascular

inflammation in 80 obese men, aged 35-55 years, divided into two equal groups according to the presence/absence of erectile dysfunction⁴⁴. Compared with non-obese age-matched men (no. = 50, BMI = 24 ± 1), obese men (all) had impaired indices of endothelial function and higher circulating concentrations of the proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-8, interleukin-18, as well as CRP. Endothelial function showed a greater impairment in impotent obese men as compared with potent obese men, while circulating CRP levels were significantly higher in obese men with erectile dysfunction. The association we found between IIEF score and indices of endothelial dysfunction supports the presence of a possible common vascular pathways underlying both conditions in obese men. A defective nitric oxide activity, linked to reduced nitric oxide availability, could provide an unifying explanation for this association. In particular, in isolated corpus cavernosum strips from patients with erectile dysfunction both neurogenic and endothelium-dependent relaxation is impaired⁴⁵. Moreover, erectile dysfunction in diabetic men correlates with endothelial dysfunction and endothelial activation, including circulating concentrations of P-selectin and cellular adhesion molecules⁴⁶.

Obesity and the metabolic syndrome are states of chronic oxidative stress and inflammation^{47,48} which may increase free radical formation which could quench and deactivate nitric oxide, reducing its availability for target cells. Obese men who are successful in changing their lifestyle experience reduced oxidative stress associated with improved NO availability⁴⁹. Additionally, reduced CRP levels, due to sustained lifestyle changes, may contribute to amelioration of erectile function, as increased CRP levels correlate significantly with reduced NO availability⁵⁰ and increasing severity of penile vascular disease as measured by penile Doppler⁵¹. Moreover, consistent findings support a predictive role of CRP for cardiovascular events in different populations⁵².

Rapidly evolving work now demonstrates that in addition to being a marker of innate immunity, CRP also has several direct effects at the level of vessel wall⁵³. Human recombinant CRP, at concentrations known to predict vascular disease, downregulates endothelial nitric oxide synthase, upregulates adhesion molecules and nuclear factor kB, and facilitates endothelial cell apoptosis; in vascular smooth muscle cells, CRP upregulates angiotensin type I receptor, and stimulates neointimal formation and reactive oxygen species production⁵⁴. Taken as a whole, all this suggests that, in

addition to a powerful risk marker, CRP functions as a proatherosclerotic factor.

LIFESTYLE AND SEXUAL FUNCTION

Erectile and endothelial dysfunction may have some shared pathways⁵⁵, through a defect in nitric oxide activity which may be inhibited through age-, disease-, and behavior-related pathways. Intervention on modifiable health behaviors, especially reducing body weight and increasing physical activity, may in theory be a safe strategy to reduce the risk of both erectile and endothelial dysfunction. We hypothesized that lifestyle changes aimed at reducing body weight and increasing physical activity would induce amelioration of erectile and endothelial functions in obese men. We conducted a randomized controlled trial involving 110 obese men with ED⁵⁶. Men assigned to the intervention group were entered in an intensive weight loss program, involving personalized dietary counseling and exercise advice and regular meetings with a nutritionist and personal trainer. Men assigned to the control group received general guidance on weight loss at each visit. After 2 years, men randomized to the intervention had lost significantly more weight, increased their physical activity, experienced favorable changes in physiologic measures of endothelial dysfunction, and had significant improvement in their ED score compared with men in the control group.

This study provided evidence that sustained lifestyle changes can partially ameliorate erectile function in obese men. In the Massachusetts Male Aging Study, Derby et al.⁵⁷ found that men who were overweight at baseline were at an increased risk of developing erectile dysfunction regardless of whether they lost weight during the follow-up records. In quantitative terms, this means that sedentary men may be able to reduce their risk of erectile dysfunction by adopting regular physical activity at a level of at least 200 kcal/d, which corresponds to walking briskly for 2 miles⁵⁸. About one third of obese men with erectile dysfunction regained their sexual activity after 2 years of adopting health behaviors, mainly regular exercise and reducing weight. This may be in line with epidemiological evidence that physical activity was associated with a 30% lower risk of erectile dysfunction, while obesity was associated with a 30% higher risk of erectile dysfunction¹². Additionally, men in the intervention program showed improvement in the number of surrogate traditional and novel cardiovascular risk factors, which were better than those seen in control men. Although the findings may not be totally generalizable to primary care cli-

nics as the intervention was very intensive and involved many contacts with the study team, this should not detract from the potential importance of the findings for the public health, in the light of the mounting evidence that sustained lifestyle modifications have profound impact on diseases.

At the present, there are no studies that have evaluated the effect of lifestyle changes on sexual dysfunction in subjects with the metabolic syndrome. As healthy diets and increasing exercise can reduce the circulating levels of CRP and ameliorate endothelial function in patients of both sexes with the metabolic syndrome⁵⁹, it might be speculated that these changes have a positive effect of sexual problems of these patients, but this hypothesis remains to be demonstrated.

Fitness fatness

Because there is no reason to assume that there have been mass decreases in resting metabolic rate or genetic mutations that affect energy metabolism, decreases in average daily energy expenditure appear to be the most likely cause of the increases in obesity in the population⁶⁰. It seems likely that the probable decline in energy expenditure is due to the more subtle changes of gradually engineering the need to expend energy out of daily life. Some of the more prominent examples of this trend include the increasing mechanization in the workplace, labor-saving devices for the house and yard, and the ubiquitous use of computers at work and at home. For example, Haskell⁶¹ estimates that a worker who substitutes 2 minutes of e-mailing per hour instead of walking to a colleague's office down the hall would result in the energy equivalent of 11 lb in a decade.

The idea that exercise promotes cardiovascular health enjoys considerable support from epidemiologic evidence. In both men and women, there is an inverse relation between the level of physical activity and the incidence of cardiovascular disease, prompting the inclusion of an exercise program in recommendations for the prevention of cardiovascular disease⁶². Although exercise training has a favorable effect on the severity of traditional cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and obesity, the effect of exercise appears to be independent of these factors⁶³. Physical exercise increases coronary blood flow, resulting in increased shear stress on the surface of the endothelium⁶⁴. Endothelial cells respond to short-term increases in shear stress by producing vasodilator com-

pounds such as prostacyclin and NO. Sustained increase in shear stress elicit an adaptive response in endothelial cells that is manifested, in part, by increased expression of the enzyme that catalyzes NO production. Endothelial function in animals that perform regular exercise is improved as a result of increased endothelial NO production and is better than in animals that do not exercise⁶⁵. Such adaptive responses of the endothelium have been demonstrated in the coronary circulation of humans⁶⁶.

From the standpoint of preventive medicine, the debate of the relative importance of fitness *versus* fatness in reducing the inflammatory status associated with obesity and the metabolic syndrome seems largely academic⁶⁷. Sedentary behavior and excess body weight both seem to contribute to increased inflammatory status; regular physical activity is a common treatment of low fitness and excess weight, and also is a critical component of long-term weight management. Western societies actually spend a huge part of their health care costs on chronic disease treatment and interventions for risk factors. Promotion of healthful lifestyles for primary prevention among individuals at all ages yield great benefits and reduce the burden of chronic diseases, primarily cardiovascular diseases.

Conclusions

Obesity and the metabolic syndrome are highly prevalent in the U.S. population. Thus, a large group of people are at increased risk for developing diabetes and cardiovascular disease. Because endothelial dysfunction may play a role in the pathophysiology of both these conditions and erectile dysfunction, the high prevalence of erectile dysfunction in people with obesity or the metabolic syndrome is of potential concern.

The interest that is currently being addressed to inflammatory markers is not fortuitous, considered the link between obesity, type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, three pathological conditions increasingly recognized as having an inflammatory genesis, and increasing the risk of ED. Not less important are the differences between the subcutaneous and visceral compartments of adipose tissue. On the whole, these differences can be translated in terms of visceral fat being associated to a greater risk of development of diabetes mellitus, atherosclerosis, dyslipidemia, hypertension and cancer than subcutaneous fat^{68,69}.

Although leisure-time physical activity levels are generally low in the USA, there is no evidence for

their decline in recent decades. However, sedentary lifestyle has become more prevalent and pervasive as reflected by the increasing time spent watching television in the past several decades⁷⁰. Given the strong relationship observed between sedentary lifestyle and obesity and diabetes risk, public health campaigns to reduce obesity and diabetes should not only promote increasing exercise levels, but also decreasing sedentary behaviors, especially prolonged TV watching. Substantial health benefits

can be gained by even light to moderate activity such as doing household chores and by engaging in simple and convenient activities such as walking. Exercise may also provide psychologic benefits, including an enhanced sense of well-being and an improved quality of life.

All this should prompt the adoption of healthy lifestyles in order to reduce the prevalence of obesity and the metabolic syndrome, and hopefully the burden of sexual dysfunction.

References

- 1 Braun M, Wassmer G, Klotz T, Refenrath B, Mathers M, Engelmann U. *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male-Survey*. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
- 2 Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. *JAMA* 1999;281:537-44.
- 3 Hopps CV, Mulhall JP. *Novel agents for sexual dysfunction*. *BJU International* 2003;92:534-8.
- 4 National Center for Chronic Prevention and Health Promotion. *Defining overweight and obesity*. Available at: www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/defining.htm. Accessed March 25, 2005.
- 5 Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. *Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
- 6 Serdula MK, Mokdad AH, Williamson DF, Galuska DA, Mendelein JM, Heath GW. *Prevalence of attempting weight loss and strategies for controlling weight*. *JAMA* 1999;282:1353-8.
- 7 National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Overweight, obesity, and health risk*. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
- 8 WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemics*. Geneva: World Health Organization 1998.
- 9 National Heart Lung and Blood Institute. *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):S1S-210S.
- 10 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 11 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA* 2002;287:356-9.
- 12 Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. *Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study*. *Ann Intern Med* 2003;139:161-8.
- 13 Litwin MS, Nied RJ, Dhanani N. *Health-related quality of life in men with erectile dysfunction*. *J Gen Intern Med* 1998;13:159-66.
- 14 Ventegodt S. *Sex and quality of life in Denmark*. *Arch Sex Behav* 1998;27:295-307.
- 15 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study*. *J Urol* 1994;151:54-61.
- 16 Carbone DJ Jr, Seftel AD. *Erectile dysfunction. Diagnosis and treatment in older men*. *Geriatrics* 2002;57:18-24.
- 17 Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. *Incidence of erectile dysfunction in men ages 40-69: longitudinal results from the Massachusetts male aging study*. *J Urol* 2000;163:460-3.
- 18 Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7)*. *Eur Urol* 2003;44:637.
- 19 Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. *Erectile dysfunction in the community: a prevalence study*. *Med J Aust* 1999;171:353-7.
- 20 Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen RM, Prins A, Thomas S, et al. *Correlates of erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study*. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:436-42.
- 21 Walczak MK, Lokhandawala N, Hodge MB, Guay AT. *Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction*. *J Gend Specif Med* 2002;5:19-24.
- 22 Chung WS, Sohn JH, Park YY. *Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction?* *Eur Urol* 1999;36:68-70.
- 23 Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. *Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study*. *Prev Med* 2000;30:328-38.
- 24 Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor H. *Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later*. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1405-11.
- 25 Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interactions*. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- 26 Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Martella R, D'Armiento M, et al. *High proportions of erectile dysfunction*

- in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:1201-3.
- 27 Khan MA, Ledda A, Mikhailidis DP, Rosano G, Vale J, Vickers M, for the Consensus Writing Committee. *Second Consensus Conference on Cardiovascular Risk Factors and Erectile Dysfunction*. *Curr Med Res Opin* 2002;18:33-5.
- 28 Solomon H, Man JW, Jackson G. *Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator*. *Heart* 2003;89:251-3.
- 29 Virag R, Bouilly P, Frydman D. *Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men*. *Lancet* 1985;1:181-4.
- 30 O'Kane PD, Jackson G. *Erectile dysfunction: is there silent obstructive coronary artery disease?* *Int J Clin Pract* 2001;55:219-20.
- 31 Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V. *Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study*. *Int J Impot Res* 2004;16:350-3.
- 32 Kaiser DR, Billups K, Manson C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. *Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in man with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease*. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179-84.
- 33 Cheitlin MD. *Erectile dysfunction. The earliest sign of generalized vascular disease?* *J Am Coll Cardiol* 2004;43:185-6.
- 34 Kopelman PG. *Obesity as a medical problem*. *Nature* 2000;404:635-43.
- 35 Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. *C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
- 36 Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. *Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
- 37 Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. *Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year*. *Circulation* 2002;105:804-9.
- 38 Bhagat K, Balance P. *Inflammatory cytokines impair endothelium dependent dilatation in human veins in vivo*. *Circulation* 1997;96:3042-7.
- 39 Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, et al. *Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment*. *Immunity* 1997;6:315-25.
- 40 Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al.; Osaka CAD Study Group. *Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
- 41 Lin Y, Lee H, Berg AH, Lisanti MP, Shapiro L, Scherer PE. *LPS activated TRL-4 receptor induces synthesis of the closely related receptor TRL-2 in adipocytes*. *J Biol Chem* 2000;275:1104-10.
- 42 Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. *Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-76.
- 43 Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. *Circulation* 2000;102:42-7.
- 44 Giugliano F, Esposito K, Di Palo C, Ciotola M, Giugliano G, Marfella R, et al. *Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokines levels in obese men*. *J Endocrinol Invest* 2004;27:665-9.
- 45 Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzo K, Krane RJ, Cohen RA. *Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence*. *N Engl J Med* 1989;320:1025-30.
- 46 De Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F, Giugliano F, et al. *Erectile dysfunction in type II diabetes: a possible link*. *Diabetologia* 2001;44:1155-60.
- 47 Higdon JV, Frei B. *Obesity and oxidative stress. A direct link to CVD?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:365-67.
- 48 Esposito K, Giugliano D. *The metabolic syndrome and inflammation: association or causation?* *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:228-32.
- 49 Roberts C, Vaziri ND, Barnard RJ. *Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability*. *Circulation* 2002;106:2530-2.
- 50 Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. *A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis*. *Circulation* 2002;106:913-9.
- 51 Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, et al. *Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction*. *Intern J Impot Res* 2003;15:231-6.
- 52 Blake GJ, Ridker PM. *Novel clinical markers of vascular wall inflammation*. *Circ Res* 2001;89:763-71.
- 53 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. *Circulation* 2000;102:2165-8.
- 54 Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. *C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications*. *Circulation* 2001;104:974-5.
- 55 Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, Khan MA, Jeremy JY, Morgan RJ, et al. *Nitric oxide and penile erections: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease?* *Cardiovasc Res* 1999;43:658-65.
- 56 Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. *Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized trial*. *JAMA* 2004;291:2978-84.
- 57 Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. *Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?* *Urology* 2000;56:302-6.
- 58 Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bou-

