Vol. 41 - N. 3
Settembre 2022

Rivista Italiana di Colon-Proctologia
Fondata nel 1982
Già organo ufficiale della Società Italiana di Colon-Proctologia

ISSN 1973-4891

PELVIPERINEOLOGIA

RIVISTA MULTIDISCIPLINARE DEL PAVIMENTO PELVICO

Comitato editoriale

Urologia **Salvatore Siracusano**
Ginecologia **Ruby Martinello**
Andrologia **Andrea Garolla**
Colo-Proctologia **Simona Ascanelli**
Fisiatria **Sofia Straudi**
Editore Direttore resp. **Giuseppe Dodi**

Collaborazione con

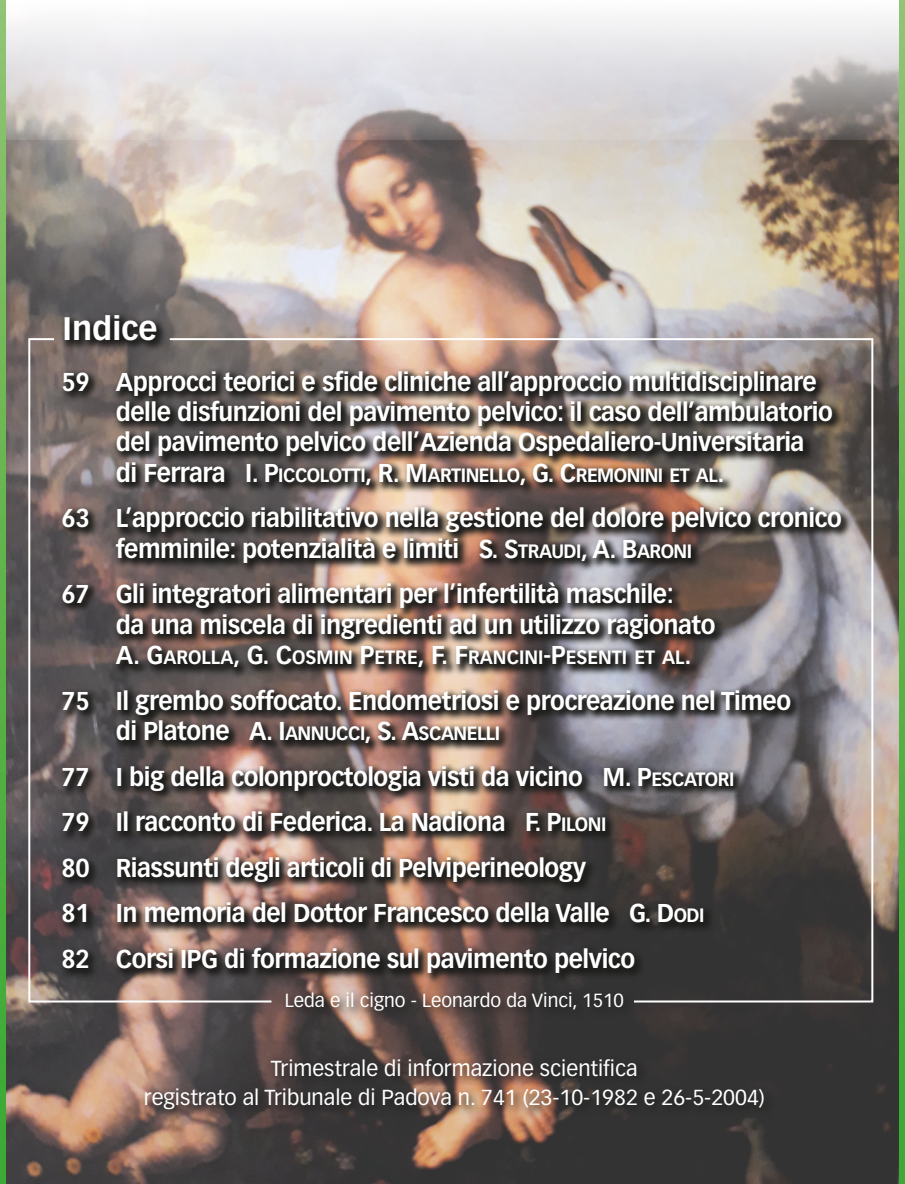
Società Italiana di Pelvi-perineologia e di Urologia Femminile e Funzionale

Integrated Pelvis Group

Associazione Italiana di Ginecologia Estetica e Funzionale

Club Amici della Proctologia e Perineologia

Federazione Italiana Incontinenti e Disfunzioni del Pavimento Pelvico



Indice

59 **Approcci teorici e sfide cliniche all'approccio multidisciplinare delle disfunzioni del pavimento pelvico: il caso dell'ambulatorio del pavimento pelvico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara** I. Piccolotti, R. Martinello, G. Cremonini et al.

63 **L'approccio riabilitativo nella gestione del dolore pelvico cronico femminile: potenzialità e limiti** S. Straudi, A. Baroni

67 **Gli integratori alimentari per l'infertilità maschile: da una miscela di ingredienti ad un utilizzo ragionato** A. Garolla, G. Cosmin Petre, F. Francini-Pesenti et al.

75 **Il grembo soffocato. Endometriosi e procreazione nel Timeo di Platone** A. Iannucci, S. Ascanelli

77 **I big della colonproctologia visti da vicino** M. Pescatori

79 **Il racconto di Federica. La Nadiona** F. Piloni

80 **Riassunti degli articoli di Pelviperineology**

81 **In memoria del Dottor Francesco della Valle** G. Dodi

82 **Corsi IPG di formazione sul pavimento pelvico**

Leda e il cigno - Leonardo da Vinci, 1510

Trimestrale di informazione scientifica
registrato al Tribunale di Padova n. 741 (23-10-1982 e 26-5-2004)

www.pelviperineologia.it

Redazione:
info@espodesign.it
Stampa:
Pixartprinting S.p.A.

epinorm® GEL

nella **riepitelizzazione** delle **lesioni muco-cutanee**

con **Adelmidrol**
(modulatore mastocitario)

5 monodose da 3 ml
epinorm® GEL CE 0476

epitech group

www.epitech.it

Articolo originale

Approcci teorici e sfide cliniche all'approccio multidisciplinare delle disfunzioni del pavimento pelvico: il caso dell'ambulatorio del pavimento pelvico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

IRENE PICCOLOTTI[1], RUBY MARTINELLO[1], GIORGIO CREMONINI[1], PANTALEO GRECO[1], LAURA CHIMISSO[2], CARMELO IPPOLITO[3], ELEONORA ROSSIN[2], PAOLO CARCOFORO[2], SIMONA ASCANELLI[2]

1. UO Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara
2. UO Chirurgia 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara
3. UO Urologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara

Riassunto. Introduzione: La gestione delle donne che presentano disfunzioni del pavimento pelvico, per la complessità e il coinvolgimento di più distretti anatomici contemporaneamente, necessita di una stretta collaborazione tra specialisti diversi. Scopo dell'articolo è riportare l'esperienza dell'attività multidisciplinare ai disordini complessi del pavimento pelvico in una realtà italiana universitaria, valutando la fattibilità e la riproducibilità di tale attività in altre realtà sanitarie. *Materiali e metodi:* Si tratta di un'analisi retrospettiva dell'attività dell'ambulatorio multidisciplinare del pavimento pelvico nel triennio 2015-2017 presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara. *Risultati:* Nel triennio 2015-2017, 339 pazienti di età media di 65,3 anni si sono rivolte all'AMPP dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara. La diagnosi formulata dopo la visita multidisciplinare era nella maggior parte dei casi ginecologica (98 pazienti: 29%), poi urologica+proctologica (56 pazienti: 16,5%), a seguire urologica (48 pazienti: 14%), proctologica (44 pazienti: 13%), ginecologica+urologica (44 pazienti: 13%), ginecologica+proctologica (25 pazienti: 7,5%), ginecologica+urologica+proctologica (24 pazienti: 7%). Il trattamento consigliato è stato medico-riabilitativo o solo follow-up nel 66,4% (225 donne). Delle 114 donne (33,6%) che sono state candidate a chirurgia, 80 (23,5%) sono state sottoposte a chirurgia monodisciplinare, 26 (7,6%) a chirurgia multidisciplinare, 8 (2,3%) a chirurgia monodisciplinare in associazione a riabilitazione pelvica. *Conclusioni:* L'approccio multidisciplinare consente di formulare una diagnosi più accurata e una decisione terapeutica più equilibrata.

Parole chiave: Disfunzioni complesse pavimento pelvico; Prolassi pelvici; Approccio multidisciplinare; Incontinenza urinaria; Incontinenza anale

Theoretical approaches and clinical challenges to the multidisciplinary approach to pelvic floor dysfunctions: the case of the pelvic floor surgery of the Ferrara University Hospital

Abstract. Introduction: The management of women presenting with pelvic floor dysfunction, due to the complexity and involvement of several anatomical districts at the same time, requires close collaboration between different specialists. The aim of this article is to report the experience of multidisciplinary activity in complex pelvic floor disorders in an Italian university setting, evaluating the feasibility and reproducibility of such activity in other healthcare settings. *Materials and methods:* This is a retrospective analysis of the activity of the pelvic floor multidisciplinary outpatient clinic in the three-year period 2015-2017 at the University Hospital Ferrara. *Results:* In the three-year period 2015-2017, 339 patients with an average age of 65.3 years referred to the AMPP of the Azienda Ospedaliero-Universitaria of Ferrara. The diagnosis formulated after the multidisciplinary visit was in most cases gynaecological (98 patients: 29%), then urological + proctological (56 patients: 16.5%), followed by urological (48 patients: 14%), proctological (44 patients: 13%), gynaecological + urological (44 patients: 13%), gynaecological + proctological (25 patients: 7.5%), gynaecological + urological + proctological (24 patients: 7%). The recommended treatment was medical rehabilitation or follow-up only in 66.4% (225 women). Of the 114 women (33.6%) who were candidates for surgery, 80 (23.5%) underwent single-disciplinary surgery, 26 (7.6%) multidisciplinary surgery, and 8 (2.3%) single-disciplinary surgery in combination with pelvic rehabilitation. *Conclusions:* The multidisciplinary approach allows a more accurate diagnosis and a more balanced therapeutic decision.
Keywords: Complex pelvic floor dysfunction; Pelvic prolapse; Multidisciplinary approach; Urinary incontinence; Anal incontinence

INTRODUZIONE

Per disfunzioni del pavimento pelvico (DPP) si intendono le malattie del distretto ginecologico, urinario e retto-anale quali il prolasso pelvico, l'incontinenza urinaria e fecale, la sindrome da ostruita defecazione, la dissinergia addomino-perineale, la vescica e l'alvo neurogeno, e il dolore pelvico cronico). Si tratta di patologie complesse, a elevata incidenza soprattutto con l'aumentare dell'età media della donna. Negli ultimi decenni si è assistito a un incremento notevole di questi disturbi, al punto di poter parlare di una vera e propria epidemia[1]: si è stimato infatti che 1 donna su 10 svilupperà un prolasso (POP: pelvic organ prolapse) che richiederà un trattamento chirurgico e ben il 30% delle pazienti operate necessiterà di un re-intervento. I DPP hanno notevoli implicazioni sulla qualità di vita delle donne, gravate talvolta da importante morbilità, specie nei casi destinati a trattamento chirurgico. Molte donne con prolasso sperimentano infatti sintomi che si ripercuotono sulle attività di vita quotidiane, sull'attività sessuale e l'esercizio fisico. La presenza di POP può avere un impatto negativo sull'immagine corporea della paziente oltre che sulla sessualità. La cura delle DPP richiede inoltre l'impiego significativo di risorse sanitarie. L'impatto di questa patologia sul sistema sanitario sembra destinato ad aumentare, visto l'aumento dell'età media della popolazione e la crescente attenzione sul tema[2]. La gestione delle donne che presentano DPP, proprio per la complessità e il coinvolgimento di più distretti anatomici contemporaneamente, necessita di una stretta collaborazione tra specialisti diversi: urologi, ginecologi, chirurghi, radiologi, neurologi, gastroenterologi e fisiatri. L'approccio multidisciplinare e un percorso clinico agevolato per le donne con DPP ha lo scopo di migliorare l'efficacia del trattamento e favorire le pazienti che si vedono spesso costrette ad incontrare specialisti diversi in luoghi spesso lontani tra loro, con inevitabili problemi organizzativi e di coordinamento per il personale medico, riabilitativo e infermieristico.

Per tutte le motivazioni sopradescritte dagli specialisti dedicati alle patologie del pavimento pelvico (ginecologi, urologi e proctologi) operanti presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara è nata l'esigenza di istituire un ambulatorio multidisciplinare del pavimento pelvico e un percorso clinico per le pazienti affette da DPP con i seguenti obiettivi: migliorare l'efficacia complessiva del trattamento e facilitare le pazienti; ottimizzare i servizi con conseguente riduzione dei costi grazie alla diminuzione significativa del numero complessivo di prestazioni specialistiche per ciascuna paziente sia nella valutazione preoperatoria diagnostico-strumentale che nel tratta-

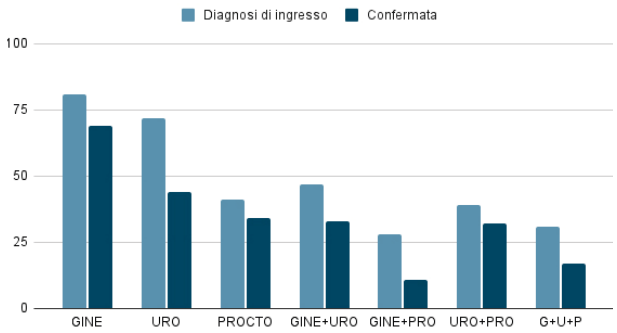


Figura 1: Diagnosi di ingresso

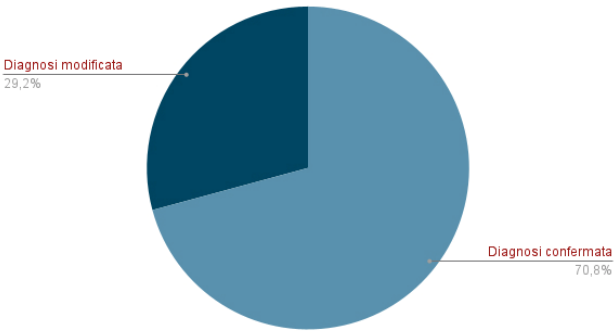


Figura 2: Diagnosi definitiva dopo la valutazione multidisciplinare

mento spesso combinato nella stessa seduta operatoria; ridurre la mobilità passiva (evitando che le pazienti della provincia di Ferrara in mancanza di un approccio sistemico si rivolgano ad altri centri specializzati); e aumentare la mobilità attiva ovvero attrarre pazienti sofferenti di patologie pelviche (sia da altre aree della regione Emilia-Romagna sia fuori regione).
Scopo di questo articolo è riportare l'esperienza dell'attività multidisciplinare ai DPP in una realtà italiana universitaria, valutando la fattibilità e la riproducibilità di tale attività in altre realtà sanitarie.

MATERIALI E METODI
Si tratta di un'analisi retrospettiva dell'attività dell'ambulatorio multidisciplinare del pavimento pelvico (AMPP) nel triennio 2015-2017 presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara. L'AMPP di Ferrara è nato nel 2015, è attivo una volta a settimana, accogliendo 10 donne la settimana che soffrono di disturbi complessi del pavimento pelvico, inviate da altri medici specialistici o direttamente dal medico curante tramite un appuntamento per visita ginecologica con quesito diagnostico "disfunzioni del pavimento pelvico" e prenotazione al numero verde dell'ospedale di Ferrara. In questo ambulatorio la donna è accolta da un team multidisciplinare composto da un ginecologo, un urologo e un colo proctologo con l'ausilio di una ostetrica. Alla prima visita viene eseguita una valutazione clinica multidisciplinare (anche con questionari di valutazione della funzione urinaria, intestinale e sessuale e di qualità di vita) ed ecografica transvaginale e si impostano gli eventuali esami diagnostici e il trattamento, programmando già i successivi controlli se necessari. Gli esami diagnostici inerenti la statica e dinamica pelvica (manometria rettale, esame urodinamico-uroflussometria, ecografia transrettale, RM pelvica, Rx defecografia) sono tutti prenotabili presso l'Ospedale di Ferrara secondo un percorso facilitato. In caso di indicazione a un trattamento riabilitativo, anche questo è eseguibile presso l'Ospedale di Ferrara o sul territorio negli ospedali dell'Azienda Sanitaria Locale di Ferrara. In caso di indicazione chirurgica, trattandosi di disordini complessi e con più disordini associati l'intervento è spesso eseguito in combinata dallo stesso team, in una seduta dedicata settimanale di chirurgia del pavimento pelvico. Tutti i dati inerenti le visite, gli esami diagnostici, i referti riguardanti l'intervento chirurgico e il follow-up sono raccolti nel programma informatico SAP dell'Ospedale di Ferrara.
Nell'analisi retrospettiva sono state incluse tutte le donne affette da DPP che hanno afferito all'AMPP dal 1° aprile 2015 al 31 dicembre 2017.
Sono stati analizzati il numero di pazienti visitate per anno; il motivo di accesso all'AMPP; la corrispondenza con la diagnosi definitiva; gli esami richiesti; e le indicazioni terapeutiche.

RISULTATI
Nel triennio 2015-2017, 339 pazienti si sono rivolte all'AMPP dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara: 64 nel 2015, 125 nel 2016, 150 nel 2017.
La fascia di età era compresa tra 29 e 87 anni (media di 65,3 anni).
Il motivo principale di accesso all'AMPP era ginecologico nel 23,9 % (81 pazienti) e urologico nel 21% (72 pazienti). Nel 12,1% il quesito per la visita era di pertinenza proctologica (41 donne). Il 42,8% delle pazienti afferiva per 3 disordini associati: 47 pazienti per motivi ginecologici e urologici (13,8%), 28 pazienti per motivi ginecologici e proctologici (8,26%), 39 pazienti per motivi urologici e proctologici (11,5%), 31 pazienti per motivi ginecologici, urologici e proctologici (9,14%) (Figura 1).
Sul totale delle 339 donne visitate presso l'ambulatorio, in 240 pazienti (70,8%) era confermata la diagnosi di ingresso. In 99 pazienti (29,2%) è stata formulata una diagnosi diversa rispetto a quella di accesso (Figura 2).
La diagnosi formulata dopo la visita multidisciplinare era nella maggior parte dei casi ginecologica (98 pazienti: 29%), poi urologica+proctologica (56 pazienti: 16,5%), a seguire urologica (48 pazienti: 14%), proctologica (44 pazienti: 13%), ginecologica+urologica (44 pazienti: 13%), ginecologica+proctologica (25 pazienti: 7,5%), ginecologica +urologica +proctologica (24 pazienti: 7%) (Figura 3).
Il trattamento consigliato è stato medico-riabilitativo o solo follow-up nel 66,4% (225 donne) (grafico 4). Di queste: 68 pazienti (20,5%) sono state inviate a follow-up; 62 pazienti (18,3%) sono state trattate con terapia medica o pessario; a 80 pazienti (23,5%) è stato consigliato di intraprendere un percorso di riabilitazione del piano perineale,15 pazienti (4,3%) sono state trattate con terapia medica associata a riabilitazione pelvica (Figura 4).
Delle 114 donne (33,6%) che sono state candidate a chirurgia, 80 (23,5%) sono state sottoposte a chirurgia monodisciplinare, 26 (7,6%) a chirurgia multidisciplinare, 8 (2,3%) a chirurgia monodisciplinare in associazione a riabilitazione pelvica (Figura 5).
Nel gruppo delle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico, 88 donne (77%) hanno subito un intervento monodisciplinare (ginecologico nel 57,9%, urologico nell'1,8%, proctologico nel 17,5%), 26 donne (23%) sono state operate con un intervento multidisciplinare che ha visto impegnati nel 1,8% delle pazienti un'equipe ginecologica e urologica, nel 14,9% delle donne un'equipe ginecologica e proctologica, nel 4,4% un'equipe urologica e proctologica, nell'1,8% un'equipe ginecologica, urologica e proctologica insieme (Figura 6).

DISCUSSIONE
Nel corso del triennio 2015-2017 si è assistito a un progressivo incremento dell'afflusso delle pazienti: nel 2017 il numero di donne visitate presso l'AMPP è più che raddoppiato rispetto al 2015. Questo dato è in linea con i dati della letteratura che riportano un aumento della prevalenza di tali disturbi nella popolazione generale[1], dovuto all'innalzamento dell'età media nelle donne, e soprattutto alla maggior consapevolezza delle

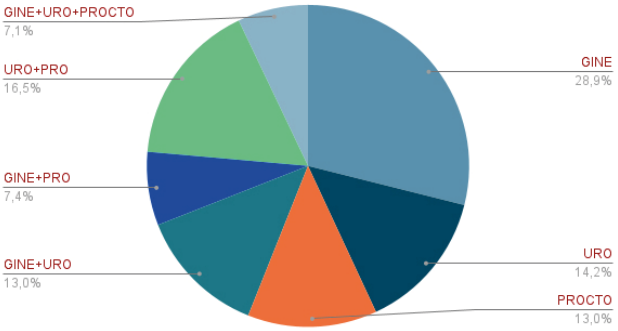


Figura 3: Diagnosi definitiva in base al rapporto tra i compartimenti della pelvi

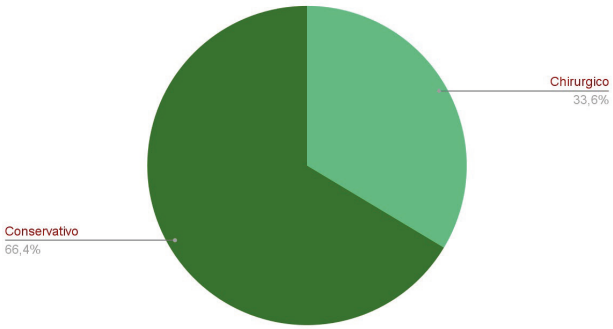


Figura 4: Terapia conservativa e chirurgica

donne riguardo la possibilità di curare tali patologie superando l'imbarazzo.
La fascia di età che si è rivolta all'ambulatorio è stata ampia (29-87 anni), permettendo la cura di disturbi che coinvolgono le diverse età della vita della donna: dall'ipertono della muscolatura pelvica e vaginismo, alla incontinenza e prolasso, fino alla stipsi e alla defecazione difficoltosa.
L'approccio multidisciplinare ha consentito di correggere la diagnosi con cui le pazienti erano state indirizzate all'AMPP: infatti in una donna su tre è stata formulata una diagnosi diversa rispetto a quella di accesso. Questo perché nella visita multidisciplinare sono indagati tutti e tre i compartimenti del pavimento pelvico, mentre il singolo specialista tende a investigare maggiormente il proprio compartimento e non pone alla donna le domande sugli altri compartimenti; inoltre, la donna spesso omette di riferire altri sintomi sia per imbarazzo che per timore nei confronti dello specialista. Nel 42,8% delle donne i disordini coinvolgevano più compartimenti; è, infatti, noto come patologie che colpiscono un compartimento possano determinare disfunzioni in un altro compartimento[3].
L'ambulatorio multidisciplinare offre la possibilità di una valutazione contestuale da parte degli specialisti ginecologi, urologi e proctologi e una pronta presa in carico, con conseguente riduzione dei tempi di attesa e dei costi sanitari diretti e indiretti oltre ai costi della donna stessa. Nella nostra esperienza già dopo la prima visita è stata formulata la diagnosi, con le conseguenti indicazioni terapeutiche in un percorso ben organizzato e indicazioni ben precise alle donne prese in carico, spesso senza necessità di ulteriori approfondimenti (in più del 50% dei casi).
Le pazienti in cui era necessario un approfondimento diagnostico sono state sottoposte a esami urologici (esame urodinamico, uroflussometria) nella maggioranza dei casi e proctologici (manometria rettale, Rx defecografia, defeco-RM).
Al termine della visita il 66,4% delle pazienti è stata candidata a terapia conservativa: follow-up, inserimento di pessario vaginale, terapia medica, cicli di riabilitazione del piano perineale. Solo 1 donna su 3 è stata indirizzata a trattamento chirurgico che, quando indicato è stato eseguito in combinata dal team multidisciplinare.
L'ambulatorio multidisciplinare con tutti e 3 gli specialisti presenti consente l'immediata discussione a caldo del caso clinico tra gli specialisti e permette una pianificazione ponderata dell'iter terapeutico, specie chirurgico, al fine di evitare ripercussioni della sintomatologia sui compartimenti non trattati e futuri re-interventi[4].
Delle pazienti operate, 1 su 4 è stata sottoposta a un intervento chirurgico combinato, avendo così la possibilità di risolvere con un unico ricovero e un unico intervento un disturbo complesso, grazie all' impiego di un'equipe chirurgica multidisciplinare: ginecologica, urologica e proctologica.
I nostri dati sono in accordo con quelli presenti in letteratura, che suggeriscono che le pazienti che si rivolgono a un centro multidisciplinare vengono più spesso sottoposte a riparazione concomitante di difetti multipli[5].
La collaborazione tra i diversi specialisti è stata fondamentale per la formulazione della diagnosi e la discussione sul corretto management, basato sulle esigenze della paziente.
Infatti, non esiste un trattamento ottimale standardizzato[6]: la decisione sul management tiene in considerazione fattori associati alla paziente (età, qualità di vita, attività sessuale, preferenza della paziente tra approccio conservativo e chirurgico) e fattori relativi alla patologia stessa, come comorbilità e disfunzioni di compartimenti associati.
L'attivazione dell'AMPP è stata graduale con necessità di superare diversi ostacoli amministrativi e organizzativi. I rispettivi direttori hanno consentito di far incontrare i tre specialisti nelle visite collegiali per 3-4 ore la settimana spostando le risorse umane da altri servizi. E' stato necessario creare un referto comune con le firme contestuali dei 3 specialisti grazie alla collaborazione dell'ICT (Information Communication Technologies) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara.
Grazie alla collaborazione dei radiologi sono stati creati posti ad hoc per le indagini strumentali, così come per le indagini funzionali urologiche e proctologiche. E' stata creata una rete nel territorio per la riabilitazione del pavimento pelvico per