- chard C, et al. *Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine*. JAMA 1995;273:402-7.
- ⁵⁹ Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. *Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. JAMA 2004;292:1440-6.
- ⁶⁰ James WPT. *A public health approach to the problem of obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:S37-S45.
- ⁶¹ Haskell WL. *Physical activity, sport, and health: toward the next century*. Res Q Exerc Sport 1996;67:S37-S47.
- ⁶² Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. *Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the HAH Task Force on Risk Reduction*. Circulation 1998;97:1876-87.
- ⁶³ Shephard RJ, Balady GJ. *Exercise as cardiovascular therapy*. Circulation 1999;99:963-72.
- ⁶⁴ Niebauer J, Cooke JP. *Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress*. J Am Coll Cardiol 1996;28:1652-60.
- ⁶⁵ Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. *Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression*. Circ Res 1994;74:349-53.
- ⁶⁶ Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. *Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease*. N Engl J Med 2000;342:454-60.
- ⁶⁷ Esposito K, Marfella R, Giugliano D. *Fitness versus fatness: the debate continues*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:e20-1.
- ⁶⁸ Dusserre E, Moulin P, Vidal H. *Differences in mRNA expression of the protein secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues*. Biochim Biophys Acta 2000;1500:88-96.
- ⁶⁹ Arner P. *Regional differences in protein production by human adipose tissue*. Biochem Soc Trans 2001;29:72-5.
- ⁷⁰ Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. *Television watching and other sedentary behaviours in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women*. JAMA 2003;289:1785-91.

Domanda 1: Secondo recenti stime epidemiologiche, quanto sono gli americani sovrappeso?

- a. Meno di 10 milioni
- b. Più di 10 milioni
- c. Meno di 100 milioni
- d. Più di 100 milioni

Domanda 2: Secondo recenti stime epidemiologiche, quale è la prevalenza dell'obesità in uomini con disfunzione erettiva?

- a. Maggiore del 70%
- b. Circa il 50%
- c. Meno del 30%
- d. Nessuna delle precedenti

Domanda 3: Secondo la ATP III, la definizione che caratterizza la presenza di sindrome metabolica implica la presenza di almeno tre dei seguenti componenti:

- a. Diabete tipo 2, obesità, insulino-resistenza, disfunzione endoteliale, ipogonadismo
- b. Diabete tipo 2, obesità, ipertensione, ipercolesterolemia, insulino-resistenza
- c. Obesità addominale, ipertrigliceridemia, ridotte HDL, ipertensione, iperglicemia a digiuno
- d. Obesità, ipertensione, dislipidemia, iperglicemia, disfunzione erettile, ipogonadismo

Domanda 4: Qual è la incidenza della disfunzione erettiva in uomini con sindrome metabolica?

- a. Circa il 10%
- b. Circa il 20%
- c. Circa il 30%
- d. Nessuna delle precedenti

Domanda 5: Qual è il meccanismo patogenetico che accomuna la disfunzione erettiva, coronaropatie e vasculopatie periferiche?

- a. L'aterosclerosi
- b. La disfunzione endoteliale
- c. Tutte le precedenti
- d. Nessuna delle precedenti

Domanda 6: Quali sono negli obesi le principali citochine circolanti ad azione dannosa sull'endotelio?

- a. Molecole di adesione, proteina C reattiva
- b. Molecole di adesione, adiponectine
- c. TGF beta, interleuchina 6
- d. TNF alfa, interleuchina 6

Domanda 7: Qual è la terapia di scelta della disfunzione erettiva in soggetti con sindrome metabolica?

- a. Testosterone
- b. Testosterone ed inibitori delle fosfodiesterasi
- c. Inibitori delle fosfodiesterasi
- d. Miglioramento di ogni singolo componente della sindrome

Domanda 8: Qual è il trattamento di scelta della disfunzione erettiva in soggetti con sindrome metabolica che non rispondono alle modifiche dello stile di vita?

- a. Testosterone, se vi è ipogonadismo
- b. Inibitori delle fosfodiesterasi
- c. Tutte le precedenti
- d. Nessuna delle precedenti

Epidemiologia clinica: gli studi osservazionali

Clinical Epidemiology: Observational Studies

E. RICCI, F. PARAZZINI*

Prima Divisione Malattie Infettive, Ospedale “L. Sacco”, Milano; * Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano

Parole chiave: Epidemiologia, Studio osservazionale, Studio coorte, Studio caso-controllo, Odds ratio

Key words: *Epidemiology, Observational study, Cohort study, Case-control study, Odds ratio*

Riassunto

Prove valide dei benefici e dei rischi degli interventi sono essenziali per migliorare la qualità delle cure, nel definire le linee guida e nella politica riguardante la salute. Gli studi controllati randomizzati (RCT) e le metanalisi di RCT sono considerati il gold standard nel fornire le prove dell'efficacia di un intervento. Tuttavia, effettuare un RCT in certi casi può essere non necessario, inadeguato, impossibile o non etico. Qui, gli studi osservazionali hanno un ruolo nel giungere dove gli RCT non possono arrivare.

Mentre gli RCT producono gruppi bilanciati in tutti i fattori, noti e ignoti, che possono influire sull'esito, tutti gli studi epidemiologici sono soggetti a errore sistematico. Il lettore affronta il problema di dover valutare se l'associazione rilevata tra esposizione e malattia è causale, oppure può essere stata indotta da un errore sistematico, da un errore casuale o dalla presenza di un confondente di cui non si è tenuto conto.

Capire e interpretare i risultati di studi epidemiologici non è sempre facile, ed essi possono produrre risultati talora inconsistenti. Dal momento che sono soggetti ad una serie di problemi (errore sistematico, errore casuale, confounding) la lettura critica degli studi osservazionali richiede valutazioni specifiche. A questo scopo sono stati sviluppati strumenti che, se pure non ancora pienamente validati, sono assai utili come guida alla lettura critica di questo tipo di studi.

Summary

Valid evidence of the benefits and risks of interventions effects is essential to improvement in health care, in defining treatment guidelines and health policy documents. Randomised controlled trials (RCT) and meta-analysis of RCTs are considered the “gold standard” for providing evidence on efficacy. However, RCTs are based on hypothesis provided by epidemiological studies. Furthermore, in some cases RCTs can be unnecessary, inadequate, impossible or unethical. Then, observational studies can play a role to evaluate the parts that RCTs cannot reach.

As RCTs provide groups balanced in all factors, known and unknown, that may affect outcome, all epidemiological studies are subject to bias. The reader is facing the problem of judging whether the association between exposure and disease is causal or induced by a systematic error, a random error or by confounding.

Understanding and interpreting epidemiological reports is not always easy, and studies may produce apparently inconsistent results. As observational studies are exposed to bias, chance and confounding, their critical appraisal requires a careful assessment. Some tools are developing in order to either evaluate the quality or improve the report of observational studies.

Introduzione

Prove valide dei benefici e dei rischi degli interventi terapeutici e preventivi, nel campo della salute, sono essenziali per prendere decisioni a livello della pratica clinica, nel definire le linee guida, nel decidere le politiche sanitarie.

Come si ripete spesso, nella gerarchia della medicina basata sull'evidenza (*evidence based medicine*) il primo posto è occupato dalle metanalisi di studi clinici controllati randomizzati (*randomised clinical trials* – RCTs), seguiti dagli RCT stessi che ne forniscono la materia prima, e quindi dagli studi osservazionali, quelli di coorte per primi essendo studi longitudinali. Se-

guono i caso-controllo, e ancora i report di serie di casi o di casi singoli. Tuttavia, cronologicamente, l'ordine di questa serie si inverte.

Infatti, il primo passo nella conoscenza epidemiologica è rappresentato dall'*epidemiologia descrittiva*, che studia la frequenza, l'andamento temporale e la distribuzione geografica delle patologie o di altri rilevanti fattori sanitari nella popolazione. Il secondo passo consiste nel formulare, tramite gli studi *osservazionali*, ipotesi che spieghino le differenze osservate, quindi verificarne la correttezza o smentirle. Gli studi osservazionali non prevedono alcun intervento, ma si limitano ad osservare gli effetti di un'esposizione già avvenuta o di un intervento che sarebbe comunque stato effettuato, anche in assenza

dell'osservatore. Oltre alla formulazione delle ipotesi, poi, anche l'osservazione successiva all'introduzione di un intervento nella pratica clinica è essenziale, soprattutto nella valutazione del rischio.

L'ampio rilievo dato all'importanza degli RCT come "gold standard" dell'efficacia degli interventi ha portato negli ultimi anni a sottovalutare i metodi non sperimentali. Al contrario, gli studi osservazionali possono arrivare proprio là dove, per una serie di motivi, gli RCT non arrivano. Mentre è innegabile che un RCT ben disegnato riesca a prevenire quegli inconvenienti che possono rendere poco affidabile il risultato di uno studio osservazionale, tuttavia anche quest'ultimo, se ben disegnato e analizzato, ha spazio per fornire il suo contributo all'aumento della conoscenza.

Esistono casi in cui gli RCT semplicemente non sono necessari. È vero che si tratta di casi abbastanza rari: l'introduzione della penicillina nelle infezioni batteriche, la vaccinazione contro il vaiolo, l'anestesia per gli interventi chirurgici, l'immobilizzazione delle fratture. In tutti questi casi, ed in altri ancora, il cambiamento introdotto ha avuto risultati così drammatici che l'osservazione è stata più che sufficiente a dimostrare l'efficacia dell'intervento introdotto.

In altri casi, gli RCT possono essere inadeguati. Per sia pure validi motivi, le sperimentazioni presentano dei limiti di selezione dei pazienti, di numerosità, di durata. Infatti i criteri di inclusione nei trials sono in genere abbastanza rigidi, tendendo ad includere i pazienti entro certi limiti di età, privi di determinate patologie concomitanti, afferenti al centro (o ai centri) dove lo studio si svolge. A verificare quali esiti diano gli interventi, che sono stati valutati in una popolazione selezionata, sui pazienti che differiscono da quelli studiati per una o più di queste caratteristiche, interviene lo studio osservazionale.

Tab. I. Dove gli RCT non arrivano. *Where RCTs do not pertain.*

Gli studi clinici controllati possono essere:

- ✓ non necessari
- ✓ inadeguati
- ✓ impossibili
- ✓ non etici

Inoltre, studi anche molto numerosi possono essere inadeguati a cogliere effetti avversi rari dei farmaci. Se si considera che un farmaco può venire prescritto a milioni di pazienti nel mondo, assumono significato anche quelle reazioni avverse, gravi, che abbiano

ad esempio un'incidenza di 1 su 10.000 soggetti trattati. Sorvegliare i pazienti in trattamento permette di completare il profilo di rischio dell'intervento in esame. Oltre alla numerosità, negli RCTs anche la durata è limitata; ciò non permette l'identificazione delle reazioni avverse che si possono verificare ad una certa distanza di tempo dall'intervento, o a seguito dell'impiego continuativo di un farmaco, situazione che si verifica spesso nel caso di trattamenti per condizioni croniche.

Esistono poi casi in cui è semplicemente impossibile svolgere un RCT. Stabilire se sia preferibile far dormire un neonato supino, prono, o sul fianco per prevenire la morte in culla, richiederebbe l'arruolamento di decine di migliaia di soggetti.

Infine, non si può effettuare un RCT nei casi di fattori di rischio ambientali, lavorativi o legati a stili di vita, quali fumo, carcinogeni, agenti infettivi, per cui l'unico modo di verificare l'effetto di tali esposizioni è lo studio osservazionale.

Esiste una massa di risultati pubblicati, talora incoerenti, che provengono da un gran numero di studi epidemiologici. Quando si parla di fumo come fattore di rischio per il deficit erettile, ad esempio, Autori diversi forniscono stime molto differenti: dall'assenza di effetto ad un aumento anche elevato del rischio della disfunzione, associato a questa abitudine. Al medico, che spesso manca di una formazione epidemiologica specifica, è richiesto di saper leggere criticamente tali risultati, per applicarli nella sua pratica clinica. Come spiegarsi le differenze e valutare la qualità di uno studio epidemiologico, per capire quanta fiducia si può riporre nelle sue conclusioni?

La valutazione della qualità degli studi osservazionali è più difficile della valutazione degli studi sperimentali, e sebbene siano state ideate diverse scale e metodi per attribuire un punteggio di qualità, da utilizzare nelle metanalisi in maniera analoga a quanto avviene per gli RCT, nessuno di questi è stato ancora pienamente validato¹⁻³. In tutte queste metodologie è stata elaborata una serie di domande, volte a controllare puntualmente il rispetto delle regole basilari degli studi osservazionali, regole che mirano a eliminare i principali problemi cui è soggetto uno studio di questo tipo.

Ancora analogamente a quanto avvenuto per gli RCT, che sono stati oggetto di studio approfondito dal punto di vista sia della valutazione di qualità che del modo migliore di riportarne i risultati (CONSORT Statement^{4,5}), un qualificato gruppo di studio sta elaborando un documento che contiene la checklist degli elementi essenziali ad un buon report di stu-

di epidemiologici ⁶. La stessa lista può essere utile al lettore che si ritrovi a dover valutare autonomamente un lavoro.

Nell'epidemiologia osservazionale tradizionale sono inclusi anche gli studi di epidemiologia descrittiva (andamenti temporali e geografici della mortalità e delle malattie), per esempio gli studi basati sui dati di statistiche vitali – dati ISTAT. Questo tipo di studi non è considerato nel presente articolo, rivolto all'utilizzo che dei metodi osservazionali si fa nelle problematiche cliniche. Lo stesso tipo di disegno è utilizzato nell'epidemiologia classica delle malattie degenerative, che si occupa del ruolo dell'esposizione a fattori ambientali e occupazionali nello sviluppo delle malattie.

Studi osservazionali

Gli studi che non prevedono alcun intervento, ma si basano semplicemente sull'osservazione dei soggetti in studio allo scopo di rilevare associazioni causali, si dividono classicamente a seconda che la selezione dei soggetti sia fatta in funzione dell'esposizione al fattore studiato – gruppo esposto confrontato con gruppo non esposto, studio di coorte – o in base alla presenza della patologia – gruppo con patologia confrontato con gruppo senza patologia, studio caso-

controllo (Tab. II). Questa distinzione è fondamentale, in quanto da essa deriva la comprensione degli ambiti generali dei due tipi di studio ^{7,8}.

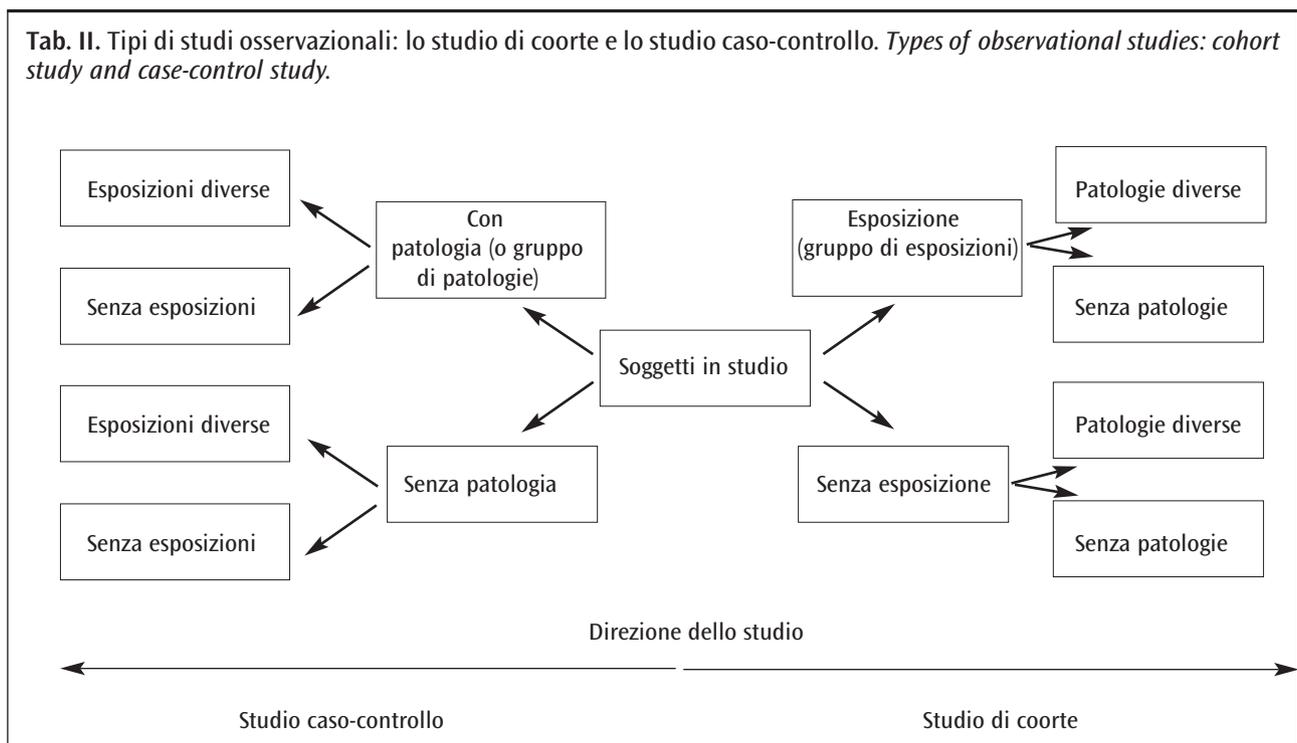
I problemi degli studi osservazionali

I principali problemi comuni agli studi osservazionali sono tre: bias di selezione, confounding ed errore casuale.

BIAS DI SELEZIONE

Negli studi di coorte, ricevere o non ricevere l'intervento, essere o non essere esposti ad un fattore di rischio, dipende non da una scelta casuale (come negli RCTs), ma da una decisione presa dal medico e/o dal paziente. Ciò aumenta la probabilità che il gruppo esposto al fattore in studio differisca da quello di confronto in alcune caratteristiche. Ad esempio, è possibile che un intervento nuovo sia somministrato con più facilità a chi non rispondeva a quello standard: il gruppo di chi riceve il nuovo intervento è perciò diverso da quello di chi rispondeva al vecchio, e continuava così secondo lo standard. Questa differenza al baseline può confondere la valutazione dell'effetto dell'intervento/esposizione.

Uno studio caso-controllo sui fattori di rischio per tumore della mammella può utilizzare l'accoppiamen-



to per età dei casi e dei controlli, eliminando così l'influenza di uno dei principali fattori che sono probabilmente differenti nei due gruppi, ma un'analisi delle caratteristiche di base può mostrare che essi differiscono in maniera statisticamente significativa sotto altri aspetti. Ogni informazione registrata che sia stata dimostrata diversa nei gruppi a confronto deve essere usata come fattore di aggiustamento nell'analisi statistica. Tuttavia è possibile che fattori non noti possano essere diversi nei casi e nei controlli, ed avere influenza sulle associazioni tra malattia e fattore di rischio, senza che sia possibile valutare quale distorsione essi introducono.

Raccogliere l'informazione più completa possibile su ogni caratteristica che si sospetta possa essere associata agli esiti in esame permette, qualora si sia verificato un bias di selezione, di utilizzare i dati nelle analisi statistiche sviluppate ad hoc^{10 11}.

IL CONFONDENTE, O "CONFOUNDING"

Il confondente è un fattore legato tanto all'esposizione quanto all'esito in studio, e può sia indebolire che rafforzare, fittiziamente, l'effetto dell'esposizione sull'esito. Oltre al legame con esposizione ed esito, caratteristica del confondente è la sua distribuzione nei gruppi diversa. Infatti, una caratteristica che sia anche fortemente predittiva dell'esito non sarà un confondente se egualmente distribuita nei gruppi a confronto. Chi riporta uno studio osservazionale deve esplicitare gli sforzi fatti per identificare e misurare tutti i potenziali confondenti. Il lettore deve cercare poi se l'informazione sulla distribuzione dei potenziali confondenti è presente, e quali metodi (statistici) sono stati utilizzati per aggirare la presenza di confondenti distribuiti in modo ineguale tra i gruppi a confronto. Come già detto per il bias di selezione, l'utilizzo dei sospetti confondenti come fattori di "aggiustamento" nelle analisi è considerato un fattore di qualità dello studio².

L'ERRORE CASUALE

È infine possibile che l'associazione rilevata tra esposizione e malattia sia dovuta al caso. Si è relativamente al sicuro da questo problema quando il potere dello studio è adeguato. Nel caso degli studi di coorte, il potere non dipende dal numero di soggetti inclusi nella coorte, ma dal numero di casi attesi per ogni singola patologia (minore la frequenza della patologia, maggiore sarà il numero di pazienti da osservare), nonché dalla frequenza del fattore di rischio nella popolazione. Per gli studi caso-controllo, oltre che la frequenza di esposizione al fattore di rischio nel campione selezionato, è rilevante in relazione al potere dello studio il numero di casi e di controlli inclusi.

Studi di coorte

Gli studi di coorte presentano sia il vantaggio di poter studiare contemporaneamente diverse patologie, sia lo svantaggio di essere logisticamente complessi, di lunga durata, e di poter considerare solo patologie relativamente comuni.

Gli studi di coorte sono simili agli RCT, in quanto confrontano gli esiti in gruppi di pazienti che hanno ricevuto o meno l'intervento. Ne differiscono invece in quanto l'assegnazione degli individui al trattamento non è casuale, e non vanno considerati per la valutazione dell'efficacia di un intervento. Possono essere condotti retrospettivamente, coprendo così un periodo di tempo assai maggiore di un RCT, e rilevare con maggiore probabilità effetti avversi rari o dilazionati nel tempo. Ad esempio, un inibitore delle proteasi (IP), la cui efficacia è stata valutata tramite un RCT durato sei mesi, apparentemente privo di effetti avversi importanti, può provocarne di severi con il protrarsi del trattamento.

I risultati degli studi di coorte si possono esprimere tanto in termini di rischio relativo, quanto di rischio assoluto (Tab. III).

Tab. III. Stimatori di misure di rischio. *Estimates of risk measures.*

Rischio assoluto (sinonimo di *incidenza*):
probabilità di insorgenza di un evento definito

Rischio relativo (RR):
rapporto tra la frequenza di un evento definito negli esposti a un fattore di rischio rispetto ai non esposti

QUANTO È RAPPRESENTATIVA LA COORTE DEGLI ESPOSTI?

La coorte degli esposti può rappresentare la popolazione generale oppure un gruppo più ristretto. Quale popolazione è rappresentata nello studio deve essere chiaro, dal momento che il lettore deve poter valutare a quali pazienti se ne applicano i risultati. Ciò si dovrebbe capire dai criteri di inclusione e di esclusione dallo studio. Nell'esempio precedente, i pazienti seguiti durante il trattamento possono essere solo pazienti mai trattati con nessun antiretrovirale, pazienti al primo trattamento con IP, pazienti al primo trattamento con lo specifico IP oggetto di studio, oppure tutti i pazienti qualunque trattamento antecedente abbiano ricevuto; possono essere stati esclusi i pazienti allo stadio C dell'infezione, e così via. Più ampi sono i criteri di inclusione, tanto più la coorte rappresenterà la totalità della popolazione potenzial-

mente esposta al fattore di rischio in studio (in questo caso, il trattamento con IP).

COME È STATA VALUTATA L'ESPOSIZIONE?

Il modo in cui viene valutata l'esposizione (presente/assente, dose, durata, solo passata/anche attuale) influisce sul rilevamento dell'associazione con gli esiti. Tornando all'esempio di fumo e deficit erettile, diversi studi valutavano in modo diverso l'esposizione, classificando tra i non fumatori gli ex fumatori, piuttosto che tenerli come categoria a parte, altri utilizzavano i pacchetti/anno, altri ancora tenevano separati durata e quantità di sigarette fumate giornalmente.

IL GRUPPO DI CHI È ESPOSTO È CONFRONTABILE CON QUELLO DI CHI NON È ESPOSTO?

Idealmente, i due gruppi, come nel RCT, dovrebbero essere simili in tutto, tranne che nel fattore in esame. Se invece tra i due gruppi esistono delle differenze sistematiche, siamo in presenza di un bias di selezione, che renderà una differenza dell'esito non attribuibile unicamente all'esposizione. Prevedere e minimizzare le fonti di errore sistematico nella selezione dei soggetti è un punto chiave nel disegno dello studio. Un modo di prevenire il bias di selezione è prevedere di appaiare i soggetti esposti e non esposti, in base alle caratteristiche che si pensa potrebbero influenzare gli esiti. Se l'età – come avviene quasi sempre – è un fattore importante rispetto all'esito, sarà opportuno scegliere per ogni soggetto esposto, un soggetto non esposto della stessa età. In tal modo, la differenza tra gli esiti non ne sarà influenzata.

È STATO ACCERTATO CON SICUREZZA CHE ALL'ARRUOLAMENTO NON ERA PRESENTE L'ESITO DI INTERESSE?

Ovviamente, se parliamo di studi di mortalità, determinare se il paziente è vivo o morto è piuttosto semplice. Lo stesso non vale per le patologie, per cui sarà opportuno che gli Autori dello studio abbiano indagato e stabiliscano esplicitamente nel loro report che i pazienti avevano anamnesi negativa per l'esito di interesse.

LA VALUTAZIONE DELL'ESITO È STATA EFFETTUATA ADEGUATAMENTE?

In uno studio della mortalità legata alla presenza di fattori di rischio cardiovascolari, non sarà necessario solo contare quanti morti ci sono state nei dieci anni successivi all'inizio dello studio, tra esposti e non esposti, ma anche quali sono le cause dei decessi avvenuti, per distinguere quelle legate ai fattori in stu-

dio dalle altre; è essenziale che le fonti di informazione siano affidabili. Esiti riportati dai soggetti in studio, senza riferimenti a referti di esami o registrazioni mediche possono essere indice di una scarsa qualità dello studio; a maggior ragione, l'assenza di descrizione della valutazione dell'esito.

LA DURATA DEL FOLLOW-UP ERA ADEGUATA? ESPOSTI E NON ESPOSTI SONO STATI SEGUITI ALLO STESSO MODO?

La durata del follow-up dipende dal tipo di esito che si attende; in funzione dell'intervento esaminato, può andare da alcuni mesi (le donne che bevono caffè durante la gravidanza partoriscono neonati sottopeso con maggiore frequenza delle donne che non ne bevono?) a parecchi anni (i fumatori si ammalano più frequentemente dei non fumatori di tumore del polmone?).