Figura 5: Trattamenti specifici scelti per le pazienti

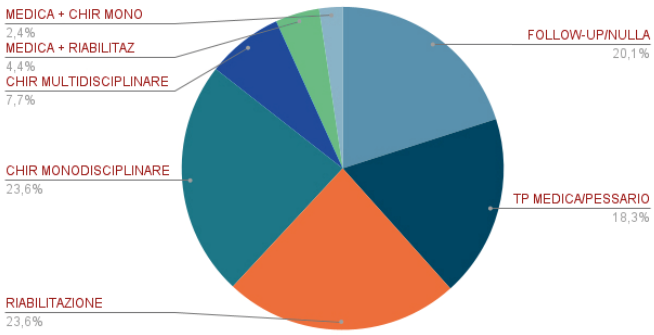
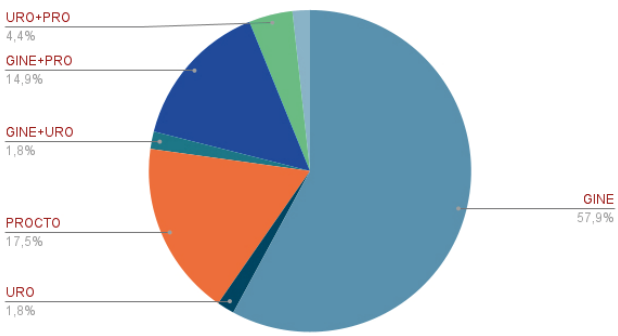


Figura 6: Tipo di chirurgia eseguita



consentire alle donne di poter eseguire la riabilitazione nel presidio del SSN più vicino al proprio domicilio. Infine, è stata attivata una seduta operatoria settimanale fissa dalle 8 alle 20 solo per le patologie del pavimento pelvico. Questo percorso è stato costruito assieme alla Direzione Sanitaria e delle Professioni dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara.
In questo articolo abbiamo analizzato soltanto il triennio inziale dell'attività, ma stiamo raccogliendo i dati di 8 anni di attività analizzando l'efficacia e l'efficienza del percorso.
Consapevoli che i risultati della chirurgia del pavimento pelvico non sono completamente soddisfacenti come emerge dai dati della letteratura perché ben il 30% delle pazienti operate necessita di un re-intervento [1] stiamo preparando uno studio in cui andremo a valutare se tale percorso riduce il numero di re-interventi, oltre alla valutazione soddisfazione e della qualità di vita delle donne prese in carico presso l'AMPP.
Spesso viene mossa un'obiezione alla visita multidisciplinare osservando che la donna può essere imbarazzata a essere visitata da 3 specialisti contemporaneamente. In realtà proprio per la delicatezza e il tatto degli specialisti nessuna donna ha riportato imbarazzo o paura. Sono state messe in atto delle accortezze per facilitare la donna sia a livello logistico nella disposizione dell'ambulatorio separando il luogo della visita dal colloquio, che operativo facendo visitare la donna da un unico specialista mentre gli altri osservano discretamente e grazie alla presenza dell'ostetrica che spesso insegna fin da subito alcuni esercizi riabilitativi. Abbiamo ricevuto anche diversi encomi dalle pazienti che si sono rivolte all'URP per esprimere la loro soddisfazione.
Nella nostra esperienza, l'approccio multidisciplinare, oltre a migliorare la percezione delle pazienti in ambito di continuità e competenza, ha migliorato l'*outcome* complessivo.

CONCLUSIONI

L'approccio integrato porta vantaggi dal punto di vista della paziente, che ha la possibilità di trovare in ambulatorio un team multidisciplinare che possa valutare la patologia a tutto tondo, evitando di essere rimbalzata da un professionista all'altro con una conseguente dilatazione dei tempi di cura e dispendio economico. La presenza contestuale di medici ginecologi, urologi e proctologi permette una valutazione complessa "one shot" della condizione clinica. Ciò riduce il rischio di "fragmented care" e incompleto inquadramento delle disfunzioni del pavimento pelvico, che molte pazienti sperimentano[7], soprattutto nei casi di disfunzioni complesse.
L'approccio multidisciplinare permette un inquadramento diagnostico-terapeutico completo, difficilmente raggiungibile rivolgendosi al singolo specialista: garantisce una migliore selezione dei casi da riservare al trattamento chirurgico, mantenendo negli altri casi un approccio più equilibrato. Nei casi in cui è indicato un trattamento chirurgico l'approccio multidisciplinare offre una pianificazione condivisa e multispecialistica, con un maggior tasso di successo, un minor numero di re-interventi e una più ampia soddisfazione globale nelle pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. DeLancey JOL. The hidden epidemic of pelvic floor disfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. American journal of obstetrics and gynecology, 2005, 192.5: 1488-1495.
2. Rogers RG, Fashokun TB. Pelvic organ prolapse in females: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and management. UpToDate, 2022.
3. Elneil S. Complex pelvic floor failure and associated problems. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2009, 23.4: 555-573.
4. Kenton K. Pelvic organ prolapse in women: Surgical repair of apical prolapse (uterine or vaginal vault prolapse). Update Apr, 2017, 24.
5. Hart SR. Incidence of concomitant surgery for pelvic organ prolapse in patients surgically treated for stress urinary incontinence. The Journal of Reproductive Medicine, 2006, 51.7: 521-524.
6. Novara G, Galfano A, Mancini M, et al. Critical assessment of pelvic floor surgical reconstruction outcome. eau-ebu update series, 2006, 4.5: 202-213.
7. Chan MC, Schulz JA, Flood CG, et al. A retrospective review of patients seen in a multidisciplinary pelvic floor clinic. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2010, 32.1: 35-40.

DICHIARAZIONE

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse. Lo studio non è stato supportato da alcun finanziamento o da alcuna Azienda.

Corrispondenza
ruby.martinello@unife.it

CORSI BREVI TEORICO-PRATICI **IPG**

Corsi individuali di base per 2-3 partecipanti
Docenti: prof. Giuseppe Dodi, dott. Luisa Marcato

Parte teorica
(2 ore)

- la raccolta dei dati anamnestici del comparto anteriore, centrale e posteriore
- valutazione di gravità IPGH (**I**ncontinenze, **P**elvi-prolassi, fattori **G**enerali, **H**andicap) per la destinazione delle risorse (costi, tempo, dolore, prognosi, rischio)
- l'esame obiettivo pelviperineologico

Parte pratica
(2 ore, con i pazienti)

- visita pelviperineologica e visita proctologica
- POP-Q e valutazione del prolasso genitale (opzionale)
- la gestione delle comuni patologie proctologiche (emorroidi, ragade, fistole semplici, prolasso mucoso, TAI, bfb domiciliare)

Informazioni: giuseppe.dodi@unipd.it

Articolo originale

L'approccio riabilitativo nella gestione del dolore pelvico cronico femminile: potenzialità e limiti

SOFIA STRAUDI, ANDREA BARONI

Unità Operativa di Medicina Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Riassunto. Il dolore pelvico cronico (DPC) rappresenta una condizione frequente nella popolazione femminile, con importanti ripercussioni sulla qualità di vita, spesso associato a sintomi cognitivi, sessuali ed emotivi. Nonostante le cause siano principalmente di natura viscerale, l'eziologia muscoloscheletrica del dolore non è da escludere a priori e merita di essere approfondita, in particolare nelle pazienti con cronicizzazione del dolore. L'obiettivo dell'articolo è analizzare l'approccio biopsicosociale tipico della riabilitazione nella valutazione e nel trattamento del DPC. Tra le difficoltà nel definire con certezza l'eziologia del DPC vi è sicuramente il fenomeno della convergenza viscero-somatica, secondo cui strutture viscerali e somatiche, accomunate da medesima innervazione, possono manifestare sintomatologia simile. Pertanto, la valutazione fisiatrica non mira a sostituire quella del ginecologo, quanto piuttosto ad evidenziare la componente neuromuscolare nel DPC, attraverso l'individuazione di segnali utili ad indirizzare il paziente ad un trattamento riabilitativo adeguato. Componenti chiave della valutazione fisiatrica sono gli aspetti legati alle componenti somatico-strutturali, comportamentali ed emozionali della paziente. La possibilità di individuare una componente neuromuscolare del DPC permette al riabilitatore di definire il miglior approccio riabilitativo al disturbo, in funzione delle problematiche manifestate dalla paziente. Nonostante le grandi potenzialità, l'approccio riabilitativo risulta sicuramente sottoutilizzato nella gestione del DPC femminile. Tra le barriere che minano l'utilizzo della riabilitazione nel DPC troviamo sicuramente la limitata diffusione di centri deputati alla gestione di tale problematica in maniera olistica e multidisciplinare, oltre alla eterogeneità dei trattamenti riabilitativi proposti, spesso non riconducibili a pratiche cliniche evidence-based.

Parole chiave: Dolore pelvico cronico; Valutazione fisiatrica; Terapia riabilitativa

Physical Therapy for the management of chronic female pelvic pain: potentials and limitations

Abstract. Chronic pelvic pain (CPP) is a frequent condition in the female population, with important repercussions on quality of life, often associated with cognitive, sexual and emotional symptoms. Although the causes are mainly visceral in nature, the musculoskeletal aetiology of pain cannot be excluded a priori and deserves further investigation, particularly in patients with chronic pain. The aim of the article is to analyse the biopsychosocial approach typical of rehabilitation in the assessment and treatment of CPP. Among the difficulties in defining with certainty the aetiology of CPP is certainly the phenomenon of viscero-somatic convergence, according to which visceral and somatic structures, which share the same innervation, can manifest similar symptoms. Therefore, the physiatric evaluation is not intended to replace that of the gynaecologist, but rather to highlight the neuromuscular component in CPP, through the identification of useful signals to direct the patient to an appropriate rehabilitation treatment. Key components of the physiatric assessment are the aspects related to the somatic-structural, behavioural and emotional components of the patient. The possibility of identifying a neuromuscular component of CPP allows the rehabilitator to define the best rehabilitation approach to the disorder, depending on the problems manifested by the patient. Despite its great potential, the rehabilitation approach is certainly underused in the management of female CPP. Among the barriers that undermine the use of rehabilitation in CPP we certainly find the limited diffusion of centres dedicated to the holistic and multidisciplinary management of this problem, as well as the heterogeneity of the rehabilitation treatments proposed, which are often not traceable to evidence-based clinical practices.

Keywords: Chronic pelvic pain; Physiatric assessment; Physical therapy treatment

INTRODUZIONE

Il dolore pelvico cronico (DPC) rappresenta una condizione frequente che può interessare fino al 26% della popolazione femminile[1], con importanti ripercussioni sulla qualità di vita. La definizione di DPC prevede la presenza di un dolore localizzato alla pelvi che perduri per più di 6 mesi e che sia spesso associato a sintomi cognitivi, sessuali ed emotivi suggestivi di una disfunzione del sistema genito-urinario, intestinale o miofasciale[2,3]. Le cause sono generalmente di natura viscerale, ovvero legate ad una disfunzione uro-genitale, ma in una percentuale di casi che si assesta tra il 14-22% non è riconoscibile una vera e propria causa genito-urinaria e il dolore è primariamente di natura muscoloscheletrica[4,5]. Tali percentuali, tuttavia, raggiungono valori pari al 50-90% dei casi, quando la valutazione muscoloscheletrica viene inclusa nella visita presso un centro specializzato per il pavimento pelvico[6-8]. Inoltre, la risoluzione delle problematiche viscerali, non sempre porta ad un miglioramento clinico del dolore[9], ribadendo l'importanza di valutare la presenza di disfunzioni miofasciali o segni di centralizzazione nelle pazienti che presentano una persistenza del dolore.

Tuttavia, nonostante il DPC rappresenti un'entità clinica non sempre di facile inquadramento e gestione, recentemente la conoscenza dei fattori che influenzano lo svilupparsi del DPC e le raccomandazioni per la sua gestione nella pratica clinica sono sempre maggiori[2, 9,10-13]. Sono stati identificati ad esempio dei fattori predisponenti, altri precipitanti e altri perpetuanti lo sviluppo di dolore pelvico cronico (le tre P). Tra i fattori predisponenti riconosciamo la genetica e l'epigenetica, ma anche fattori legati alla storia familiare (livello socio-economico, esperienze traumatiche infantili) e medica (endometriosi, obesità, infezioni dell'apparato riproduttivo, dismenorrea, disfunzioni ormonali, disturbi muscoloscheletrici) della paziente. Sono stati riconosciuti inoltre come fattori predisponenti, aspetti legati alla sfera psicologica e attitudinale della paziente quali il livello di attività fisica, la presenza di sintomi di ansia e depressione, tendenza alla catastrofizzazione, presenza di disturbi del sonno e stress. Tra i fattori precipitanti invece, riconosciamo traumi (fisici o psicologici), lo stress, gli interventi chirurgici o un episodio di dolore acuto pelvico. I fattori perpetuanti, ovvero i responsabili principali della cronicizzazione del dolore sono svariati e spesso coincidono con i fattori predisponenti, ovvero fattori psicologici o attitudinali relativi alle specifiche capacità e strategie della paziente ad affrontare la condizione clinica che la affligge[14].

Scopo di questo articolo è di introdurre le problematiche muscoloscheletriche legate al DPC e la loro valutazione, considerando come queste ultime siano trattabili con un programma di riabilitazione specifico all'interno di una presa in carico multidisciplinare[15].