Un buon follow-up rappresenta proprio la parte di maggiore difficoltà di esecuzione. In questo periodo, i partecipanti possono allontanarsi, o rifiutare di continuare lo studio. Se i persi al follow-up sono in percentuali diverse (o avvengono in tempi diversi) nei due gruppi, allora si pone nuovamente il problema della validità del confronto, in quanto è possibile che le perdite siano legate all'esposizione o all'esito, e che quindi i risultati dello studio siano viziati. Per ciò va discussa e motivata anche la presenza di persi al follow-up.

Studi caso-controllo

In questi studi, si identificano: un gruppo di pazienti affetti da una patologia (casi), un gruppo di persone senza la patologia (controlli), e si confrontano le caratteristiche e le esposizioni precedenti dei due gruppi. Sono retrospettivi, e al contrario degli studi di coorte permettono lo studio di una sola patologia; tuttavia, sono più semplici da condurre, permettono di studiare anche malattie rare. La natura retrospettiva di questi studi li rende soggetti ad errori sistematici di varia natura (bias di selezione, bias di informazione).

I risultati di questi studi si esprimono in termini di odds ratio (Tab. IV).

COME SONO STATI IDENTIFICATI I CASI?

La definizione di "caso" deve essere estremamente chiara. In generale, parlando di una malattia, si tende a pensare che essa sia una variabile dicotomica: o è presente, o è assente. In realtà, avviene spesso che essa sia presente in grado diverso, e che sia necessa-

Tab. IV. Schema base di presentazione dei dati in uno studio caso-controllo. *Data presentation style of a case-control study.*

		Hanno la patologia		
		SI (casi)	NO (controlli)	
Esposti al fattore in studio	SI	a	b	a + b
	NO	c	d	c + d
		a + c	b + d	n
Odds: probabilità di evento/probabilità di non evento =		$\frac{a/(a + b)}{b/(a + b)}$		= a/b negli esposti
Odds: probabilità di evento/probabilità di non evento =		$\frac{c/(c + d)}{d/(c + d)}$		= c/d nei non esposti
Odds ratio (OR), che per gli eventi rari nella popolazione approssima il rischio relativo (RR), è dato dal rapporto tra l'odds negli esposti e quello nei non esposti:				
OR = (a/b)/(c/d) =		$\frac{a \times d}{b \times c}$		

rio stabilire dei criteri precisi, che definiscano univocamente quali situazioni rientrino tra i “casi” e quali no. L'esempio più immediato è quello dell'ipertensione: negli anni, i limiti di pressione sistolica e diastolica oltre i quali un paziente era definito iperteso sono cambiati. Inoltre, l'ipertensione può essere lieve, moderata o severa – anche qui, la definizione dei limiti è variata.

Quando si effettua uno studio epidemiologico, la definizione dei casi deve essere priva di ambiguità e rigorosamente standardizzata. Anche i metodi di misurazione dei criteri scelti devono essere standardizzati: uno dei criteri, ad esempio, per effettuare la diagnosi di sindrome metabolica, è la circonferenza della vita, che però cambia se presa al paziente eretto o sdraiato. Una differenza nella posizione del paziente può significare includerlo o no tra i casi.

È preferibile utilizzare i casi incidenti (cioè quelli di nuova diagnosi) anziché i prevalenti. Infatti la prevalenza non è solo influenzata dal rischio di sviluppare la malattia, ma anche dai fattori che ne determinano la durata. Inoltre, una malattia di lunga durata può rendere difficoltoso individuare quali fattori l'hanno preceduta e quali l'hanno invece seguita, soprattutto

se bisogna fare affidamento sulla memoria del paziente.

Tutti questi aspetti dovrebbero essere chiaramente esposti nella sezione metodi dello studio, in modo da permettere al lettore di capire se i diversi risultati di due studi possono essere dovuti ad una differente definizione dei casi.

DA DOVE VENGONO I CONTROLLI E COME SONO STATI DEFINITI?

In linea teorica, i controlli dovrebbero essere confrontabili ai casi in ogni fattore di rischio, tranne quello in esame. Non è necessario che i controlli siano rappresentativi della popolazione generale, particolarmente se i casi stessi non ne provengono, ovvero se i casi stessi sono stati selezionati secondo un qualche criterio. In generale, è importante che tutti i soggetti potenzialmente eleggibili come controlli abbiano la stessa probabilità di entrare nello studio. Quando, per qualsiasi causa, esista una differenza sistematica tra casi e controlli in relazione all'esposizione, si è in presenza di *bias di selezione*.

Esistono fondamentalmente due fonti da cui estrarre i controlli. I controlli selezionati dalla popolazione

ne presentano il vantaggio che è probabile che le loro esposizioni siano rappresentative della popolazione generale; tuttavia, la valutazione dell'esposizione d'interesse può non essere confrontabile con quella dei casi, in particolare se la valutazione si ottiene per "richiamo" personale. I casi sono entusiasti di cercare le possibili cause delle loro malattie, quindi più motivati dei controlli, che non hanno nessuno speciale interesse alla questione, a ricercare dettagli nel loro passato. La differenza di attitudine a ricordare eventuali esposizioni può introdurre un errore sistematico che prende il nome di *bias di informazione*.

La misura dell'esposizione può essere resa più confrontabile utilizzando come controlli pazienti con altre patologie, quindi gruppi di controllo ospedalizzati. Tuttavia, i controlli non devono essere assimilabili ai casi sia per quanto riguarda le premesse (fattori di rischio comuni per le patologie dei casi e dei controlli) che le conseguenze delle malattie (modifica dei fattori di rischio a seguito dell'insorgenza della patologia per cui i controlli sono ospedalizzati). Una causa di introduzione di errore sistematico (in senso sia di sovrastima che di sottostima del rischio) potrebbe proprio essere l'identificazione dei controlli in una sola categoria diagnostica, piuttosto che in un gruppo.

QUALE È STATA LA PERCENTUALE DI CHI HA RISPOSTO, E RESPONDERS E NON RESPONDERS SONO DIVERSI IN QUALCHE MODO?

È importante che la percentuale dei non responders sia bassa, dal momento che difficilmente si può sapere, e tener conto nell'analisi, per quali aspetti e in che misura essi sono diversi dai responders. Il livello di risposta accettabile dipende sia dalla domanda dello studio che dalla popolazione cui è rivolta. Tuttavia, in presenza di un'elevata percentuale di non responders è importante che siano stati raccolti almeno i dati fondamentali relativi all'età e al sesso; differenze tra responders e non responders per queste due carat-

teristiche ci allerteranno sulla possibilità della presenza di errore sistematico.

CASI E CONTROLLI SONO DAVVERO CONFRONTABILI?

Anche dopo aver preso tutte le precauzioni possibili, casi e controlli possono essere diversi. Confrontando le caratteristiche dei due gruppi, potremmo rilevare differenze in fattori importanti (l'età, la scolarizzazione, gli stili di vita), che anche se non significative potrebbero influenzare la valutazione del rischio. Allora, è importante che dei fattori diversi (possibili confondenti) si tenga conto al momento dell'analisi, introducendoli come termini di aggiustamento nel calcolo dell'odds ratio.

La causalità

Infine, la causalità di un'associazione, per essere plausibilmente sostenuta, deve rispettare una serie di criteri (Tab. V).

In primo luogo va rispettata l'antecedenza temporale dell'esposizione rispetto all'insorgenza della malattia; può apparire ovvio, ma esistono casi in cui è complesso determinare se si sia verificata prima l'esposizione o la malattia¹³. La stessa plausibilità biologica può seguire anziché precedere l'evidenza epidemiologica. Per esempio, sperimentazioni su animali con le sostanze cancerogene estratte dalle sigarette hanno prodotto risultati certi solo alcuni anni dopo la pubblicazione dei primi studi epidemiologici sull'associazione tra fumo di sigarette e tumori.

L'entità dell'associazione è importante in quanto è difficile, in presenza di associazioni molto forti (rischi relativi superiori a 3-5), che esse derivino da errori sistematici o casuali. Analogamente, la presenza di una relazione tra la dose, e/o la durata, e l'effetto, è una prova a favore della causalità.

Su questa linea, diminuire o eliminare un'esposizione deve portare a una riduzione conseguente del rischio di malattia.

Tab. V. Criteri per stabilire la causalità di un'associazione. *Criteria to assess causality of an association.*

- ✓ Relazione temporale
- ✓ Plausibilità biologica
- ✓ Entità dell'associazione (dimensione del rischio relativo)
- ✓ Eventuale gradiente biologico dell'effetto (relazione dose-rischio e durata-rischio)
- ✓ Consistenza (associazione osservata ripetutamente in studi, tempi e circostanze diversi)
- ✓ Specificità (una causa produce un effetto)
- ✓ Reversibilità (ridurre l'esposizione riduce i casi di malattia)
- ✓ Analogia (una relazione di causalità è già stata stabilita per un'analogia esposizione o malattia)

La consistenza dei risultati è un punto importante nella discussione della causalità di un'associazione: rilevare associazioni non nella totalità della popolazione, ma solo in alcuni sottogruppi, deve rendere cauti se non scettici nell'interpretazione di tali risultati.

Infine, bisogna sottolineare che un singolo studio epidemiologico raramente può provare definitivamente la causalità di un'associazione. Occorrono altri studi epidemiologici, possibilmente condotti su popolazioni.

In conclusione, capire e interpretare i risultati di studi epidemiologici non è sempre facile, ed essi possono produrre risultati talora inconsistenti. Dal momento che sono soggetti ad una serie di problemi (errore sistematico, errore casuale e confounding) la lettura critica degli studi osservazionali richiede valutazioni specifiche. A questo scopo sono stati sviluppati strumenti^{2,6} che, se pure non ancora pienamente validati, sono assai utili come guida ad una lettura critica.

Bibliografia

- ¹ Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al., for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. *Meta-analysis of Observational studies in epidemiology. A proposal for reporting.* JAMA 2000;283:2008-12.
- ² Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Tugwell P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS).* www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm
- ³ Begg CB, Cho MK, Eastwood S. *Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement.* JAMA 1996;276:637-9.
- ⁴ Moher D, Schultz KF, Altman DG, for the CONSORT group. *The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials.* Lancet 2001;357:1191-4.
- ⁵ Altman DG. *Systematic reviews of evaluations of prognostic variables.* BMJ 2001;323:224-8.
- ⁶ Altman D, Egger M, Pocock S, Vanderbrouke JP, von Elm E. *Strengthening the Report of Observational studies in Epidemiology.* The STROBE Statement. www.strobe-statement.org
- ⁷ MacMahon B, Trichopoulos D. *Epidemiology. Principles and Methods.* Boston: Little Brown 1996.
- ⁸ Valsecchi MG, La Vecchia C. *Epidemiologia e Metodologia epidemiologica clinica.* Genova: Accademia Nazionale di Medicina 1999.
- ⁹ Altman D, Schultz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. *The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration.* Ann Intern Med 2001;134:633-94.
- ¹⁰ Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research, vol. I. The analysis of case-control studies.* Lyon: IARC 1980 (IARC Sci. Pub. no. 32).
- ¹¹ Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research, vol. II. The design and analysis of cohort studies.* Lyon: IARC 1987 (IARC Sci. Pub. no. 82).
- ¹² Hill AB. *Principles of medical statistics.* London: Lancet 1937.
- ¹³ International Agranulocytosis Aplastic Anemia Group. *Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use special reference to analgesics.* JAMA 1986;256:1749-57.

Domanda 1: Gli studi caso-controllo possono essere:

- a. Solo retrospettivi
- b. Solo prospettici
- c. Sia retrospettivi che prospettici

Domanda 2: Gli studi caso-controllo:

- a. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con un'esposizione
- b. Mettono in relazione diverse patologie con un'esposizione (o gruppo di esposizioni)
- c. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con diverse esposizioni

Domanda 3: Gli studi di coorte:

- a. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con un'esposizione
- b. Mettono in relazione diverse patologie con un'esposizione (o gruppo di esposizioni)
- c. Mettono in relazione una patologia (o un gruppo di patologie) con diverse esposizioni

Domanda 4: Se vogliamo studiare una malattia rara, scegliamo:

- a. Un disegno caso-controllo
- b. Un disegno di coorte

Domanda 5: Se vogliamo studiare l'incidenza di una patologia nella popolazione, scegliamo:

- a. Un disegno caso-controllo
- b. Un disegno di coorte

Domanda 6: Negli studi di coorte la lunghezza del follow-up:

- a. È sempre di alcuni anni
- b. Dipende dall'esito in studio
- c. Dipende dalla numerosità della coorte

Domanda 7: Il confondente è un fattore legato:

- a. All'esposizione studiata
- b. All'esito in esame
- c. Sia all'esposizione che all'esito

Domanda 8: Il confondente ha influenza sulla relazione tra esposizione ed esito:

- a. La rafforza
- b. La indebolisce
- c. Può sia rafforzarla, sia indebolirla

Domanda 9: I risultati degli studi caso-controllo si esprimono in termini di:

- a. Odds ratio
- b. Rischio relativo
- c. Rischio assoluto

Domanda 10: È sinonimo di incidenza:

- a. Odds ratio
- b. Rischio relativo
- c. Rischio assoluto

Successfully Intra-Cytoplasmic Sperm Injection with Cryopreserved-Thawed Spermatozoa in a Male with Seminoma and Azoospermia Post-Chemotherapy. A Case Report

Successo della iniezione intra-citoplasmatica degli spermatozoi crioconservati di un paziente affetto da seminoma ed azoospermia post-chemioterapia. Descrizione di un caso

A. BRIGANDÌ, M. PERINO, A. ABATE, M. TRIPEPI, F. ABATE*, F. MASTROENI*, C. ARAGONA*, V. BENEDETTO**

Centre of Human Reproduction of Messina; * Urology Unit of "Papardo" Hospital of Messina; ** University Institute of Gynaecology of Messina

Key words: ICSI, Seminoma, Azoospermia, Chemotherapy, Cryopreservation

Parole chiave: ICSI, Seminoma, Azoospermia, Chemioterapia, Crioconservazione

Summary

Male fertility is affected by the treatment of testicular cancer. The maximum time recovery is of ten years in 84% of cases. In most cases the cryopreservation of spermatozoa, in order to use them for assisted reproductive techniques, can solve the secretory infertility due to the treatment of the cancer.