MATERIALI E METODI

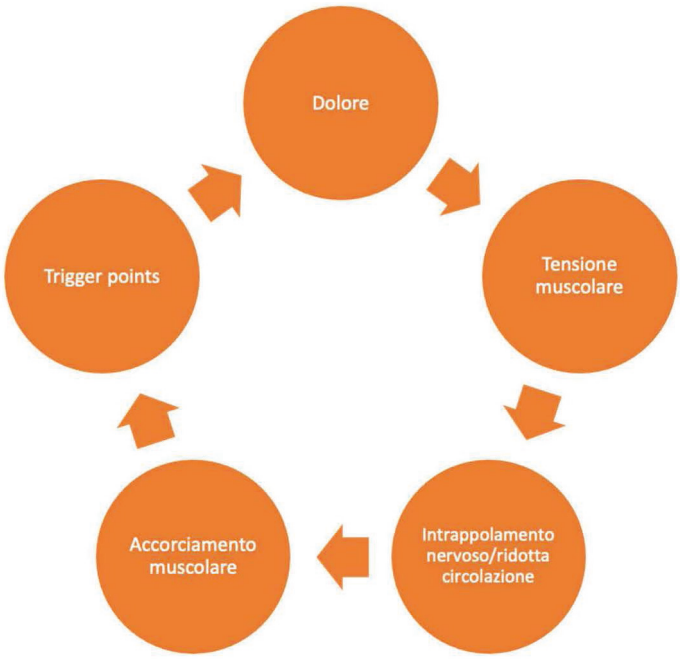
Il coinvolgimento del medico fisiatra e del fisioterapista specialisti nella valutazione e nel trattamento del pavimento pelvico, rappresenta un valore aggiunto nella presa in carico di questa tipologia di pazienti in quanto in possesso di un background riconosciuto nella valutazione e gestione della vescica e intestino neurologici, così come nella gestione nelle problematiche muscoloscheletriche, riconoscendo quando una sintomatologia dolorosa è secondaria ad una disfunzione di tale sistema[16, 17]. La riabilitazione inoltre, per sua natura, si ispira ad un approccio di cura di natura biopsicosociale, che mira alla restituzione della funzione e dell'autonomia del paziente secondo il framework concettuale stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2001, ovvero il modello International Classification of Functioning (ICF[18]).

Aspetti fisiopatologici

Tra le difficoltà nel definire con certezza l'eziologia del DPC vi è il fatto che strutture viscerali, quali l'intestino, l'utero, e la vescica condividono la medesima innervazione con strutture somatiche quali le ossa, la pelle, i muscoli e la fascia del pavimento pelvico. Si viene dunque a creare un fenomeno chiamato "convergenza viscero-somatica", secondo il quale una disfunzione viscerale (es. endometriosi, sindrome dell'intestino irritabile, cistite interstiziale) si può manifestare con un dolore pelvico, una ipertonia della muscolatura pelvica e algie del rachide lombare. In maniera analoga, una disfunzione del pavimento pelvico può presentare sintomi uro-genitali[19].

La sensazione dolorosa e la relativa intensità non sempre corrispondono dunque alla sede della lesione ma vengono percepite altrove. Inoltre, l'intensa attivazione di stimoli nocicettivi a livello delle corna dorsali del midollo spinale, possono produrre un fenomeno di sensibilizzazione centrale con conseguente amplificazione e persistenza del dolore con segni di allodinia, iperalgesia e dolore riferito [20]. Lo stress inoltre abbiamo visto essere un fattore perpetuante il dolore, in grado di instaurare dunque un circolo vizioso algico attraverso la creazione di tensione e accorciamento muscolare e formazione di *trigger points*[21] (Figura 1).

Figura 1. Circuito vizioso instaurato dallo stress che porta al perpetuarsi della sintomatologia algica pelvica.



La valutazione fisiatrica

La valutazione fisiatrica non sostituisce la valutazione del ginecologo, del medico di base o di altri specialisti ed ha la finalità di evidenziare la componente neuromuscolare nel DPC. I campanelli d'allarme che ci possono indirizzare verso una componente muscoloscheletrica sono molteplici ed è importante riconoscerli precocemente per poter indirizzare il paziente ad un trattamento riabilitativo adeguato. Ad esempio, la presenza di dolore che peggiora con il movimento o con la contrazione muscolare (movimenti della colonna lombosacrale), il riscontro di un'ipertonia muscolare o dell'incapacità di rilassare la muscolatura volontaria pelvica, così come la presenza di aree di contrattura muscolare ben circoscritte (*trigger points*).

La valutazione clinica della paziente con sospetta disfunzione del pavimento pelvico, inizia con la raccolta dei dati anamnestici in particolare legati alla storia del dolore (esordio, localizzazione, condizioni che ne provocano l'esacerbazione o l'allevio, sintomi associati), al suo impatto sulle funzioni e sulla partecipazione alle attività di vita quotidiana (lavorative, familiari, sociali, sessuali), alla presenza di eventuali altre patologie dolorose croniche quali l'emicrania, la fibromialgia, la lombalgia cronica, oltre alla storia medica e chirurgica della paziente.

L'esame obiettivo deve comprendere un'iniziale valutazione globale della mobilità, della postura in stazione eretta e seduta e della deambulazione. La donna affetta da DPC spesso può presentare infatti delle asimmetrie posturali sia nella postura seduta che durante il cammino volte a evitare il peggioramento del dolore o legate a disfunzioni biomeccaniche[19]. Successivamente, è indicato un esame più approfondito delle strutture muscoloscheletriche che possono essere coinvolte nella generazione del dolore pelvico. Si può iniziare con una palpazione della parete addominale, della schiena, articolazioni sacro-iliache e sinfisi pubica per evidenziare aree di contrattura muscolare o dolore miofasciale irradiato[19]. La valutazione dell'articolazione sacro-iliaca mediante diversi test provocativi (ad esempio la tecnica di sollevare la gamba stesa) può rivestire un ruolo importante nella valutazione della paziente con DPC[22]. Inoltre, risulta importante escludere l'interessamento dell'articolazione coxo-femorale nella genesi di un dolore pelvico. In presenza di dolore irradiato a particolari dermatomeri si può ipotizzare inoltre una neuropatia che può seguire un trauma, un parto, un intervento chirurgico o attività specifiche ripetute (es. bicicletta). Dopo la valutazione muscoloscheletrica esterna, l'esaminatore procede con la palpazione interna utilizzando un singolo dito per la valutazione della muscolatura del pavimento pelvico; molti muscoli, infatti, come l'otturatore o l'elevatore dell'ano, sono accessibili dalla vagina[19,22]. Prima di iniziare questa valutazione è fondamentale richiedere il consenso della paziente e spiegare con calma ciò che accadrà. La valutazione prevede di chiedere alla paziente di contrarre e rilassare i muscoli vaginali (come per bloccare il flusso urinario). In una condizione di normalità l'operatore sentirà una contrazione generale della muscolatura pelvica con successivo rilassamento. La forza della muscolatura pelvica può essere misurata attraverso la Scala di Oxford che prevede 5 diverse gradazioni di contrazione durante la valutazione manuale[23]. La valutazione si conclude con la palpazione della parete vaginale anteriore, posteriore laterale per la valutazione del m. otturatore, coccigeo ed elevatore dell'ano rispettivamente. La percezione di ipertonia, contrattura o spasmi involontari durante la palpazione sono indicativi di disfunzione del pavimento pelvico. La valutazione muscoloscheletrica infine deve considerare anche aspetti legati alla sfera emozionale e comportamentale della paziente (ad esempio turbe dell'umore o tendenza alla catastrofizzazione) (tabella 1).

Tabella 1. La valutazione della paziente con DPC

ANAMNESI
• Storia del dolore
• Impatto del dolore nella quotidianità
• Comorbidità sistemiche e specifiche
• Storia generale
• Fattori contribuenti
ESAME FISICO
• Osservazione
• Ispezione manuale
• Esame neurologico specifico
• Palpazione superficiale e profonda
• Valutazione funzione muscolare

Trattamento riabilitativo

Ad oggi, l'approccio riabilitativo risulta sicuramente sottoutilizzato nella gestione del DPC femminile[21], nonostante le grandi potenzialità di migliorare la funzione genito-urinaria, sessuale e di ridurre la sintomatologia algica. Alla radice di questa pratica corrente sono riconoscibili diverse barriere. In primo luogo, una limitata diffusione di centri che gestiscano i disturbi del pavimento pelvico in maniera olistica e multidisciplinare è alla base di questo fenomeno. Inoltre, l'eterogeneità dei trattamenti riabilitativi proposti, non sempre riconducibili a pratiche cliniche evidence-based, ne rallenta l'introduzione nelle realtà ospedaliere e ambulatoriali territoriali.

La riabilitazione agisce primariamente su vari livelli, a seconda delle disfunzioni evidenziate durante la valutazione globale del paziente, inclusa la valutazione del pavimento pelvico[24]. In taluni casi, è sufficiente migliorare la postura e correggere eventuali vizi deambulatori per ottenere una risoluzione o miglioramento del dolore pelvico[25]. La riabilitazione si baserà dunque su interventi specifici a seconda del livello di attivazione muscolare della muscolatura pelvica riscontrato (se iperattiva o ipoattiva) o in relazione alle strutture osteo-articolari rilevanti (cingolo pelvico, anca, tronco). Un muscolo che causa dolore è, in generale, un muscolo iperattivo, con una ridotta flessibilità e che tende nel tempo ad accorciarsi, contribuendo alla cronicizzazione del dolore.

Il programma terapeutico verrà dunque composto da esercizi per normalizzare la flessibilità muscolare e si cercherà di insegnare alla paziente a rilassare la muscolatura pelvica. In questa fase, la terapia manuale può facilitare la normalizzazione dell'attivazione muscolare, riducendo l'accorciamento muscolare. Altre tecniche che condividono la medesima finalità solo il respiro diaframmatico, la *mental imagery*, lo stretching e la dilatazione vaginale ed anale.

Una volta ristabilita la lunghezza muscolare, sarà possibile procedere con esercizi per rinforzare la muscolatura e migliorarne la funzionalità, oppure con una rieducazione neuromuscolare volta a correggere posture alterate secondarie al dolore, favorendo un miglior allineamento biomeccanico. L'educazione terapeutica infine ricopre un ruolo fondamentale nel favorire modifiche comportamentali e aiutare le pazienti a gestire il proprio dolore **(**Figura 2**).**

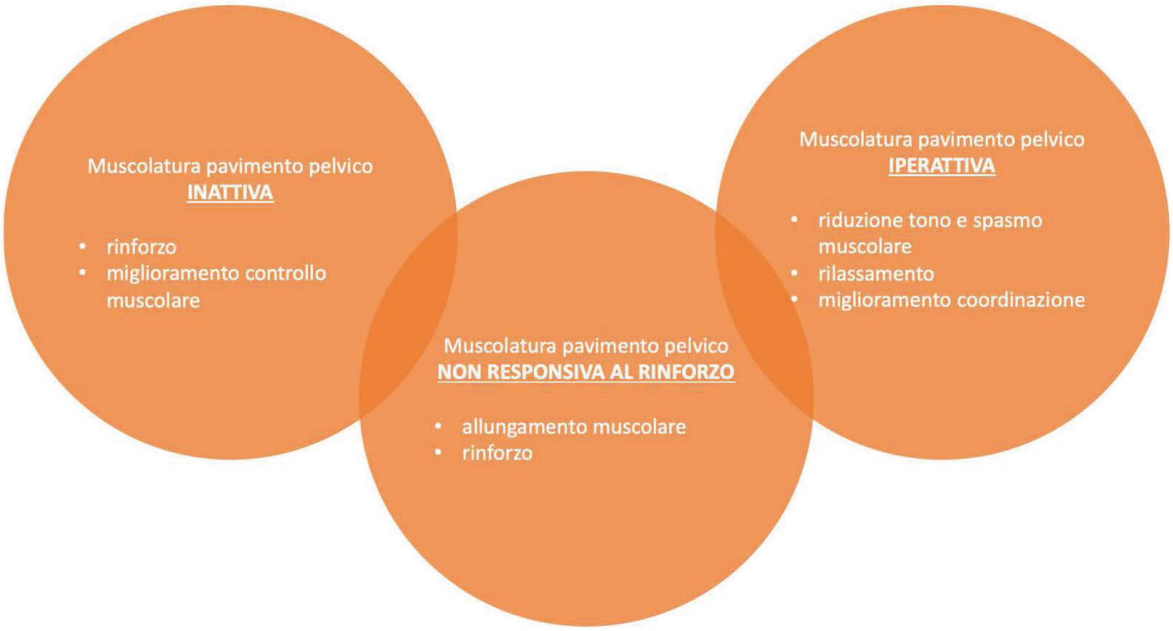
CONCLUSIONI

Il dolore pelvico cronico femminile, nonostante sia una condizione comune che genera ripercussioni importanti sulla funzionalità e qualità di vita, è generalmente sottodiagnosticato e sottotrattato dal punto di vista riabilitativo. Un'attenta valutazione fisiatrica può mettere in luce disfunzioni muscoloscheletriche del pavimento pelvico responsabili della cronicizzazione del dolore e trattabili con interventi riabilitativi specifici.

BIBLIOGRAFIA

1. Latthe P, Latthe M, Say L, et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC Public Health. 2006; 6:177. doi:10.1186/1471-2458-6-177
2. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain, second edition (revised). Published 2020. Accessed November 18, 2020. https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673&navItemNumber=677
3. Chronic pelvic pain: ACOG Practice Bulletin, number 218. Obstet Gynecol. 2020;135(3):e98-e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003716
4. Zondervan KT, Yudkin PL, VesseyMP, et al. Chronic pelvic pain in the community—symptoms, investigations, and diagnoses. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(6):1149-1155. doi:10.1067/mob.2001.112904

Figura 2. Approcci terapeutici nella gestione del DPC femminile



5. Tu FF, As-Sanie S, Steege JF. Prevalence of pelvic musculoskeletal disorders in a female chronic pelvic pain clinic. J Reprod Med 2006; 51(03):185–189
6. Fitzgerald CM, Neville CE, Mallinson T, et al. Pelvic floor muscle examination in female chronic pelvic pain. J Reprod Med. 2011; 56(3-4):117-122.
7. Mieritz RM, Thorhauge K, Forman A, et al. Musculoskeletal dysfunctions in patients with chronic pelvic pain: a preliminary descriptive survey. J Manipulative Physiol Ther. 2016; 39(9):616-622. doi:10.1016/j.jmpt.2016.09.003
8. Sedighimehr N, Manshadi FD, Shokouhi N, et al. Pelvic musculoskeletal dysfunctions in women with and without chronic pelvic pain. J Bodyw Mov Ther. 2018; 22(1):92-96. doi:10.1016/j. jbmt.2017.05.001
9. Levesque A, Riant T, Ploteau S, et al. Convergences PP Network. Clinical criteria of central sensitization in chronic pelvic and perineal pain (Convergences PP criteria): elaboration of a clinical evaluation tool based onformal expert consensus. Pain Med. 2018;19(10): 2009-2015. doi:10.1093/pm/pny030
10. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain. Published May 2012. Accessed May 5, 2021. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_41.pdf
11. International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology (ISPOG). ISPOG Practice Protocol: chronic pelvic pain in women. Published 2012. Accessed November 27, 2020. https://www. ispog.org/uploads/downloads/1463122239-pelvispog.pdf
12. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Published 2018. Accessed May 5, 2021. https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2018-large-text.pdf
13. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. No. 164—consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. J Obstet Gynaecol Can. 2018; 40(11):e747-e787. doi:10.1016/j.jogc.2018.08.015
14. Vincent K, Evans E. An update on the management of chronic pelvic pain in women. Anaesthesia. 2021 Apr;76 Suppl 4:96-107. doi: 10.1111/anae.15421. PMID: 33682093.
15. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, et al. Chronic Pelvic Pain in Women: A Review. JAMA. 2021 Jun 15;325(23):2381-2391. doi: 10.1001/jama.2021.2631. PMID: 34128995.
16. Prather H, Dugan S, Fitzgerald C, et al. Review of anatomy, evaluation, and treatment of musculoskeletal pelvic floor pain in women. PM R. 2009 Apr;1(4):346-58. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.01.003. PMID: 19627918.
17. Le PU, Fitzgerald CM. Pelvic Pain: An Overview. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017 Aug;28(3):449-454. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.002. Epub 2017 May 30. PMID: 28676357.
18. World Health Organization. ([2001)]. International classification of functioning, disability and health : ICF. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/42407. Accesso il 19/7/2022.
19. Lamvu G, Carrillo J, Witzeman K, et al. Musculoskeletal considerations in female patients with chronic pelvic pain. Semin Reprod Med. 2018; 36(2):107-115. doi:10.1055/s-0038-1676085
20. Hoffman D. Understanding multisymptom presentations in chronic pelvic pain: the inter-relationships between the viscera and myofascial pelvic floor dysfunction. Curr Pain Headache Rep. 2011;15:343–6.
21. Berghmans B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. Int Urogynecol J. 2018 May;29(5):631-638. doi: 10.1007/s00192-017-3536-8. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29318334; PMCID: PMC5913379.
22. Apte G, Nelson P, Brismée JM, et al. Chronic female pelvic pain--part 1: clinical pathoanatomy and examination of the pelvic region. Pain Pract. 2012 Feb;12(2):88-110. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00465.x. Epub 2011 May 26. PMID: 21615678.
23. Bo K, Sherburn M. Evaluation of female pelvic floor muscle function and strength. Phys Ther. 2005;85: 269–282.
24. Bradley MH, Rawlins A, Brinker CA. Physical Therapy Treatment of Pelvic Pain. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017 Aug;28(3):589-601. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.009. Epub 2017 May 12. PMID: 28676366.
25. Rodríguez-Torres J, López-López L, Cabrera-Martos I, et al. Effects of an Individualized Comprehensive Rehabilitation Program on Impaired Postural Control in Women With Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial. Arch Phys Med Rehabil. 2020 Aug;101(8):1304-1312. doi: 10.1016/j.apmr.2020.02.019. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325162.

DICHIARAZIONE
Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse. Lo studio non è stato supportato da alcun finanziamento o da alcuna Azienda.

Corrispondenza
sofia.straudi@unife.it

Stato dell'arte

Gli integratori alimentari per l'infertilità maschile: da una miscela di ingredienti ad un utilizzo ragionato

ANDREA GAROLLA*[1], GABRIEL COSMIN PETRE[1†], FRANCESCO FRANCINI-PESENTI[2†], LUCA DE TONI[1], AMERIGO VITAGLIANO[3,4], ANDREA DI NISIO[1], GIUSEPPE GRANDE[1], CARLO FORESTA[1]

[1] *Unità di Andrologia e Medicina della Riproduzione & Centro di Crioconservazione dei Gameti Maschili, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova*
[2] *Unità di Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova*
[3] *Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova*
[4] *Unità di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Madonna della Navicella, Chioggia, Venezia*
[†] *Primo co-autore*

Riassunto. Introduzione: Gli integratori alimentari (IA) rappresentano un possibile approccio per migliorare i parametri seminali e la fertilità maschile. Anche se molti autori hanno dimostrato effetti benefici da parte di alcuni integratori nel miglioramento dei parametri seminali, vi è ancora ampio dibattito sulla loro reale efficacia. Lo scopo di questo studio era quello di valutare la potenziale efficacia degli IA commercializzati in Italia per l'infertilità maschile, sulla base della loro composizione, della concentrazione degli ingredienti e della dose giornaliera raccomandata. *Disegno dello studio:* abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura includendo esclusivamente studi randomizzati controllati. Una formula statistica ci ha permesso di classificare l'efficacia attesa di ogni IA, in base alla loro composizione. Ogni IA è stato valutato e incluso in tre classi di efficacia attesa: alta, bassa e nessuna. *Risultati:* tra i 24 integratori, 3 (12,5%) cadono nella fascia alta, 9 (37,5%) in quella bassa, e 12 (50,0%) nella classe con nessuna efficacia attesa. La composizione degli IA ha mostrato l'impiego di 36 diversi ingredienti, 18 non presenti nella letteratura scientifica sulla fertilità maschile e 18 con studi che dimostrano effetti positivi sui parametri spermatici, quindi considerati ingredienti potenzialmente attivi (IPA). Tutti gli IA erano miscele di ingredienti contenenti da 2 a 17 differenti sostanze. Quindici IA (65,2%) contenevano almeno un ingrediente senza efficacia documentata e 21 formulazioni avevano un dosaggio di IPA inferiore alla minima dose efficace (mED). Infine, alcuni IPA si associavano al miglioramento di specifici parametri spermatici. *Conclusioni:* gli IA presenti in commercio sono solitamente miscele di molti ingredienti che vengono frequentemente impiegati a dosi trascurabili o senza alcuna evidenza scientifica di efficacia sulla fertilità maschile. Alcuni ingredienti, valutati mediante studi randomizzati controllati, hanno una dimostrata efficacia su specifici parametri seminali. In questo studio, riportiamo un elenco di ingredienti con potenziale efficacia su specifici parametri seminali, al fine di suggerire un utilizzo razionale degli IA.

Parole chiave: : Integratori alimentari; Fertilità; Fertilità maschile; Parametri seminali; Ingredienti potenzialmente attivi

Food supplements for male infertility: from a mixture of ingredients to a reasoned use

Abstract. Introduction: Dietary supplements (AI) represent a possible approach to improve semen parameters and male fertility. Although many authors have shown beneficial effects of some supplements in improving semen parameters, there is still a lot of debate as to their real effectiveness. The aim of this study was to evaluate the potential efficacy of AI marketed in Italy for male infertility, based on their composition, concentration of ingredients and recommended daily dose. *Study Design:* We conducted a systematic review of the literature including only randomized controlled trials. A statistical formula allowed us to classify the expected effectiveness of each AI, based on their composition. Each AI was evaluated and included in three classes of expected efficacy: high, low and none. *Results:* Among the 24 supplements, 3 (12.5%) fell in the high range, 9 (37.5%) in the low, and 12 (50.0%) in the class with no expected efficacy. The composition of the AI showed 36 ingredients, 18 not present in the scientific literature on male fertility and 18 with studies showing positive effects on sperm parameters, therefore considered potentially active ingredients (PAHs). All the AIs were blends of ingredients, containing 2 to 17 different substances. Fifteen IAs (65.2%) contained at least one ingredient with no documented efficacy and 21 formulations had an IPA dosage lower than mED. Some PAHs were associated with the improvement of specific sperm parameters. *Conclusions:* the AI present on the market are usually mixtures of many ingredients that are frequently used in negligible doses or without any scientific evidence of efficacy on male fertility. Some ingredients, evaluated through randomized controlled trials, have a demonstrated efficacy on specific semen parameters. In this study, we report a list of ingredients with potential efficacy on specific semen parameters, in order to suggest a rational use of AI..

Keywords: Food supplements; Fertility; Male fertility; Seminal parameters; Potentially active ingredients

INTRODUZIONE

L'infertilità maschile può riconoscere varie cause[1,2]. Oltre all'infertilità idiopatica (fino al 25% dei casi), le cause organiche possono essere secondarie a infezioni/infiammazioni del tratto genitale, alterazioni ormonali, varicocele e problemi genetici[3–5]. Studi recenti hanno sottolineato il ruolo di altri fattori di rischio come stili di vita scorretti, malnutrizione e abuso di alcune sostanze[6,7]. L'ipotesi è che queste condizioni, inducano un aumento di radicali liberi di ossigeno e azoto, portando alla compromissione della spermatogenesi attraverso un'alterazione dello stato ossido-riduttivo, e indirettamente, interferendo con l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo[8-10].
Una recente indagine condotta da urologi americani sulla pratica clinica nel trattamento dell'infertilità maschile idiopatica, ha dimostrato che il 64,9% dei medici utilizza integratori alimentari (IA), empiricamente, a fronte di una mancanza di raccomandazioni e linee guida per l'utilizzo di questi prodotti[11]. L'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha dichiarato che "i supplementi non sono concepiti per curare, prevenire malattie o per modificare fisiologiche funzioni negli esseri umani, ma solo per supportare specifiche funzioni fisiologiche"[12]. Ad ogni modo, tutte le meta-analisi e le linee guida che citano l'uso degli IA per l'infertilità maschile consigliano di valutare attentamente le cause della infertilità, nonché di valutare accuratamente lo stato nutrizionale dei pazienti[11,13].
Il termine "nutraceutico" non è definito dalla legge e i prodotti che rientrano in questa categoria sono quelli principalmente contenuti negli IA[14,15]. Negli ultimi anni si è assistito a un crescente utilizzo di prodotti nutraceutici tra gli uomini alla ricerca di prole o che presentano altre problematiche andrologiche[16,17]. Gli IA sono ampiamente disponibili sul mercato anche se, per la maggior parte di loro, non è stata ancora dimostrata una provata efficacia. Nonostante molti autori abbiano dimostrato un effetto positivo da parte di alcune sostanze sui parametri seminali e sulla fertilità[18-20], molti altri hanno segnalato la mancanza di efficacia ed alcuni addirittura potenziali effetti negativi[16,20]. In un recente studio, abbiamo riassunto lo stato dell'arte dei singoli ingredienti attualmente presenti negli IA commercializzati per migliorare i parametri seminali[17]. La principale osservazione mostrava che alcuni di loro sono miscele di ingredienti con benefici

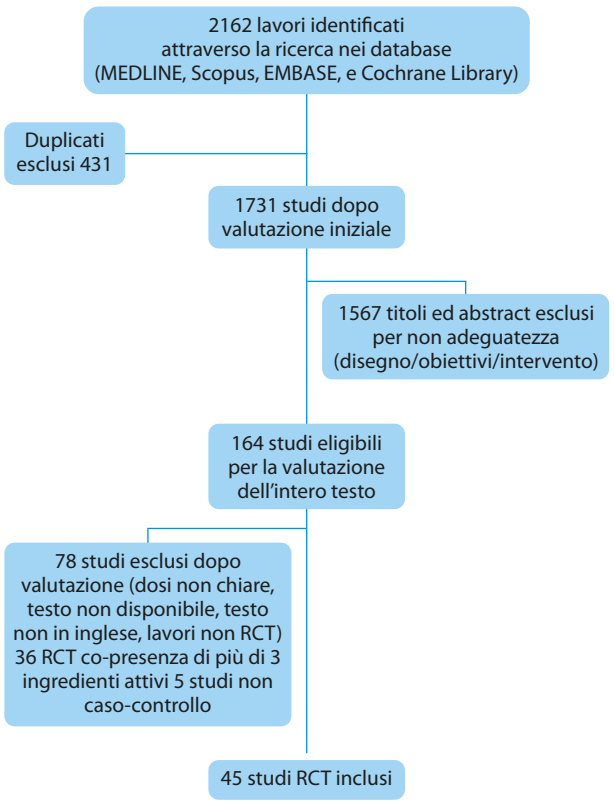
incerti o addirittura non documentati e spesso contengono sostanze a bassissimo dosaggio.
Nonostante questi tentativi di chiarire il ruolo specifico di ciascuno ingrediente, diversi fattori confondenti rendono difficile e spesso empirica la scelta della corretta formulazione per ogni paziente, in un'ottica di medicina personalizzata. Questo si verifica a causa dei seguenti fattori: i) i prescrittori raramente conoscono lo stato nutrizionale del paziente prima della somministrazione di un prodotto nutraceutico; ii) non è ancora chiaro quale paziente infertile possa avere effetti benefici dalle sostanze nutraceutiche; iii) molti integratori lo sono disponibili come miscele di diverse sostanze, confondendo l'effetto dei singoli componenti; iv) in diversi prodotti, la stessa sostanza è spesso presente a dosi diverse; e vi) pazienti che possono avere una condizione di stress ossidativo potrebbero trarre beneficio dall'uso di sostanze con un effetto antiossidante.
Tuttavia, non è ancora completamente noto quali molecole raggiungano il testicolo, a quale dose, e talvolta è ignoto anche il loro meccanismo d'azione[21].
Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la potenziale efficacia di ogni IA attualmente commercializzato per l'infertilità maschile, utilizzando una formula matematica adattata dal sistema di punteggio dell'Associazione Americana del Cuore. In particolare, l'effetto di singoli ingredienti è stato valutato su specifiche alterazioni seminali.