In this study, that was completed in Italy before the law number 40 dated the 19th February 2004 on the rules about human assisted reproduction, we report a case of a man 35 years old with azoospermia after treatment of a testicular seminoma. He underwent chemo and radiotherapy. Before the treatment his spermatozoa were cryopreserved. After a five years period from the end of the treatment, he demanded for paternity. We used his cryopreserved-thawed spermatozoa to perform an Intra Cytoplasmic Sperm Injection. The recovery of motile spermatozoa after thawing was very low. All the five Metaphase II oocytes recovered from his partner, after a stimulated cycle according to the long protocol, were injected with immotile spermatozoa. Regular fertilization was obtained only in three out of the five injected oocytes. One zygote did not cleaved and we could transfer two embryos of quite good quality. A singleton pregnancy was obtained and a healthy girl was born.

Therefore, cryopreservation of spermatozoa is useful to solve the problem of infertility in men that underwent the oncology therapy. It has to be part of the therapeutic program of these patients. After failing the preventive cryopreservation of the ejaculate, the testicular sperm extraction can be performed for the Intra Cytoplasmic Sperm Injection procedure.

Riassunto

La fertilità maschile è gravemente compromessa dal trattamento del carcinoma testicolare. Il tempo di recupero massimo può essere nell'84% dei casi di dieci anni. La crioconservazione degli spermatozoi, al fine di utilizzarli per le tecniche di riproduzione assistita, può risolvere l'infertilità di tipo secretorio dovuta alla cura della neoplasia.

In questo studio, portato a termine prima dell'entrata in vigore in Italia della legge n. 40 del 19 febbraio 2004 concernente le norme in materia di procreazione medicalmente assistita, descriviamo il caso di un uomo di 35 anni con azoospermia acquisita dopo il trattamento di un seminoma testicolare. Il paziente si è sottoposto a chemio- e radioterapia. Prima del trattamento, ha eseguito la crioconservazione del proprio seme. Dopo cinque anni dalla fine del trattamento, ha manifestato il desiderio di paternità. Abbiamo utilizzato gli spermatozoi, preventivamente crioconservati, per eseguire una iniezione intracitoplasmatica. Il recupero di spermatozoi mobili allo scongelamento è stato molto scarso. I cinque ovociti in metafase II, recuperati dalla partner dopo un ciclo di induzione della crescita follicolare multipla secondo il protocollo lungo, sono stati tutti iniettati con spermatozoi immobili. Una fertilizzazione regolare è stata ottenuta soltanto in tre dei cinque ovociti iniettati. Uno zigote non si è diviso ed è stato possibile trasferire solo due embrioni di qualità accettabile. È stata ottenuta una gravidanza singola con la nascita di una femmina in buona salute.

Enfatizziamo pertanto l'efficacia della crioconservazione degli spermatozoi per risolvere il problema della infertilità in uomini che si sottopongono a terapia oncologica. Tale procedura deve far parte integrante del programma terapeutico di questi pazienti. In caso di fallimento della crioconservazione preventiva dell'eiaculato, può essere eseguito il prelievo testicolare degli spermatozoi.

Introduction

It has been estimated that the incidence of malignant tumours in infertile men is 0.4-1.1%^{1,2}.

As infertile men with abnormal semen analysis have a 20-fold greater incidence of testicular cancer compared to the general population, patients and physicians should be aware that one of the causes of infertility could be cancer; particularly testicular cancer³. Testicular cancer and Hodgkin's disease represent two of the most frequent cancers in young adult males^{1,2}. 50-70% of testicular cancer patients have poor seminal quality before oncology treatment. In particular, the parameters of semen in non-seminoma testicular tumours appear statistically significantly lower than in seminoma^{4,5}.

This impairment might relate to the direct effect of the tumour, to the production of β -hCG by some cancer histotypes, and in Hodgkin's disease to the common symptoms such as fever, weight loss and general stress^{6,7}.

Seminoma is a tumour of the undeveloped germ cell. The spermatozoon used for the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is a matured cell, so it is not a malignant cell, but it can carry chromosomal or gene defects. Even, it is postulated that the chromosomal instability may be a factor in the development of malignancy for testicular tumours⁸.

Nevertheless, some authors do not report any statistically significant difference in the frequencies of chromosomal aberrations between controls and testicular cancer patients^{9,10}.

Chemotherapy and radiotherapy damage germ cells, while surgical treatment could impair the capability to ejaculate. These side effects may be avoided in part by selective lymphadenectomy with preservation of thoracolumbar ganglia and by shielding the contra lateral testis from radiation¹¹.

The improvement in prognosis over the past years, the young age of the patients and information from the existing literature regarding poor semen quality, still before anticancer therapy, make semen cryopreservation prior to the oncology treatment mandatory, as such a treatment may induce minor or major alterations in spermatogenesis, including possible transitory or irreversible azoospermia¹²⁻¹⁴.

The following case, occurred in Italy before the law number 40 dated the 19th February 2004 on the rules about human assisted reproduction, demonstrates the significance of the deep freezing semen previous to anti cancer therapy, for a young man with a testicular seminoma, in order to successfully plan his fatherhood.

Materials and methods

CASE REPORT

The patient was a 35 years old man. He was diagnosed a seminoma of the right testicle. Pathohistology confirmed the above diagnosis. The spermiculture was positive for staphylococcus aureus. Hormonal and genetic examinations were normal and no Y-microdeletion was found. The right testicle was 25 ml volume, the left one was 20 ml volume. The deference vases were palpable.

Staging tests such as the ultrasound scan of the abdomen, lung X-rays and computed tomography (CT) scan of the retroperitoneal space were performed. The CT scan of the abdomen showed several pathologically enlarged lymph nodes, up to 3 cm in diameter, between the aorta and the inferior vena cava. No metastases were observed in the parenchymal organs. The above tests established a clinical radiological stage of II A. The tumour markers α -fetoprotein (AFP) and β -human chorionic gonadotrophin (β -hCG) were normal.

Before oncology treatment, patient was counselled to cryopreserve his semen. Then, he underwent orchidectomy and a combined chemotherapy composed of etoposide plus cisplatin and bleomycin. The above therapy was administered on three cycles.

Finally, complete remission was achieved and the patient stopped the treatment.

Five years later the couple demanded for parenthood. Azoospermia was ascertained in the ejaculate by three repeated monthly controls.

Therefore, the cryopreserved semen was used for the assisted reproduction. The seminal parameters before freezing were as follows: volume up to 2.5 ml, sperm concentration equal to 4.1 millions per ml and there was 4% of progressive motile spermatozoa.

FREEZING PROTOCOL

Ejaculated semen was allowed to liquefy for about 30 minutes. A 10 μ l aliquot was put in Makler chamber to assess the concentration and motility of spermatozoa¹⁵. Sperm morphology was assessed based on the Kruger strict criteria 1993.

Freezing was performed in sperm freezing medium (Life Global®). According to the recommendations for use, to avoid cold shock at first the medium was warmed to room temperature. To each 1 ml of sperm 0.7 ml of medium was added in drops while gently swirling. The mixture was allowed to equilibrate at room temperature for 10 minutes and then drawn in-

to 0.3 ml CBS™ high security straws with hydrophobic plug, leaving approximately 1.5 cm of air at the end of the straw. The straws were sealed by the CBS™ SYMS unit.

The programmable freezer CryoLogic CL-8800 (Freeze Control®), operating with a computer IBM compatible, and the CryoGenesis™ software were used to freeze. The fast protocol was applied. The temperature started at 32°C and cooled until 4.0°C at 4.00°C/min. It was stable for 5 minutes and then went up to -8.0°C at 4.00°C/min. After one minute, manual seeding was performed and the temperature reached -20.0°C by 10.00°C/min. Finally, it went up to -50.0°C at 8.00°C/min and the straws were directly plunged into liquid nitrogen.

THAWING PROTOCOL AND SEMEN PREPARATION BEFORE ICSI

The straws were kept at room temperature for 5 minutes and then immersed in 37°C water bath for 10 minutes. Then, their content was processed through the swim up method as follows. At first, it was washed at 300 g for 10 minutes in 2 ml HTF plus with hepes (Life Global®) and then the pellet was overlaid by 1 ml aliquot of life global medium (Life Global®). It was incubated at 37°C and 5% atmosphere for up to one hour. Thereafter, microscopic examination was performed to assess the number and the motility of spermatozoa harvested. Hypoosmotic swelling test (HOST) was performed (Hypo®, IVF Science) for vitality examination.

INDUCTION OF MULTIPLE FOLLICULAR GROWTH

The partner was 36 years old. She had normal physical, hormonal and genetic examinations. She underwent controlled ovarian stimulation according to the long protocol. The gonadotrophin-releasing hormone agonist (Decapeptyl depot®, IPSEN) was administered on the 21st day of the previous menstrual cycle to obtain pituitary down regulation. The gonadotrophins (Fostimon®, AMSA) administration started on the 2nd day of the current menstrual cycle at a dosage of 150 IU for up to 18 days. Monitoring by the trans vaginal ultrasound and the 17 beta oestradiol plasmatic assays were carried out on the 5th, 7th and 12th day of the stimulated cycle.

OVUM PICK UP AND ICSI PROCEDURE

On day 0, oocytes were collected by the transvaginal follicular aspiration ultrasound guided 36 h after 10.000 IU human Chorionic Gonadotrophin injection (Gonasi HP®, AMSA) and cultured for up two hours in medium without hepes (Global®, LifeGlobal). Thereafter, they were denuding in hyaluronidase

(hyaluronidase, LifeGlobal) and checked for the evaluation of the grade of maturation. The metaphase II oocytes underwent ICSI procedure.

ICSI was performed in droplets of HTF plus with hepes (HTF plus, LifeGlobal) under oil (LiteOil®, LifeGlobal) with the use of polyvinylpyrrolidone (PVP, LifeGlobal) in the droplet containing the prepared sperm. After ICSI, the injected oocytes were washed and then placed in droplets of culture medium (Global®, LifeGlobal) under oil (LiteOil®, LifeGlobal).

ASSESSMENT OF FERTILIZATION AND EMBRYO DEVELOPMENT

On day + 1, fertilization was checked 16-18 h after injection taking into account the following parameters: the pronuclear morphology, the nucleolar morphology and the polar body alignment with respect to the longitudinal axis of pronuclei.

The fertilized oocytes were transferred to fresh culture medium (Life Global®) until the control of the cleavage and morphological assessment that were performed on the day after (day + 2). The cleaved oocytes were transferred again to fresh culture medium.

EMBRYO TRANSFER

On day + 3, immediately before the embryo transfer procedure, the embryos were checked for the evaluation of the grading. It was carried out on the base of the assessment of the following parameters: the number of blastomers, their symmetry, the percentage of fragmentation and the quality of cytoplasm. Four grades were thus distinguished: Grade A, even blastomeres, no fragmentation; Grade B, even or uneven blastomeres, fragmentation < 20%; Grade C, even or uneven blastomeres, fragmentation > 20% and < 50%; Grade D fragmentation > 50%.

LUTEAL PHASE SUPPORT

The luteal phase was supported by daily intramuscularly injections of 50 mg progesterone (Prontogest®, AMSA) starting on the day 0 for up to 15 days after the embryo transfer. Then, the plasmatic evaluation of β -hCG was performed.

Results

A total of five oocytes were obtained. They were all metaphase II grade.

After thawing, the spermatozoa appeared immotile and morphologically abnormal above all for the high frequency of atypical heads and vacuols. Only sper-

matozoa with functionally intact membrane and less morphologically abnormal were used for ICSI.

Three out of the five oocytes injected were normally fertilized. Two of them showed the pronuclei centralized and juxtaposed (pattern A), the third one had the pronuclei centralized but not juxtaposed (pattern C). The nucleoli were large size aligned in the first one (pattern 1), large size scattered in the second one (pattern 2) and small size scattered in the third one (pattern 4). The polar bodies alignment, with respect to the longitudinal axis of pronuclei, was longitudinal in the first two oocytes (pattern α). The third oocyte displayed different alignment for each of its polar bodies (pattern γ).

At cleavage control on day + 2, the first two oocytes cleaved (pattern A1 α and A2 α respectively), the third one did not (pattern C4 γ). Both cleaved zygotes had four blastomers. The first one showed four even cells, clear cytoplasm, one visible nuclei in each blastomer and no fragmentation. The second one had slightly uneven cells, with about a 10% of fragmentation, clear cytoplasm and one cell with two nuclei.

On day + 3, immediately before transfer, the first embryo had eight even blastomers with initial compacting and the second one had eight uneven blastomers still with about 10% of fragmentation.

After two weeks the pregnancy test, assessed by the dosage of the plasmatic β -hCG, was positive.

One month later, the trans vaginal ultrasound examination evidenced one gestational sac with one embryo in the uterus displaying the fetal heartbeat.

At the first trimester, bleeding with pelvic pain took place. They spontaneously stopped with bed rest.

The ultra screen at the twelfth week of gestation was normal.

The couple refused to undergo amniocentesis.

At the 38^o gestational week the women underwent elective caesarean operation and a 2,950 kilos weight female was born. She was in good health.

Discussion

The importance of cryopreservation of semen before treatment for cancer derives from the evidence that most patients undergoing chemotherapy become azoospermic about 7-8 weeks after starting treatment¹⁶.

Approximately two thirds of these men have retrievable testis sperm, which may be used with ICSI to have healthy offspring¹⁷⁻¹⁹. The retrieved testicular

spermatozoa can be frozen but they may reduce the pregnancy rate^{19,20}.

It could be assumed that the fertilization rate depends on sperm parameters²¹, still, according to the data from existing literature, there is no simple and universal model for predicting the sperm fertilizing potential *in vitro*²².