MATERIALI E METODI

Revisione sistematica della letteratura

Abbiamo eseguito una revisione della letteratura seguendo il sistema PRISMA per le revisioni sistematiche e meta-analisi[22].
Nel sito del Ministero Italiano della Salute abbiamo individuato i 23 integratori commercializzati per l'infertilità maschile[23]. Inoltre, abbiamo effettuato una ricerca elettronica sistematica sui motori di ricerca Google Scholar, Embase, MEDLINE e Cochrane Register of Controlled Trials. Sono stati valutati tutti i lavori scientifici pubblicati su questo argomento nell'arco temporale che andava dal 2000 fino al 31 Dicembre 2021. È stata utilizzata la seguente strategia di ricerca: "nome di ogni ingrediente" e "integratori" o "nutraceutici" e "fertilità" o "riproduzione maschile" o "parametri seminali". Sono stati valutati anche i riferimenti bibliografici dei singoli articoli individuati al fine di identificare altri studi potenzialmente ammissibili per l'inclusione nell'analisi e mancati dalla ricerca iniziale. Abbiamo considerato ammissibili solo studi clinici randomizzati (RCT) che valutavano le sostanze incluse negli IA commercializzati in Italia per l'infertilità maschile. La figura 1 mostra il diagramma di flusso per la selezione degli articoli scientifici da includere nello studio. Per accertare la veridicità delle evidenze è stato utilizzato il sistema GRADE[24]. Tra i 1.731 studi emersi dall'analisi iniziale, abbiamo identificato 164 articoli idonei alla nostra ricerca sistematica dopo l'esclusione dei duplicati. Tra questi, solo 45 studi randomizzati riportavano l'efficacia degli ingredienti sui parametri seminali e pertanto sono stati inclusi nella presente revisione sistematica (Figura 1).

Figura 1. Diagramma di flusso per la selezione dei lavori da includere nello studio.



Definizione di principi potenzialmente attivi e minima dose giornaliera efficace

Gli articoli selezionati ci hanno permesso di identificare gli ingredienti potenziali attivi (IPA), ovvero le sostanze con un'efficacia comprovata su almeno un parametro seminale (numero di spermatozoi, motilità, morfologia, danno al DNA spermatico, ecc.). La minima dose efficace giornaliera (mED) è stata considerata la dose efficace più bassa riportata negli RCT per ogni IPA, in grado di migliorarne almeno un parametro seminale.

Formula per valutare i singoli IA

In un precedente studio[17], abbiamo utilizzato una formula statistica derivata da un articolo di Kuchakulla et al.[20], al fine di valutare l'efficacia degli IA sulla base della loro composizione. Abbiamo incluso nello studio gli articoli scientifici che valutavano sia gli ingredienti efficaci che quelli che li valutavano come inefficaci nel miglioramento dei parametri seminali, al fine di pesare meglio il possibile ruolo di ogni singola molecola. La formula utilizzata è stata concepita come segue: gli ingredienti contenuti in ogni integratore sono stati classificati in quattro categorie (A, B, C o D) in base a efficacia riportata in letteratura e dose giornaliera suggerita. Un ingrediente era assegnato alla categoria A se più studi randomizzati mostravano un impatto positivo netto, livello B in presenza di un solo studio RCT positivo, livello C se più RCT mostravano risultati opposti e livello D se gli studi non mostravano un effetto positivo o mostravano addirittura un effetto negativo. Una volta che una categoria era stata designata per ciascuno ingrediente, è stato assegnato un punteggio a ciascuna categoria: A = 5, B = 3, C = 1, D = -1. Successivamente, i punteggi sono stati assegnati a ciascuno dei supplementi a seconda della rispettiva composizione: in breve, il punteggio di ogni ingrediente presente nel supplemento (cioè, A = 5, B = 3, C = 1, D = -1) è stato sommato. Quindi questo punteggio è stato ponderato per il numero totale di ingredienti nel supplemento (N). Infine, per premiare quegli integratori con solo ingredienti di classe A e B, il punteggio relativo è stato moltiplicato per il numero degli ingredienti in classe A più la metà del numero degli ingredienti di classe B, determinando così il punteggio finale del supplemento.

$$Punteggio = \frac{(5A + 3B + C - D)}{N} \times (1 + A + {}^{B}/_{2})$$

Poichè la distribuzione dei punteggi metteva in evidenza tre cluster ben definiti, abbiamo classificato gli IA in tre categorie sulla base del grado di efficacia attesa degli ingredienti in essi contenuti: elevata efficacia attesa (punteggio ≥ 3), bassa efficacia attesa ($1 >$ punteggio < 3) e nessuna efficacia attesa (punteggio ≤ 1).

Per ottenere l'intero elenco degli IA attualmente commercializzati in Italia per l'infertilità maschile abbiamo fatto riferimento al registro disponibile sul sito di Ministero della Salute italiano, aggiornato al 01/03/2020[23].

RISULTATI

L'analisi della letteratura scientifica ci ha permesso di valutare la potenziale efficacia dei vari ingredienti. Abbiamo trovato 18 ingredienti potenzialmente attivi (IPA) su almeno un parametro spermatico e altre 18 sostanze senza alcuna evidenza. L'elenco degli IPA, i riferimenti bibliografici, l'effetto sui parametri seminali e le dosi giornaliere impiegate sono riassunti nella Tabella 1. Nell'ultima colonna è riportata la minima dose efficace (mED) riportata per ciascuna sostanza. In alcuni studi, indicati con un asterisco, la dose giornaliera impiegata di alcuni ingredienti (zinco e α-tocoferolo) ha superato il livello superiore consentito (UL).

Ad eccezione di astaxantina, acido D-aspartico e licopene, per i quali era presente un solo riferimento bibliografico, l'evidenza di tutti gli altri ingredienti era supportata da almeno due RCT. La metà degli IPA aveva almeno uno studio che mostrava l'assenza di effetti positivi o addirittura

Tabella 1. Le lettere (A/B/C/D) in corrispondenza di ogni ingrediente attivo si riferiscono alle categorie di efficacia riportata in letteratura. Nei vari integratori, i singoli ingredienti possono ottenere rispettivamente la categoria più alta o più bassa in base al fatto che siano presenti raggiungendo o meno la minima dose efficace (mED). **LC**, L-carnitina; **LAC**, acetil L-carnitina; **EPA**, acido eicosapentaenoico; **DE**, estratto secco; **DHA**, acido docosaesaenoico; ↑, migliorato; ↔, nessun effetto; ↓, peggiorato. Gli ingredienti in grassetto hanno solo studi che dimostrano effetti positivi.

*La dose giornaliera di ingredienti utilizzata supera la dose massima consentita (UL).

Ingredienti Potenzialmente Attivi (IPA)	Bibliografia	Parametri seminali considerati	Dose giornaliera	Numero Pazienti Inclusi	Minima dose efficace (mED)
Zinco – C/D	[25]* [26]* [27]* [28]* [29] [30]	↑ Motilità ↑ Concentrazione ↑ Morfologia ↑ Motilità/Integrità DNA ↓ Integrità DNA ↔ Nessun effetto	66 mg 66 mg 66 mg 400 mg 30 mg 220 mg	211 87 160 47 2.370 83	66 mg
Selenio – B/C	[31] [32] [33]	↑ Motilità ↑ Concentrazione/Motilità ↔ Nessun effetto	100 µg 200 µg 300 µg	69 468 42	100 µg
Vitamina B12 – A/B	[34] [35] [36]	↑ Conta totale ↑ Conta totale ↑ Conta totale	25 µg 1.500 µg 6.000 µg	23 375 39	25 µg
Acido αFolico – C/D	[37] [25] [26] [29] [30]	↑ Conta totale/Motilità ↑ Volume/Motilità ↑ Conta totale ↓ Integrità DNA ↔ Nessun effetto	400 µg 500 µg 500 µg 500 µg 500 µg	194 211 87 2.370 83	400 µg
L-Arginina – A/B	[38] [39]	↑ Motilità ↑ Concentrazione/Motilità	1,4 g 1,4 g	50 50	1,4 g
L-Citrullina – B/C	[40]	↑ Volume/Concentrazione ↑ Motilità/Vitalità	1,2 g	50	1,2 g
Acido α-Lipoico – B/C	[41]	↑ Conta totale/Motilità	600 mg	44	600 mg
L-Carnitina (LC/LAC) – B/C	[42] [43] [44] [45] [46]	↑ Motilità ↑ Conta totale/Motilità ↑ Concentrazione/Motilità ↑ Motilità ↔ Nessun effetto	1 g LC 2 g LC 2 g LC 3 g LC 2 g LC + 1G LAC	212 30 100 60 21	1 g LC
N-Acetyl Cisteina – A/B (NAC)	[47] [32]	↑ Motilità/Integrità DNA ↑ Motilità/Morfologia	600 mg 600 mg	120 468	600 mg
Coenzyme Q10 – C/D	[48] [49] [50]	↔ Nessun effetto ↑ Conta totale/Motilità ↑ Concentraz/Morfologia	200 mg 200 mg 300 mg	47 228 212	200 mg
Astaxantina – B/C	[51]	↑ Motilità	16 mg	30	16 mg
Acido D-Aspartico – B/C (DAA)	[52]	↑ Conta totale/Motilità	2,6 g	60	2,6 g
Tribulus Terrestris DE – B/C	[53] [54] [55] [56]	↑ Conta totale/Motilità ↑ Motilità/Morfologia ↑ Conta totale/Motilità ↔ Nessun effetto	750 mg 1.500 mg 6000 mg 750 mg	66 30 63 30	750 mg
Inositolo – A/B	[37] [57]	↑ Conta totale/Motilità ↑ Conta totale	4 g 4 g	194 62	4 g
α-Tocoferolo – C/D	[28] [58] [59] [60] [61] [62]	↑ Motilità/Morfologia ↑ Motilità ↑ Integrità DNA ↔ Nessun effetto ↔ Nessun effetto ↔ Nessun effetto	20 mg 300 mg 1.000 mg 300 mg 600 mg 800 mg	47 87 64 50 30 31	20 mg
Vitamina C – B/C	[63] [59] [62]	↑ Concentrazione/Motilità ↑ Integrità DNA ↔ Nessun effetto	0.5 g 1 g 1 g	115 64 31	0.5 g
EPA + DHA – B/C	[64] [65] [66] [67]	↑ Concentrazione/Motilità ↑ Integrità DNA ↑ Integrità DNA ↔ Nessun effetto	0.72 g + 0.48 g 0.12 g + 1 g 1.5 g DHA 400/800 MG DHA	238 46 74 28	0,48 g DHA
Lycopene – B/C	[63]	↑ Conta totale/Motilità	25 mg	44	25 mg

il riscontro di effetti negativi sui parametri seminali. Ad esempio, per quanto riguarda zinco, acido folico, CQ10 e α-tocoferolo, più di uno studio mostrava l'assenza di effetti positivi o la comparsa di effetti negativi. In particolare, per l'α-tocoferolo, erano presenti sei studi: tre dimostravano un effetto positivo e tre non mostravano alcuna efficacia. Nove ingredienti (evidenziati in grassetto nella tabella 1) erano valutati solo in studi che dimostravano un effetto positivo. Tuttavia, cinque sostanze di questo gruppo avevano solo uno studio a sostegno della loro efficacia. Le caratteristiche dai 23 IA sono riassunte nella Tabella 2. In questa tabella, sono riportate le composizioni, la dose giornaliera consigliata per ciascun ingrediente, il grado di evidenza e il punteggio di efficacia per ogni IA. Nella formulazione dei diversi IA, le case produttrici hanno utilizzato un totale di 36 ingredienti. Tutti gli integratori valutati erano miscele composte da un minimo di 2 fino ad un massimo di 17 ingredienti. Quindici su integratori su 23 (65,2%), contrassegnati da un asterisco, contenevano almeno 1 ingrediente senza evidenza di efficacia sui parametri seminali (evidenza in corsivo nella Tabella 2). In 21 formulazioni, erano presenti ingredienti con dosaggio inferiore alla mED. In particolare, un integratore (IA 12) conteneva 17 ingredienti, di cui 7 senza provata efficacia e 13 con un dosaggio inferiore alla mED. Due IA (2 e 21) contenevano solo ingredienti con provata efficacia e mED adeguata. L'IA numero 9 presentava livelli di zinco pari al livello superiore consentito (40 mg/giorno). Tra tutti gli integratori, l'ingrediente più utilizzato era lo zinco, seguito dal selenio, dalla arginina, dal coenzima Q, dall'acido acido folico e dalla carnitina. Questi sei ingredienti erano utilizzati in oltre il 60% delle formulazioni.