In particular, as with the general population with non-obstructive azoospermia, clinical and histologic parameters were unable to predict with certainty the testicular sperm extraction (TESE) outcome in an individual patient^{23,24}.

The stage of spermatogenesis is also very important, as the fertilization rate is 64% with spermatozoa and 40% with round spermatids²⁵.

We know that cytotoxic anti-neoplastic therapy acts mainly on proliferating type B spermatogonia²⁶. However, recovery of spermatogenesis depends on the survival of type A spermatogonia and the severity and duration of spermatogenic impairment after chemotherapy correlates with the numbers of type A spermatogonia that are destroyed²⁷.

At this regard, some studies suggest that the highest risks for sterility in young cancer survivors are radiotherapy, particularly doses > 40 Gy delivered to para-aortic and pelvic lymph nodes, and alkylating chemotherapy²⁸.

It is not possible to know with certainty why some patients remain persistently azoospermic after chemotherapy²⁹. Individual susceptibility to gonadotoxic effects of chemotherapy may be implicated in some patients; in others, a pre-existing spermatogenic impairment, caused by the testicular tumour itself, may contribute to a more severe degree of spermatogenesis damage than usual¹⁹.

Finally, one important matter of concern is the potential genetic risk associated with the use of assisted reproductive techniques in men with non-obstructive azoospermia after treatment for cancer.

It is postulated the possibility of an increased incidence of tumours in the offspring and the appearance of the consequences of the mutagenic effects of chemotherapy on germ cells³⁰.

Even if an increased incidence of sperm chromosomal abnormalities during and immediately after receiving chemotherapy is considered to be a transient effect of cytotoxic drugs, it is demonstrated that a significant increase in the frequency of sperm aneuploidy may persist until least 18 months after the initiation of chemotherapy³¹.

The clinical impact of such a rise in sperm chromosomal abnormalities remains still to be clearly defi-

ned, but, theoretically, it could lead to spontaneous abortions, stillbirths or birth defects in chromosomally abnormal children³².

Conclusions

The reported case demonstrates that patients who are azoospermic, because of treatment by surgery, chemotherapy and radiotherapy for a testicular cancer,

can plan parenthood thanks to new methods in assisted reproductive technologies.

The collaboration of all specialists participating in the treatment of these patients is of great importance. Because of the potential genetic risks of the TESE-ICSI programme, we emphasize the cryopreservation of the ejaculate, even in cases of very poor semen quality, and the freezing of spermatozoa retrieved through biopsy of healthy testicular tissue in cases of azoospermia before starting gonadotoxic therapy.

References

- Meirow D, Schenker JG. *Cancer and male infertility*. Hum Reprod 1995;10:2017-22.
- Padron O, Sharma RK, Thomas AJ, Agarwal A. *Effects of cancer on spermatozoa quality after cryopreservation: a 12-year experience*. Fertil Steril 1997;67:326-31.
- Raman JD, Norbert CF, Goldstein M. *Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis*. J Urol Nov 2005;174:1819-22.
- Botchan A, Hauser R, Yogev L, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, et al. *Testicular cancer and spermatogenesis*. Hum Reprod 1997;12:755-8.
- Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, et al. *Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality*. Hum Reprod 2003;18:796-801.
- Vigersky RA, Chapman RM, Berenberg J, Glass AR. *Testicular dysfunction in untreated Hodgkin's disease*. Am J Med 1982;73:482-6.
- Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, Rørth M. *Gonadal function in men with testicular cancer*. Semin Oncol 1998;25:224-33.
- Gundy S, Baki M, Bodrogi I, Czeizel A. *Persistence of chromosomal aberrations in blood lymphocytes of testicular cancer patients*. Oncology 1992;49:376-80.
- Alvarez R, Tusell L, Genesca A, Miro R, Garcia-del-Muro X, Egozcue J. *Absence of chromosomal instability in spermatozoa of men affected by testicular cancer*. Hum Reprod 1999;14:247-51.
- Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlengel PN. *Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy*. Cancer 2001;92:1632-7.
- Res U, Res P, Kastelic D, Stanovnik M, Kmetec A, Merlo A. *Birth after treatment of a male with seminoma and azoospermia with Cryopreserved-thawed testicular tissue*. Hum Reprod 2000;15:861-4.
- Bahadur G. *Fertility issues for cancer patients*. Mol Cell Endocrinol 2000;169:117-22.
- Richards MA, Stockton D, Babb P, Coleman MP. *How many deaths have been seen avoided through improvements in cancer survival?* Br Med J 2000;320:895-8.
- Laguna MP, Pizzocaro G, Klepp O, Algaba F, Kisbenedek L, Leiva G. *EAU guidelines on testicular cancer*. Eur Urol 2001;40:102-10.
- World Health Organization. *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*. 4th Edn. Cambridge: Cambridge University Press 1999.
- Pont J, Albrecht A. *Fertility after chemotherapy for testicular germ-cell cancer*. Fertil Steril 1997;68:1-5.
- Kohn FM, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Montag M, van der Ven H, Schill WB. *Testicular sperm extraction in a patient with metachronous bilateral testicular cancer*. Hum Reprod 2001;16:2343-6.
- Damani MN, Master V, Meng MV, Burgess C, Turek P, Oates RD, et al. *Postchemotherapy ejaculatory azoospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection*. J Clin Oncol 2002;20:930-1036.
- Meseguer M, Garrido N, Remohí, Pellicer A, Simón C, Martínez-Jabaloyas JM, et al. *Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy*. Hum Reprod 2003;18:1281-5.
- Thompson-Cree M, McClure N, Donnelly Eilish T, Steel KE, Lewis S. *The effects of cryopreservation on testicular sperm nuclear DNA fragmentation and its relationship with assisted conception outcome following intracytoplasmic sperm injection*. Andrology October/November 2003;7(4)special issue.
- Olsen J. *Measuring male fertility: epidemiological aspects*. In: Robaire B, Chemes H, Morales CR, eds. *Andrology in the 21st Century*. Proceeding of the VII International Congress of Andrology. Englewood: Medimond Medical Publications 2001:261-9.
- Jedrzejczak P, Pawelczyk L, Taszarek-Hauke G, Kotwicka M, Warchol W, Kurpisz M. *Predictive value of selected sperm parameters for classical in vitro fertilization procedure of oocyte fertilization*. Andrology 2005;37:72-82.
- Mulhall JP, Burgess CM, Cunningham D, Carson R, Harris D, Oates RD. *Presence of mature sperm in testicular parenchyma of men with non-obstructive azoospermia: prevalence and predictive factors*. Urology 1997;49:91-5.
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, et al. *Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients?* Hum Reprod 1997;12:80-6.
- Gianaroli L, Magli MC, Selman HA. *Diagnostic testicular biopsy and cryopreservation of testicular tissue as an alternative to repeat surgical openings in the treatment of azoospermic men*. Hum Reprod 1999;14:1034-8.

- ²⁶ Meistrich ML. *Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis*. Eur Urol 1993;23:136-42.
- ²⁷ Meistrich ML. *Quantitative correlation between testicular stem cell survival, sperm production and fertility in the mouse after treatment with different cytotoxic agents*. J Androl 1982;3:58-68.
- ²⁸ Damenwood MD, Grochow LB. *Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic diseases*. Fertile Steril 1986;45:443-59.
- ²⁹ Naysmith TE, Blake DA, Harvey VJ, Johnson NP. *Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future?* Hum Reprod 1998;13:3250-5.
- ³⁰ Arnon J, Meirou D, Lewis-Roness H, Ornoy A. *Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos*. Hum Reprod Update 2001;7:394-403.
- ³¹ De Mas P, Daudin M, Vincent MC, Bourrouillou G, Calvas P, Mieusset R, et al. *Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin*. Hum Reprod 2001;16:1204-8.
- ³² Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, et al. *Human aneuploidy incidence, origin and etiology*. Environ Med Mutagen 1996;28:167-75.

Domanda 1: Di quante volte, rispetto alla popolazione generale, è aumentata l'incidenza di cancro testicolare negli uomini infertili con alterati parametri seminali?

- a. 5 volte
- b. 10 volte
- c. 15 volte
- d. 20 volte

Domanda 2: In quali forme neoplastiche si osservano i peggiori parametri seminali?

- a. Linfomi di Hodgkin
- b. Linfomi non Hodgkin
- c. Tumori testicolari non seminomatosi
- d. Seminomi

Domanda 3: Su quali cellule del testicolo agisce principalmente la chemioterapia?

- a. Cellule di Leidig
- b. Cellule del Sertoli
- c. Spermatidi
- d. Spermatogoni di tipo A
- e. Spermatogoni di tipo B

Domanda 4: Dopo quanto tempo dall'inizio del trattamento antineoplastico si manifesta l'azoospermia?

- a. 7-8 settimane
- b. 9-10 settimane
- c. 11-12 settimane
- d. 13-14 settimane

Domanda 5: Fino a quando può persistere, dopo l'inizio della chemioterapia, un'aumentata incidenza di aneuploidia degli spermatozoi?

- a. Almeno 18 mesi
- b. Almeno 16 mesi
- c. Almeno 14 mesi
- d. Almeno 12 mesi

Avviso

Dal prossimo numero sarà presente una rubrica dedicata agli eventi congressuali futuri in tema di Medicina Sessuale e Riproduttiva. Nel frattempo pubblichiamo un avviso di Congresso che è giunto alla Redazione Scientifica, con richiesta di diffusione ai Soci S.I.A.



VI INTERNATIONAL CONGRESS ON

THERAPY IN ANDROLOGY AND IN SEXUOLOGY



*Andrology Unit and Postgraduate School of Andrology
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana*

PISA ,11-12 ,13 MAY 2006

Presidents

V. Gentile, G.F. Menchini Fabris
Vice President: M.A. Bertozzi

Scientific Committee

A. Carpi, A. Porzano, P. Rossi, L.M. Sarteschi, G. Todeschini, P. Turchi, S. Voliani

Scientific Secretariat

E. Bertoli, P. Capparelli, P. Cilurzo, N. Dinelli, A. Frangioni, C. Lemmi, E. Longo, F. Menchini Fabris,
P.F. Palego, M.S. Poggi, M. Scibona

Organizing Secretariat

L. Baldi, F. Menchini Fabris, A. Porzano
Phone: +39/050/992935 – Fax: +39/050/550033
E-mail: andrologia@ao-pisa.toscana.it

Organizing Committee

Academic Studio
Phone: +39/050/984400-984451 – Fax:+39/050/984419
E-mail: academicstudio@edbusiness.it



Risposte ai precedenti questionari, vol. 12, n. 3, settembre 2005

POTENZIALI RISCHI PER I NATI DOPO PROCEDURE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

M. Costa, D. Colia

Domanda 1: Nelle gravidanze da riproduzione assistita il rischio di parto prematuro è:

- a. Diminuito
- b. Aumentato**
- c. Uguale alle gravidanze spontanee

Domanda 2: I tassi di mortalità perinatale delle gravidanze multiple rispetto alle singole sono:

- a. 2 volte
- b. Uguali
- c. 5,9 volte**

Domanda 3: Secondo le più recenti tendenze, quanti embrioni dovrebbero essere idealmente trasferiti in utero?

- a. Tre
- b. Due
- c. Uno**

Domanda 4: Nelle gravidanze trigemine qual è il rischio di malformazioni?

- a. 1%
- b. 3%
- c. 6,7%**

Domanda 5: Secondo le più recenti meta-analisi il rischio malformativo dopo riproduzione assistita è:

- a. Aumentato del 30%**
- b. Aumentato del 67%
- c. Uguale a quello dei concepimenti naturali

Domanda 6: Il rischio malformativo della ICSI, rispetto alla FIVET è:

- a. Maggiore
- b. Minore
- c. Uguale**

Domanda 7: In che percentuale i pazienti candidati alla ICSI possono essere portatori di una delle varie anomalie genetiche legate alla sterilità maschile?

- a. 12%
- b. 24%**
- c. 6%

Domanda 8: Qual è la anomalia genetica neonatale che aumenta più evidentemente dopo ICSI?

- a. Traslocazioni bilanciate
- b. Sindrome di Down
- c. Aneuploidia dei cromosomi sessuali**

Domanda 9: L'aumento delle anomalie dell'imprinting descritto nei nati da PMA si ipotizza sia legato a:

- a. L'età materna
- b. La infertilità stessa**
- c. La origine etnica

Domanda 10: Nelle gravidanze concepite spontaneamente in coppie subfertili il rischio malformativo è correlato con:

- a. L'età della donna
- b. L'età dell'uomo
- c. La durata della infertilità**

CONSEGUENZE CROMOSOMICHE E GENETICHE NEI BAMBINI NATI CON TECNICA ICSI

I. Natali

Domanda 1: È ormai opinione comune che la ICSI sia una tecnica che espone a due tipi di rischi: procedurali, cioè legati all'eliminazione dei meccanismi di selezione naturale dei gameti, alla fertilizzazione di ovociti di scarsa qualità, alla creazione di ambienti ormonali non fisiologici, alla rottura della membrana citoplasmatica dell'ovocita, alla quantità di citoplasma aspirato nel corso della microiniezione, all'iniezione di spermatozoi anomali ecc., e i rischi legati non alla tecnica ma alla qualità degli spermatozoi iniettati e a quella degli ovociti a disposizione come conseguenza dell'eziologia dell'infertilità. Le conseguenze della tecnica ICSI, relative ai rischi procedurali o all'eziologia dell'infertilità, sono immediatamente visibili:

- a. Solo sulla frequenza dell'impianto
- b. Solo sulla percentuale delle fertilizzazioni
- c. Solo sulla divisione embrionaria
- d. Sulla percentuale delle fertilizzazioni e delle divisioni embrionarie, ma anche sul numero e la qualità delle blastocisti ottenute**

Domanda 2: Cosa vuol dire che i bambini nati con la ICSI sono esposti a rischi cromosomici?

- a. Che i loro cromosomi possono essere alterati dalla microiniezione intracitoplasmatica

- b. Che possono essere portatori di anomalie genetiche in conseguenza della ICSI
- c. **Che i loro cromosomi potrebbero avere anomalie già presenti nei padri e trasmesse grazie alla ICSI**

Domanda 3: Nel lavoro di Bonduelle et al. del 2002 28, si fa riferimento ai 1586 cariotipi eseguiti su bambini nati da ICSI. Le anomalie strutturali de novo riguardanti gli autosomi osservate nello studio erano:

- a. 0,53%
- b. 0,31%
- c. 0,37%
- d. 0,16%
- e. **0,4%**

Domanda 4: Esistono diverse evidenze sulla trasmissione "verticale", cioè di padre in figlio, delle microdelezioni del cromosoma Y grazie alla ICSI. Nello studio di Cram et al. del 2000 34 l'incidenza delle microdelezioni dell'Y negli uomini con STF (difetto idiopatico dei tubuli seminiferi o seminiferous tubule failure) e oligospermia severa era il 7%, in accordo con le percentuali riportate da altri lavori. Due di essi avevano avuto figli portatori della stessa identica delezione del padre. Che tipo di delezione era stata osservata tra i figli di uomini infertili ma con difetti spermatogenetici meno severi?

- a. Una delezione più estesa
- b. Una delezione più piccola
- c. **Nessuna delezione, in quanto i padri non ne erano portatori, e dimostrando così che la ICSI non dà delezioni de novo**
- d. Un'anomalia cromosomica

Domanda 5: Il fenomeno dell'imprinting consiste in:

- a. Ereditare un cromosoma dal padre ed un cromosoma dalla madre
- b. Ereditare sempre lo stesso cromosoma dalla madre
- c. Ereditare un allele modificato della madre
- d. **Una modificazione epigenetica di un allele, tale da alterarne l'espressione nell'individuo**

LE AZOOSPERMIE OSTRUTTIVE: RICANALIZZAZIONI DELLE VIE SEMINALI, RECUPERO CHIRURGICO DI SPERMATOZOI E LORO UTILIZZO IN CICLI ICSI

G. Beretta

Domanda 1: Qual è la percentuale delle azoospermie ostruttive?

- a. Il 10% di tutte le situazioni di azoospermia
- b. Il 70% di tutte le situazioni di azoospermia
- c. **Il 40% di tutte le situazioni di azoospermia**

Domanda 2: Il dosaggio ematochimico dell'FSH nelle azoospermie ostruttive di solito è:

- a. Normale
- b. Aumentato
- c. Diminuito

Domanda 3: Qual è la percentuale di soggetti con eterozigoti per fibrosi cistica che presentano una agenesia deferenziale?

- a. **70-80% dei casi**
- b. 20-30% dei casi
- c. 30-40% dei casi

Domanda 4: La presenza di spermatozoi nell'eiaculato dopo vaso-vasostomia attuata con tecniche microchirurgiche successiva ad una vasectomia si verifica in percentuali variabili:

- a. Dal 10-20% dei casi
- b. Dal 40-50% dei casi
- c. **Dal 70-95% dei casi**

Domanda 5: La vaso-epididimostomia eseguita per ostruzioni congenite, infettive o idiopatiche permette una gravidanza spontanea senza ricorso a tecniche di riproduzione assistita:

- a. Nel 80-100% delle coppie
- b. **Nel 20-40% delle coppie**
- c. Nel 5-10% delle coppie

Domanda 6: La possibilità di crioconservare spermatozoi, in un paziente azoospermico, deve sempre essere tenuta presente quando si esegue una biopsia testicolare:

- a. No, se è si vuole fare solo una diagnosi
- b. **Sì, sempre**
- c. Dipende dal quadro clinico

Domanda 7: La Percutaneous Epididimal Sperm Aspiration (PESA) viene utilizzata:

- a. In tutti casi di azoospermia ostruttiva
- b. Nelle azoospermie ostruttive congenite
- c. **Soprattutto in presenza di uno spermatocele epididimario**

Domanda 8: L'ICSI ha permesso di ottenere gravidanze:

- a. Solo con spermatozoi recuperati chirurgicamente dall'epididimo
- b. Solo con spermatozoi recuperati direttamente dal testicolo
- c. **Sia con spermatozoi epididimari che testicolari**

Domanda 9: Le percentuali di gravidanze cliniche ottenute con le tecniche di fecondazione assistita sono:

- Più alte con l'utilizzo di spermatozoi recuperati e crioconservati
- Più alte con l'utilizzo degli spermatozoi "a fresco"
- Non vi sono differenze sostanziali**

Domanda 10: Uno dei fattori determinanti per il successo di un ciclo di ICSI è:

- L'età della partner**
- La concentrazione di spermatozoi recuperata
- L'etiologia dell'azoospermia

CLASSIFICAZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELLE DISFUNZIONI SESSUALI DELLA DONNA

A. Salonia, A. Gallina, G.V. Fantini, F. Fabbri, F. Montorsi

Domanda 1: Quali sono i disturbi della sessualità della donna secondo la classificazione proposta dalla Consensus Conference del 1998, organizzata dal *Sexual Function Health Council dell'American Foundation for Urologic Disease*, e sottoposta a revisione critica nel 2003?

- Disturbi emotivi sessuali, disturbi del pensiero sessuale, disturbi della libido, disturbi del rapporto di coppia
- Disordine da desiderio sessuale ipoattivo, disordini dell'eccitamento sessuale soggettivo, disordini dell'eccitamento sessuale genitale, disordini dell'eccitamento sessuale misto, disordine da eccitamento sessuale persistente, disordini della fase orgasmica, disturbi da dolore sessuale – dispareunia**
- Disordine da desiderio sessuale ipoattivo, disordini dell'eccitamento sessuale genitale, disordine da eccitamento sessuale persistente, disordini della fase orgasmica, dispareunia**
- Nessuna delle precedenti

Domanda 2: Quali di questi aspetti si può associare alla comparsa di disordini della sessualità della donna?

- Il background religioso, lo scarso livello di scolarità e la depressione
- Un'anamnesi positiva per trattamenti chirurgici radicali, come, per esempio, in caso di neoplasie ginecologiche o urologiche
- Fattori legati al ruolo del partner, la cui disfunzione erettile, ad esempio, potrebbe condizionare una maggiore prevalenza di difficoltà orgasmiche femminili
- Periodo di transizione della menopausa ed il crollo progressivo degli estrogeni circolanti
- Tutte le precedenti risposte sono corrette**

Domanda 3: Qual è la prevalenza di disordini della sessualità della donna dimostrata dallo studio di Laumann relativo al campione del *Health and Social Life Survey* nord americano?

- 67%
- 43%**
- 31%
- 25%
- Nessuna delle precedenti

Domanda 4: Secondo il recente studio epidemiologico internazionale su larga scala definito *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours (GSSAB)* qual è la prevalenza di mancanza di interesse nei confronti della sessualità da parte delle donne intervistate?

- 26-43%**
- 34%
- 56%
- 21%
- 11%

Domanda 5: Secondo il recente studio epidemiologico internazionale su larga scala definito *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours (GSSAB)* qual è la prevalenza di deficit di raggiungimento dell'orgasmo lamentato dalla popolazione femminile?

- 26-43%
- 18-41%**
- 56%
- 21%
- 11%

EREZIONI CORRELATE AL SONNO: FISILOGIA, TECNICHE DI INDAGINE E LORO RUOLO NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON DEFICIT ERETTIVO

G. De Mola, A. Sanguanini, V. Rochira, L. Zirilli, C. Carani, A.R.M. Granata

Domanda 1: Nell'ambito della DE il primo obiettivo diagnostico è

- Distinguere tra DE su base organica e DE su base psicogena**
- Valutare la specifica causa organica della DE
- Comunque secondario rispetto all'individuazione di una terapia efficace

Domanda 2: Le erezioni correlate al sonno si verificano

- Durante quasi tutte le fasi REM**
- In tutte le fasi del sonno
- Nella minoranza delle fasi REM

Domanda 3: L'intervista sessuologia nel soggetto affetto da DE

- a. È attualmente di scarsa importanza
- b. Ha un ruolo diagnostico fondamentale**
- c. Deve essere sempre associata a questionari sessuologici

Domanda 4: Lo stamp test

- a. Sostituisce validamente ogni altra indagine strumentale delle erezioni correlate al sonno
- b. È un esame poco costoso ma scarsamente attendibile**
- c. È attendibile solo se associato alla valutazione della testosteronemia

Domanda 5: A riguardo degli snap gauge

- a. Sono alimentati a pile
- b. Le loro bande elastiche si rompono solo con una rigidità del pene superiore all'80%
- c. Non sono collegati ad alcun trasduttore**

Domanda 6: Nello studio delle erezioni correlate al sonno

- a. Il parametro più importante è l'incremento di tumescenza
- b. Il parametro più importante è la rigidità**
- c. Il parametro più importante è il rapporto tra tumescenza e rigidità

Domanda 7: Nello studio delle erezioni correlate al sonno

- a. È possibile monitorare in modo continuo la rigidità assiale
- b. È possibile monitorare in modo continuo la rigidità radiale**
- c. È possibile monitorare in modo continuo sia la rigidità assiale che quella radiale

Domanda 8: Durante le erezioni correlate al sonno nel pene si verifica

- a. Un minimo aumento dell'ossigenazione all'interno dei corpi cavernosi
- b. Un importante aumento dell'ossigenazione all'interno dei corpi cavernosi**
- c. Una dilatazione delle venule sub-tunicali

Domanda 9: Il monitoraggio della rigidità e della tumescenza peniene durante il sonno

- a. Permette una sicura diagnosi differenziale tra DE su base organica e DE su base psicogena
- b. È un esame che non viene più eseguito data la sua scarsa attendibilità**

- c. È un esame importante per la DE, ma va valutato anche sulla base di informazioni anamnestiche e cliniche e sulla base di altre eventuali indagini strumentali**

Domanda 10: Questo è il grafico dello NPTRM di un paziente che lamenta DE. Sono necessarie altre informazioni per una sicura diagnosi di DE su base organica o su base psicogena; tuttavia, sulla base del grafico è possibile ipotizzare che il paziente sia affetto da DE su base

- a. Psicogena perché le erezioni sono numerose e perché la massima rigidità supera il 60% in alcune erezioni
- b. Vascolare perché la massima rigidità supera il 60% per tempi brevi e l'incremento di tumescenza è modesto**
- c. Neurogena perché le erezioni sono di breve durata

LA MICROLITIASI DEL TESTICOLO: LA NOSTRA ESPERIENZA ALLA LUCE DELLE ATTUALI CONOSCENZE

G. Passavanti, V. Pizzuti, E. Spinosa, A. Bragaglia, R. Paolini

Domanda 1: La MIT viene diagnosticata con:

- a. Ecografia**
- b. Ecocolordoppler
- c. Biopsia
- d. Esame obiettivo

Domanda 2: La MIT si associa frequentemente a:

- a. Ipofertilità**
- b. Epididimiti acute
- c. DE
- d. Algie testicolari

Domanda 3: Il follow-up della MIT prevede:

- a. Esame obiettivo ed ecografia**
- b. TAC
- c. Biopsia
- d. Spermioγραμμα

ANATOMIA DEL LAVORO SCIENTIFICO PEER REVIEWED

G. Cavallotti

Domanda 1: Cosa è importante avere sempre in mente quanto si comincia a scrivere un lavoro?

- a. Il titolo
- b. I risultati
- c. Il quesito sperimentale**

Domanda 2: Cosa deve contenere la sezione Risultati?

- a. Interpretazione dei risultati alla luce della letteratura internazionale
- b. Descrizione dell'analisi statistica
- c. **Esclusivamente i risultati possibilmente riassunti in tabelle o grafici**

Domanda 3: Cos'è l'effetto carryover:

- a. **In presenza di un non adeguato periodo di washout tra i trattamenti, l'effetto del primo trattamento "prosegue" anche nel trattamento successivo, facendolo sembrare più efficace**

- b. L'efficacia di tutti i farmaci è maggiore alla fine del trattamento
- c. L'efficacia del farmaco risulta inferiore a causa dell'effetto del primo trattamento che "prosegue" nel trattamento successivo

Domanda 4: Qual è l'aspetto più importante della Discussione?