Nella Figura 2, è riportata la distribuzione degli integratori suddivisi nelle tre classi di efficacia attesa, in relazione ai

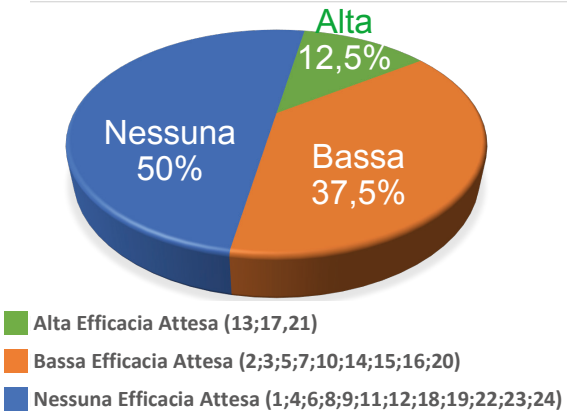


Figura 2. Distribuzione dei 23 supplementi (indicati dal numero) nelle diverse classi di efficacia attesa.

Tabella 2. Elenco degli integratori alimentari, loro composizione e punteggio di efficacia attesa.
Gli ingredienti senza provata efficacia sono indicati in corsivo. **P**, punteggio dell'efficacia attesa dall'integratore alimentare **(IA)**; **EV**, valore di efficacia dei principi attivi in relazione alla letteratura e raggiungimento della dose efficace; **DHA**, acido docosaesanoico. **SOD**, superossido dismutasi.

*IA contenente almeno un ingrediente senza evidenza di efficacia.

Ingredienti Potenzialmente Attivi (IPA)	IA 1		IA 2		IA 3*		IA 4*		IA 5*		IA 6*		IA 7		IA 8*		IA 9*		IA 10	
	P = 0,8		P = 1,5		P = 1,9		P = 0,2		P = 2,8		P = 0,8		P = 2,7		P = 0,9		P = 0,8		P= 1,5	
	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV
Zinco	7,5 mg	D	10 mg	D	12,5 mg	D	1,5 mg	D			13 mg	D					40 mg	D	12,5 mg	D
Selenio	60 µg	C			83 µg	C					30 µg	C	55 µg	C			60 µg	C		
Vitamina B12							33 mg	A												
Acido Folico	200 µg	D					400 µg	C			400 µg	C	200 µg	D			800 µg	C		
L-Arginina	100 mg	B			1000 mg	B			2500 mg	A	125 mg	B	30 mg	B	200 mg	B	250 mg	B	100 mg	B
L-Citrullina																			800 mg	C
α-Lipoic Acid							50 mg	C												
L-Carnitina					1000 mg	B					200 mg	C	30 mg	C	200 mg	C	400 mg	C		
N-Acetyl Cysteine a (NAC)																				
Coenzyme a Q10	10 mg	D	200 mg	C	10 mg	D			200 mg	C	7,5 mg	D			15 mg	D	15 mg	D	100 mg	D
Astaxantina	15 mg	C																		
Acido D-Aspartic (DAA)			2660 mg	B															80 mg	C
Tribulus terrestris DE					800 mg	B														
Myoinositolo													1000 mg	B						
α-Tocoferolo	30 mg	C			12 mg	D			30 mg	C	36 mg	C	30 mg	C	30 mg	C	120 mg	C	30 mg	C
Vitamina C	60 mg	C							180 mg	C										
DHA																				
Lycopene					15 mg	C														
Astragalus DE					300 mg	D														
Damiana DE																				
Nettle DE																				
Catuba DE															50 mg	D				
Ecklonia bicyclis DE																				
L-Taurina									500 mg	D										
Glutatione							30 mg	D			40 mg	D					80 mg	D		
Glucosamina																				
SOD							154 UI	D												
Vitamina D3																				
Vitamina B1																				
Vitamina B2							25 mg	D												
Vitamina B3							36 mg	D												
Vitamina B5																				
Vitamina B6							9,5 mg	D												
Biotina																				
Manganese																				
Resveratrolo																				

punteggi calcolati sulla base della composizione e del dosaggio dei singoli ingredienti. Tre integratori su 23 (12,5%) costituiscono il gruppo con maggiore efficacia e 9 (37,5%) il gruppo con minore efficacia. Da questa analisi ci si attende che i restanti 12 DS (50,0%) possano non essere efficaci. Nella Tabella 3, i principi attivi e gli IA valutati sono stati raggruppati in base alla presunta efficacia su specifici bersagli seminali (conta spermatica, motilità totale, morfologia degli spermatozoi o integrità del loro DNA). La maggior parte degli ingredienti ha mostrato un effetto positivo sul miglioramento della conta spermatica e sulla motilità totale. È interessante notare che lo zinco ha mostrava evidenze di efficacia su tutti i parametri seminali considerati. Nella parte bassa della tabella, gli IA sono stati raggruppati in relazione alla loro efficacia attesa su specifici parametri seminali, in relazione al punteggio ottenuto e agli ingredienti in essi contenuti.

DISCUSSIONE

L'uso degli integratori alimentari per il miglioramento della fertilità maschile è un tema di grande attualità ed interesse ma ancora molto dibattuto.

Purtroppo, ad oggi, la maggior parte delle ricerche condotte su questo argomento presenta una metodologia inadeguata. Quasi tutti gli studi infatti hanno un disegno poco rigoroso, mancando di un gruppo di controllo, mancando di randomizzazione e controllo con placebo, utilizzando ingredienti a dosaggi diversi, valutando risultati diversi oppure arruolando casistiche molto piccole. Infatti, nelle sperimentazioni riguardanti i maschi infertili, c'è spesso troppa attenzione alle caratteristiche seminali senza mai considerare la componente femminile e il tasso di gravidanze ottenute, che dovrebbero sempre rientrare tra gli obiettivi di questi studi[69,70]. Inoltre, molti studi clinici sono sponsorizzati o sono condotti su miscele di ingredienti privi di alcuna evidenza di efficacia clinica. Tuttavia, gli integratori alimentari sono frequentemente prescritti ai pazienti infertili nella comune pratica clinica, e a volte, i soggetti che cercano la fertilità acquistano spontaneamente questi prodotti poiché non è necessaria la prescrizione medica [70].

Nel 2019 il mercato italiano degli integratori alimentari ha fatturato 3,7 miliardi euro, con un incremento del +4,3% rispetto al 2018[71].

In questo studio, abbiamo sviluppato un nuovo approccio per valutare gli IA commercializzati in Italia per l'infertilità maschile. Partendo da una revisione della letteratura, finalizzata a comprendere l'efficacia clinica di ogni ingrediente nel miglioramento dei parametri seminali, abbiamo sviluppato una formula matematica in grado di valutare l'efficacia potenziale degli IA. Per ogni ingrediente valutato, sono stati inclusi nello studio solo RCT; sia gli studi che dimostravano effetti positivi che quelli che dimostravano effetti negativi che quelli che non evidenziavano alcun effetto. Inoltre, per ciascun ingrediente è stato valutato il potenziale di efficacia su ciascun parametro seminale. Usando questo metodo, abbiamo osservato che la composizione degli IA commercializzati in Italia per l'infertilità maschile è poco suffragata dalle evidenze scientifiche. Infatti, la maggior parte dei prodotti valutati in questo studio conteneva un numero molto elevato di ingredienti, fino a 17 diversi ingredienti nello stesso integratore, che spesso erano presenti a dosi inferiori alla mED. Il problema più rilevante consiste nella presenza di

Ingredienti Potenzialmente Attivi (IPA)	IA 11*		IA 12*		IA 13		IA 14*		IA 15*		IA 16		IA 17*		IA 18*		IA 19		IA 20*		IA 21	
	P = 0,75		P = 0,7		P = 5,6		P = 2,5		P = 2,1		P = 2,0		P = 3,7		P = 0,7		P = 0		P = 2,0		P = 6.0	
	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV	Dose Die	EV
Zinco			10 mg	D			15 mg	D	15 mg	D	22,5 mg	D	10 mg	D	10 mg	D	6,5 mg	D	10 mg	D		
Selenio			55 µg	C	55 µg	C	83 µg	C	50 µg	C			80 µg	C	50 µg	C			55 µg	C		
Vitamina B12			2,5 µg	B			5 µg	B	2,5 µg	B					1,5 µg	B						
Acido Folico			400 µg	C	200 µg	D			400 µg	C	300 µg	D	200 µg	D	200 µg	D					400 µg	C
L-Arginina					30 mg	B					2500 mg	A			200 mg	B			30 mg	B		
L-Citrullina									3000 mg	B							200 mg	C				
α-Lipoic Acid			300 mg	C			800 mg	B														
L-Carnitina			500 mg	C	30 mg	C			1000 mg	B	200 mg	C			400 mg	C			44,7 mg	C		
N-Acetyl Cysteine a (NAC)			300 mg	B	600 mg	A							600 mg	A								
Coenzyme a Q10			20 mg	D			200 mg	C	200 mg	C					100 mg	D	90 mg	D				
Astaxantina													16 mg	B	10 mg	C						
Acido D-Aspartic (DAA)																	1000 mg	C				
Tribulus terrestris DE	300 mg	C																				
Myoinositolo	1000 mg	B	100 mg	B	1000 mg	B	1000 mg	B					50 mg	B					500 mg	B	4000 mg	A
α-Tocoferolo					30 mg	C			40 mg	C	30 mg	C			12 mg	D						
Vitamina C									80 mg	C					100 mg	C			180 mg	C		
DHA													100 mg	C								
Lycopene			4 mg	C					10 mg	C												
Astragalus DE																						
Damiana DE									400 mg	D												
Nettle DE									300 mg	D												
Catuba DE																						
Ecklonia bicyclis DE	200 mg	D																				
L-Taurina																			300 mg	D		
Glutatione									40 mg	D					40 mg	D						
Glucosamina	150 mg	D																				
SOD													150 mg	D								
Vitamina D3															3,75 µg	D						
Vitamina B1			1,1 mg	D																		
Vitamina B2			1,4 mg	D			2,8 mg	D														
Vitamina B3			16 mg	D																		
Vitamina B5			6 mg	D																		
Vitamina B6			1,4 mg	D			2,8 mg	D														
Biotina			100 µg	D																		
Manganese			2 mg	D																		
Resveratrolo																						

Tabella 3. Effetto dei singoli ingredienti su specifici parametri seminali. Nella parte inferiore della tabella, sono elencati gli IA con maggiore efficacia attesa su ciascun parametro seminale.

	Conta totale	Motilità	Morfologia	Integrità del DNA spermatico
Ingredienti potenzialmente attivi (IPA)	Zinco	Zinco	Zinco	Zinco
	Selenio	Selenio	N-acetil-cisteina	N-acetil-cisteina
	Acido Folico	Acido Folico	Coenzima Q10	α-tocoferolo
	Vitamina B_{12}	L-arginina	Tribulus terrestris	Acido docosaesanoico
	L-citrullina	L-citrullina	α-tocoferolo	
	L-arginina	Acido α-lipoico		
	Acido α-lipoico	L-carnitina		
	L-carnitina	N-acetil-cisteina		
	Coenzima Q10	Coenzima Q10		
	Acido D aspartico	Astaxantina		
	Tribulus terrestris	Acido D aspartico		
	Inositolo	Tribulus terrestris		
	Vitamina C	Inositolo		
	Acido docosaesanoico	a-tocoferolo		
	Lycopene	Vitamina C		
		Acido docosaesanoico		
		Lycopene		
Numero degli IA con evidenza di efficacia	14; 15; 21	5; 14; 17	5; 13; 17	13; 15; 17

molti ingredienti a bassi dosaggi e/o senza alcuna evidenza scientifica di efficacia. Inoltre, negli integratori per l'infertilità maschile sono spesso presenti sostanze senza evidenza scientifica di efficacia, come ad esempio vitamina D3, taurina, vitamine del gruppo B, glucosamina, glutatione, vari enzimi ed estratti non standardizzati di erbe essiccate[69,70]. Questa evidenza riflette la mancanza di conoscenze, in questo campo, da parte dei produttori di IA.

Diversi studi hanno dimostrato che alcune sostanze come l'acido grasso omega 3, il licopene e il Tribulus hanno un effetto positivo sui parametri seminali (motilità, numero, morfologia, integrità del DNA e funzione mitocondriale degli spermatozoi)[72–74]. Tuttavia, mentre il meccanismo di azione è stato documentato per il selenio[75], lo zinco[76,77] e la carnitina[78], è stato solo supposto per altri ingredienti ed è ancora del tutto sconosciuto per la maggior parte degli altri ingredienti. Si può anche ipotizzare che la somma di più ingredienti possa generare un effetto sinergico. Pertanto, il vantaggio che si ottiene a seguito dell'uso degli IA, che sono sempre combinazioni di vari ingredienti, è probabile che sia legato ad un effetto sinergico delle varie sostanze. Ad esempio, la combinazione di vitamina B12 e acido folico potrebbe avere un effetto positivo sull'integrità del DNA, attraverso un meccanismo che favorisce il metabolismo dell'omocisteina[79,80].