- a. L'esposizione chiara e sintetica dei risultati
- b. Il collegamento con l'introduzione
- c. **La risposta al quesito sperimentale**

Indice per Titoli, vol. 12, nn. 1-4, 2005

Anatomia del lavoro scientifico peer reviewed <i>Anatomy of a peer reviewed research paper</i>	189	Gli studi clinici controllati randomizzati: lettura e interpretazione <i>Controlled, Randomized Clinical Trials: How to Read and Interpret Them</i>	84
Classificazione ed epidemiologia delle disfunzioni sessuali della donna <i>Classification and epidemiology of women's sexual dysfunction</i>	166	I nuovi orizzonti dell'Andrologia <i>New Horizons of Andrology</i>	1
Come gestire i falsi non-responder alla terapia orale nella disfunzione erettile: revisione della letteratura <i>How to Manage False Non-Responders to Oral Treatment in Erectile Dysfunction: a Review</i>	95	Il primo anno di vita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva <i>The First Year of Life of the Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine</i>	211
Conseguenze cromosomiche e genetiche nei bambini nati con tecnica ICSI <i>Chromosomal and genetic consequences in children born through ICSI technique</i>	147	Il processo di "peer review": la sua forza, i suoi limiti <i>PeerReview: Strengths and Weaknesses</i>	18
Dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina <i>Latest News from the Italian CME Committee</i>	15	L'Educazione Continua in Medicina <i>Continuing Medical Education</i>	7
È necessaria più andrologia nell'infertilità di coppia? <i>Is it necessary more andrology in the couple infertility?</i>	131	La banca del seme a finalità conservativa: un'opportunità per il paziente a rischio di infertilità e per l'Andrologia <i>Sperm Storage Banks: Potentials for Patients at Risk for Infertility and for Andrology</i>	223
Epidemiologia clinica: gli studi osservazionali <i>Clinical Epidemiology: Observational Studies</i>	246	La microlitiasi del testicolo: la nostra esperienza alla luce delle attuali conoscenze <i>Testicular microlithiasis: our experience according to most recent findings</i>	184
Erectile Dysfunction, Obesity, and the Metabolic Syndrome: a Challenge for Today <i>Disfunzione erettile, obesità e sindrome metabolica: una sfida per i nostri giorni</i>	237	La nascita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva (GIMSeR) <i>The First Issue of the Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine (IJSRM)</i>	2
Erezioni correlate al sonno: fisiologia, tecniche di indagine e loro ruolo nella valutazione del paziente con deficit erettivo <i>Sleep-related erections: physiology, techniques of evaluation and their role in the study of the patient with erectile dysfunction</i>	174	Le azoospermie ostruttive: ricanalizzazioni delle vie seminali, recupero chirurgico di spermatozoi e loro utilizzo in cicli ICSI <i>Surgical treatment methods for obstructive azoospermia and surgical retrieve of spermatozoa for ICSI</i>	159
Evoluzione della testicolopatia criptorchide: studio longitudinale condotto su un gruppo di soggetti ex-criptorchidi trattati con orchidopessi <i>Evolution of Cryptorchid Testiculopathy: Longitudinal Study on Ex-cryptorchids Previously Submitted to Orchidopexy</i>	51	Linee guida: come valutarle e come utilizzarle <i>Guidelines: Assessment and Application</i>	114
Funzione endoteliale, metodiche di studio ed implicazioni per la disfunzione erettile <i>Endothelial Function, Diagnostic Procedures and Clinical Implications in Erectile Dysfunction</i>	230	Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)	217
		Peyronies's Disease: a Review <i>Malattia di La Peyronie: revisione della letteratura</i>	73
		Potenziali rischi per i nati dopo procedure di procreazione medicalmente assistita	

<i>Potential risks for children born after assisted reproductive technologies</i>	134	minoma and Azoospermia Post-Chemotherapy. A Case Report	
Presentazione della versione italiana del Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)		<i>Successo della Iniezione Intra-Citoplasmatica degli Spermatozoi crioconservati di un paziente affetto da seminoma ed azoospermia post-chemioterapia. Descrizione di un caso</i>	255
<i>Italian Version of the Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)</i>	215		
Presente e futuro della Medicina Sessuale		The Italian Version of the Male Sexual Health Questionnaire: a New Scale for Assessing Ejaculatory Dysfunction (EjD) in Aging Men	
<i>Sexual Medicine: Present and Future</i>	5	<i>La versione Italiana del "Male Sexual Health Questionnaire": un nuovo strumento per valutare la disfunzione eiaculatoria (DEj) nell'uomo che invecchia</i>	213
Revisione sistematica e metanalisi: la metodologia e l'interpretazione		Una nuova Rivista per una professione consapevole della propria identità	
<i>Systematic Review and Metaanalysis: Methodology and Interpretation</i>	24	<i>A New Journal for a Profession Aware of its Own Identity</i>	71
Ruolo del testosterone nella regolazione della funzione erettile e cardiovascolare		Varicocele ed infertilità maschile: fisiopatologia ed indicazioni terapeutiche nell'era della procreazione assistita	
<i>Role of Testosterone in the Regulation of Erectile and Cardiovascular Function</i>	102	<i>Varicocele and Male Infertility: Pathophysiology and Indication for Treatment in the Era of ART</i>	37
Successfully Intra-Cytoplasmic Sperm Injection with Cryopreserved-Thawed Spermatozoa in a Male with Se-			

Indice per Autori, vol. 12, nn. 1-4, 2005

Abate A.,	255	Lewis R.,	59, 124
Althof S.,	59, 124	Linetti M.,	15
Andersson K.E.,	59, 124	Lue T.F.,	59, 124
Aragona C.,	255	MacMahon C.,	59, 124
Artibani W.,	51	Madonia M.,	223
Aversa A.,	102	Maio G.,	37
Basson R.,	59, 124	Martinez-Salamanca J.I.,	73
Benedetto V.,	255	Mastroeni F.,	255
Beretta G.,	159	McKenna K.,	59, 124
Bettella A.,	51	Meston C.,	59, 124
Boscolo B.R.,	51	Moncada I.,	73
Bragaglia A.,	184	Montorsi F.,	59, 124, 166
Brigandì A.,	255	Monzo J.I.,	73
Bruzziches R.,	102	Morales A.,	59, 124
Cabello R.,	73	Morgia G.,	223
Carani C.,	174	Mulcahy J.,	59, 124
Cavallotti G.,	18, 114, 189	Natali I.,	147
Chatenoud L.,	24, 84	Padma-Nathan H.,	59, 124
Christ G.,	59, 124	Paolini R.,	184
Colia D.,	134	Parazzini F.,	24, 84, 246
Costa M.,	134	Passavanti G.,	184
Curreli A.,	223	Perino A.,	255
Davis S.,	59, 124	Pescatori E.S.,	2, 7, 71, 95, 131, 215
De Mola G.,	174	Pili M.,	102
Drei B.,	95	Pirozzi Farina F.,	223
Esposito K.,	237	Pischedda A.,	223
Fabbri F.,	166	Pizzuti V.,	184
Fantini G.V.,	166	Pryor J.,	59, 124
Fini M.,	230	Ricci E.,	24, 84, 246
Fois M.L.,	223	Rochira V.,	174
Foresta C.,	51	Rosano G.M.C.,	230
Fugl-Meyer K.,	59, 124	Rosen R.,	59, 124
Gallina A.,	166	Rosen R.C.,	213
Gentile V.,	1, 211	Saenz De Tejada I.,	59, 124
Giugliano D.,	237	Salonia A.,	166
Giugliano F.,	237	Sanguanini A.,	174
Giuliano F.,	59, 124	Shabsigh R.,	59, 124
Goldstein I.,	5, 59, 124	Spera G.,	102
Granata A.R.M.,	174	Spinosa E.,	184
Hatzichristou D.,	59, 124	Tavolini I.M.,	51
Heiman J.,	59, 124	Tripepi M.,	255
Hernández C.,	73	Tulli A.,	230
Hirsch M.,	59, 124	Turchi P.,	2, 7, 71, 131
Jara J.,	73	Ugolini V.,	215
Kimono Y.,	59, 124	Wagner G.,	59, 124
Leiblum S.,	59, 124	Zirilli L.,	174

Indice per Argomenti, vol. 12, nn. 1-4, 2005

Androgeni <i>Androgens</i>	102	Disfunzione erettile <i>Erectile dysfunction</i>	73, 95, 174, 237
Anomalie congenite <i>Congenital anomalies</i>	134	Disfunzioni sessuali femminili <i>Women sexual dysfunction</i>	166
Anomalie cromosomiche e genetiche <i>Chromosomal and genetic anomalies</i>	147	Donna <i>Female</i>	166
Anomalie dell'imprinting <i>Imprinting anomalies</i>	147	Drop-out <i>Drop-out</i>	95
Arterie peniene <i>Penile arteries</i>	230	Ecografia <i>Echography</i>	184
Articolo scientifico <i>Scientific paper</i>	189	Endotelio <i>Endothelium</i>	230, 237
Aterosclerosi <i>Atherosclerosis</i>	102, 230	Educazione continua in medicina <i>Continuing medical education</i>	7
Autori <i>Authors</i>	189	Efficacia del trattamento <i>Treatment efficacy</i>	84
Azoospermia <i>Azoospermia</i>	255	Epidemiologia <i>Epidemiology</i>	166, 246
Azoospermia ostruttiva <i>Obstructive Azoospermia</i>	159	Erezione <i>Erection</i>	174
Bias <i>Bias</i>	84	Eterogeneità <i>Heterogeneity</i>	24
Chemotherapy <i>Chemioterapia</i>	255	Ex-criptorchidi <i>Ex-cryptorchids</i>	51
Chirurgia <i>Surgery</i>	73	Fecondazione <i>in vitro</i> <i>In vitro fertilization</i>	134
Crediti <i>Credits</i>	7	Fisiopatologia <i>Pathophysiology</i>	37
Crioconservazione cautelativa dello sperma <i>Precautionary sperm cryopreservation</i>	223	Forest plot <i>Forest plot</i>	24
Crioconservazione e MESA, ICSI e spermatozoi crioconservati <i>Sperm cryopreservation and MESA, Sperm cryopreservation and ICSI</i>	223	Formazione a distanza <i>Remote learning</i>	7
Cryopreservation <i>Crioconservazione</i>	255	Formazione <i>Training</i>	7
Diagnosi <i>Diagnosis</i>	174	Forza delle raccomandazioni <i>Strength of recommendations</i>	114
Dichiarazione CONSORT <i>CONSORT statement</i>	84	Fosfodiesterasi tipo 5 <i>Phosphodiesterase type-5</i>	102
Difetti congeniti <i>Congenital defects</i>	134	Funnel plot <i>Funnel plot</i>	24
Disfunzione endoteliale <i>Endothelial dysfunction</i>	102	Graduazioni delle raccomandazioni <i>Grading of recommendations</i>	114
		Gravidanze <i>Pregnancy rate</i>	37

ICSI		Pubblicazione	
<i>ICSI</i>	147, 159, 255	<i>Publication</i>	189
ICSI		Ossido di azoto	
<i>Intracytoplasmic sperm injection</i>	134	<i>Nitric oxide</i>	230
Induratio Penis Plastica		Rachitismo	
<i>Induratio Penis Plastica</i>	73	<i>Rachitis</i>	184
Infertilità maschile		Randomizzazione	
<i>Infertility male</i>	147	<i>Randomization</i>	84
Infertilità		Rassegne	
<i>Infertility</i>	37, 51	<i>Review</i>	189
Inibitori di PDE5		REM	
<i>PDE5 inhibitors</i>	95	<i>REM</i>	174
Invecchiamento		Responder	
<i>Aging</i>	102	<i>Responder</i>	95
Linee guida		Revisione sistematica	
<i>Guidelines</i>	114, 189	<i>Systematic review</i>	24
Livelli di evidenza		Revisori	
<i>Levels of evidence</i>	114	<i>Referees</i>	18
Malattia di La Peyronie		Seminoma	
<i>Peyronie's disease</i>	73	<i>Seminoma</i>	255
Malformazioni congenite		Sonno	
<i>Congenital malformations</i>	134	<i>Sleep</i>	174
Metanalisi		Sterilità maschile prevenzione	
<i>Metaanalysis</i>	24	<i>Male sterility prophylaxis</i>	223
Metabolic syndrome		Studi clinici controllati randomizzati	
<i>Sindrome metabolica</i>	237	<i>Randomised controlled trials</i>	84
Metodiche chirurgiche ricostruttive		Studio coorte	
<i>Surgical reconstruction treatment</i>	159	<i>Cohort study</i>	246
Microdelezioni dell'Y		Studio caso-controllo	
<i>Y-chromosome microdeletions</i>	147	<i>Case-control study</i>	246
Microlitiasi testicolare		Studio osservazionale	
<i>Testicular microlithiasis</i>	184	<i>Observational study</i>	246
Obesity		Terapia orale	
<i>Obesità</i>	237	<i>Oral treatment</i>	73
Odds ratio		Terapia	
<i>Odds ratio</i>	246	<i>Treatment</i>	95
Orchidopessi		TESA	
<i>Orchidopexy</i>	51	<i>TESA</i>	159
Peer review		TESE	
<i>Peer review</i>	18	<i>TESE</i>	159
PMA		Testicolopatia criptorchide	
<i>ART</i>	37	<i>Cryptorchid testiculopathy</i>	51
Procreazione medicalmente assistita		Varicocele	
<i>Assisted reproductive technologies</i>	134	<i>Varicocele</i>	37
Provider		Vasodilatazione flusso-mediata	
<i>Provider</i>	7	<i>Flow-mediated-vasodilation</i>	230

Revisori 2005

A conclusione del primo anno di vita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva la Redazione Scientifica della rivista desidera ringraziare tutti gli esperti del settore che hanno accettato l'impegnativo ed oscuro ruolo di revisori, contribuendo in maniera significativa a promuovere la qualità dei lavori scientifici giunti a stampa

Antonio Aversa (Roma)

Ciro Basile Fasolo (Pisa)

Emanuele Belgrano (Trieste)

Giovanni Maria Colpi (Milano)

Carlo Coscelli (Parma)

Mauro Costa (Genova)

Anna Pia Ferraretti (Bologna)

Carlo Foresta (Padova)

Giorgio Franco (Roma)

Francesco Gattuccio (Palermo)

Daniela Giacchetta (Milano)

Antonio Granata (Modena)

Claudia Livi (Firenze)

Giovanni Muzzonigro (Ancona)

Edoardo S. Pescatori (Modena)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Giuseppe Rosano (Roma)

Andrea Salonia (Milano)

Mario Sartechi (Lucca)

Gianfranco Savoca (Cefalù)

Marcello Soli (Bologna)

Paolo Turchi (Prato)

Valeria Ugolini (Bologna)

In copertina

	Antonio Aversa	Ciro Basile Fasolo	Emanuele Belgrano	Giovanni Colpi	Carlo Coscelli
Mauro Costa	Anna Pia Ferraretti	Carlo Foresta	Giorgio Franco	Francesco Gattuccio	Daniela Giacchetta
Antonio Granata	Claudia Livi	Giovanni Muzzonigro	Edoardo Pescatori	Furio Pirozzi Farina	Giuseppe Rosano
Andrea Salonia	Mario Sarteschi	Gianfranco Savoca	Marcello Soli	Paolo Turchi	Valeria Ugolini