Alcuni ingredienti, in particolare aminoacidi e loro derivati come arginina e carnitina, erano presenti nella maggior parte degli IA con l'obiettivo di migliorare in modo aspecifico la spermatogenesi ed i parametri seminali. Tuttavia per essere efficaci, questi ingredienti devono essere somministrati a dosi prossime al grammo[81,82]. Al contrario, i nostri dati dimostrano che negli IA presenti in commercio, gli ingredienti erano presenti anche a dosi 10 volte inferiori alla mED. Nel caso dell'arginina, il dosaggio dovrebbe tener conto dell'assorbimento intestinale e del metabolismo epatico che ne riducono fortemente la biodisponibilità a livello del sistema riproduttivo [83, 84].

Usando la formula matematica qui proposta, abbiamo assegnato a ciascun IA un punteggio corrispondente ad una possibile efficacia. Tale punteggio è stato calcolato in relazione al numero di ingredienti in esso contenuti, alla loro efficacia riportata o non riportata in letteratura, alla loro minima dose efficace e al loro tipo di effetto a livello seminale. Solo pochi IA (3 prodotti) hanno ottenuto il punteggio più alto, mentre la maggior parte degli integratori (21 IA) rientravano nel livello intermedio o inferiore di presunta efficacia. Questi risultati dovrebbero essere presi in grande considerazione dai produttori di IA per l'infertilità maschile, al fine di allineare sempre di più il mercato alle evidenze scientifiche e per concepire formulazioni sempre più efficaci. Nonostante la letteratura scientifica possa aiutare a concepire IA più efficaci, in gran parte la qualità degli studi scientifici fino ad ora pubblicati è ancora insufficiente per guidare al meglio i medici nella scelta di questi prodotti. Questo problema, che si osserva nella maggior parte degli studi clinici, deriva principalmente dalla mancanza di accuratezza nella diagnosi di infertilità. In effetti, la metodologia dei vari studi non considera quasi mai la causa delle anomalie seminali. È ben noto infatti, che la stessa alterazione seminale può essere indotta da diverse cause[85]. Ad esempio, una riduzione della motilità degli spermatozoi può essere secondaria a compromissione testicolare, infezioni seminali, infiammazione a carico delle ghiandole accessorie o varicocele[86]. Lo stesso esempio può essere fatto per gli altri parametri seminali come la conta, la morfologia, la vitalità e l'integrità del DNA spermatico[87]. Per questo motivo, gli RCT dovrebbero essere condotti in popolazioni di pazienti infertili stratificate secondo l'eziologia dell'infertilità e non solo in base ai parametri seminali. Inoltre, per raggiungere un'integrazione alimentare efficace, mirata a migliorare i parametri seminali, il meccanismo d'azione e la dose efficace di ciascun ingrediente dovrebbero essere chiaramente definiti[88–90]. Al fine di comprendere meglio questi aspetti, è necessario eseguire ulteriori studi in-vitro e in-vivo, con un disegno ben concepito.

La scelta di includere in questa revisione solo le evidenze provenienti da RCT è stata fatta per ridurre al minimo le distorsioni nella valutazione critica degli IA, in modo da avere per ogni ingrediente attivo studi che riportassero un effetto positivo ma anche studi che riportassero un effetto negativo o nessun effetto.

Il limite principale di questo tipo di studi è dovuto al fatto che la maggior parte degli RCT analizzati si basa su combinazioni di più di un ingrediente, quindi non si può escludere che l'effetto sia il risultato di un'interazione (sia positiva che negativa) tra i le diverse sostanze presenti nell'IA.

In conclusione, possiamo trarre tre considerazioni: i) il mercato italiano degli IA per la fertilità maschile offre alcuni prodotti con potenziale efficacia nel miglioramento dei parametri seminali ma la maggior parte degli integratori presenta un po-

tenziale di efficacia incerto; ii) la letteratura attuale è povera di studi ben progettati sugli IPA, che ne indaghino i meccanismi d'azione ed le dosi efficaci nelle diverse condizioni patologiche; iii) in base alla letteratura scientifica attuale, il nostro studio può aiutare nella scelta degli IA e IPA con maggiore efficacia in relazione a specifiche alterazioni seminali.
Questa revisione critica della letteratura permette ai professionisti che si occupano di fertilità maschile, un utilizzo ragionato degli integratori alimentari commercializzati per l'infertilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Winters BR, Walsh T. The Epidemiology of Male Infertility. Urol Clin North Am 2014; 41:195–204. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.006
2. Dawson EB, Harris WA, Powell LC. Relationship Between Ascorbic Acid and Male Fertility. World Rev Nutr Diet 1990; 62:1–26. doi: 10.1159/000417532
3. ISS. Istituto Superiore Di Sanità. Available at: http://old.iss.it/rpma/ (Accessed January 3, 2021).
4. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary Patterns, Foods and Nutrients in Male Fertility Parameters and Fecundability: A Systematic Review of Observational Studies. Hum Reprod Update 2017; 23:371–89. doi: 10.1093/humupd/dmx006
5. Simon L, Murphy K, Shamsi MB, et al. Paternal Influence of Sperm DNA Integrity on Early Embryonic Development. Hum Reprod (2014) 29:2402–12. doi: 10.1093/humrep/deu228
6. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the Male Genital Tract in Relation to Male Reproductive Health. Hum Reprod Update (2015) 21:56–83. doi: 10.1093/humupd/dmu042
7. Banihani SA. Vitamin B12 and Semen Quality. Biomolecules (2017) 9:7. doi: 10.3390/biom7020042
8. Ferlin A, Foresta C. New Genetic Markers for Male Infertility. Curr Opin Obstet Gynecol 2015; 26:193–8. doi: 10.1097/GCO.0000000000000061
9. Alahmar AT. Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review. J Hum Reprod Sci 2019; 12:4. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_150_18
10. Walczak JR, Wolski JK, Slowikowska HJ. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Fertility. Cent European J Urol (2013) 66:60–7. doi: 10.5173/ceju.2013.01.art19
11. Cui T, Kovell RC, Brooks DC, et al. A Urologist's Guide to Ingredients Found in Top-Selling Nutraceuticals for Men's Sexual Health. J Sex Med 2015; 12:2105–17. doi: 10.1111/jsm.13013
12. EFSA. European Food Safety Authority 2021. Available at: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/2012-11-29/ (Accessed February 1, 2021).
13. Calogero AE, Aversa A, La Vignera S, et al. The Use of Nutraceuticals in Male Sexual and Reproductive Disturbances: Position Statement From the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). J Endocrinol Invest 2017; 40:1389–97. doi: 10.1007/s40618-017-0699-6
14. EUR-Lex.Internet. Available at: https://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/ ALL/?uri=celex%3A32002L0046 (Accessed August 2, 2021).
15. U.S Food & Drug Administration. Dietary Supplements Guidance Documents & Regulatory Information. Available at: https://www.fda.gov/food/guidancedocuments-regulatory-information-topic-food-and-dietary-supplements/dietary-supplements-guidance-documents-regulatory information (AccessedDecember 3, 2021).
16. Henkel R, Sandhu IS, Agarwal A. The Excessive Use of Antioxidant Therapy: A Possible Cause of Male Infertility? Andrologia 2019; 51:0303–4569. doi: 10.1111/and.13162
17. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F, et al. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. Nutrients 2020; 12:1472. doi: 10.3390/nu12051472
18. Salas HA, Rosique EN, Becerra TN, et al. The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr 2018; 9:833–48. doi: 10.1093/advances/nmy057
19. Sanagoo S, Oskouei BS, Abdollahi NG, et al. Effect of Tribulus Terrestris L. @ on Sperm Parameters in Men With Idiopathic Infertility: A Systematic Review. Complement Ther Med 2019; 42:95–103. doi: 10.1016/j.ctim.2018.09.015
20. Kuchakulla M, Soni Y, Patel P, et al. A Systematic Review and Evidence-Based Analysis of Ingredients in Popular Male Fertility Supplements. Urology 2019; 136:133–41. doi: 10.1016/j.urology.2019.11.007
21. Majzoub A, Agarwal A. Antioxidant Therapy in Idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia. Indian J Urol 2017; 33:207–14. doi: 10.4103/iju.IJU_15_17
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. BMJ 2021; 372:71. doi: 10.1136/bmj.n71
23. Italian Ministry of Health. Available at: http://www.salute.gov.it/portale/temi/ p26.jsp?id=3668&area=Alimenti%20particolari%20e%20integrat ri&menu= registri (Accessed October 3, 2021).
24. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADEGuidelines: 1. Introduction-GRADE Evidence Profiles and Summary of Findings Tables. Clin Epidemiol 2011; 64:383–94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
25. Wong WWY, Merkus HHMW, Thomas CM, et al. Effects of Folic Acid and Zinc Sulfate on Male Factor Subfertility: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Fertil Steril 2002; 77:491–8. doi: 10.1016/S0015-0282(01)03229-0
26. Ebisch IM, Pierik FH, De Jong FH, et al. Does Folic Acid and Zinc Sulphate Intervention Affect Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Men? Int J Androl 2003; 29:339–45. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00598.x
27. Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, et al. Effects of Supplement Therapy on Sperm Parameters, Protamine Content and Acrosomal Integri ty of Varicocelectomized Subjects. J Assist Reprod Genet 2013; 30:593–9. doi: 10.1007/s10815-013-9961-9
28. Omu A, Al-Azemi MK, Kehinde EO, et al. Indications of the Mechanisms Involved in Improved Sperm Parameters by Zinc Therapy. Med Princ Pract 2008 ; 17:108–16. doi: 10.1159/000112963
29. Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, et al. Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 323:35–48. doi: 10.1001/jama.2019.18714
30. Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, et al. The Micronutrient Supplements, Zinc Sulphate and Folic Acid, Did Not Ameliorate Sperm Functional Parameters in Oligoasthenoteratozoospermic Men. Andrologia 2014; 469:956–62. doi: 10.1111/and.12180
31. Scott R, MacPherson A, Yates RW, et al. The Effect of Oral Selenium Supplementation on Human Sperm Motility. Br J Urol 1998; 82:76–80. doi: 10.1046/j.1464-410x.1998.00683.x
32. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. J Urol 2009; 181:741–51. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.015
33. Hawkes WC, Alkan Z, Wong K. Selenium Supplementation Does Not Affect Testicular Selenium Status or Semen Quality in North American Men. J Androl 2009; 30:525–33. doi: 10.2164/jandrol.108.006940
34. Goodhope CD. The Treatment of Oligospermia With Stilbestrol and Vitamin B. Fertil Steril 1961; 12:469–73. doi: 10.1016/S0015-0282(16)34271-6
35. Kumamoto Y, Maruta H, Ishigami J, et al. Clinical Efficacy of Mecobalamin in the Treatment of Oligozoospermia—Results of Double-Blind Comparative Clinical Study. Hinyokika Kiyo 1988; 34:1109–32.
36. Moriyama H, Nakamura K, Sanda N, et al. Studies on the Usefulness of a Long-Term, High-Dose Treatment of Methylcobalamin in Patients With Oligozoospermia. Hinyokika Kiyo 1987; 33:151–6.
37. Calogero AE, Gullo G, La Vignera S, et al. Myoinositol Improves Sperm Parameters and Serum Reproductive Hormones in Patients With Idiopathic Infertility: A Prospective Double-Blind Randomized Placebo Controlled Study. Andrology 2015; 3:491–5. doi: 10.1111/andr.12025
38. Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of Seminal Parameters With Prelox: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. Phytother Res 2009; 23:297–302. doi: 10.1002/ptr.2592
39. Nikolova V, Stanislavov R, Vatev I, et al. Sperm Parameters in Male Idiopathic Infertility After Treatment With Prelox. Akush Ginekol (Sofiia) 2007; 46:7–12.
40. Stanislavov R, Rohdewald P. Sperm Quality in Men Is Improved by Supplementation With a Combination of L-Arginine, L-Citrullin, Roburins and Pycnogenol®. Minerva Urol Nefrol 2014; 66:217–23.
41. Haghighian HK, Haidari F, Mohammadi-Asl J, Dadfar M. Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Examining the Effects of Alpha-Lipoic Acid Supplement on the Spermatogram and Seminal Oxidative Stress in Infertile Men. Fertil Steril 2015; 104:318–24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.014
42. Mehni MN, Ketabchi AA, Hosseini E. Combination Effect of Pentoxifylline and L-Carnitine on Idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia. Iran J Reprod Med 2014; 12:817–24.
43. Peivandi S, Abasali K, Narges M. Effects of L-Carnitine on Infertile Men's Spermogram; a Randomised Clinical Trial. J Reprod Infertil 2010; 10:331.
44. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, et al. Use of Carnitine Therapy in Selected Cases of Male Factor Infertility: A Double-Blind Crossover Trial. Fertil Steril 2003; 79:292–300. doi: 10.1016/S0015-0282(02)04679-4
45. Balercia G, Regoli F, Armeni T, et al. Placebo- Controlled Double-Blind Randomized Trial on the Use of L-Carnitine, LAcetylcarnitine, or Combined L-Carnitine and L-Acetylcarnitine in Men With Idiopathic Asthenozoospermia. Fertil Steril 2005; 84:662–71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.064
46. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the Treatment of Idiopathic Asthenospermia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Fertil Steril 2006; 85:1409–14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.055
47. Ciftci H, Verit A, Savas M, et al. Effects of N-Acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. Urology 2009; 74:73–6. doi: 10.1016/j.urology.2009.02.034

48. Nadjarzadeh A, Sadeghi MR, Amirjannati N, et al. Coenzyme Q10 Improves Seminal Oxidative Defense But Does Not Effect on Semen Parameters in Idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Endocrinol Invest 2011; 34:224–8. doi: 10.3275/7572
49. Safarinejad MR, Safarinejad SS, Shafiei N, Safarinejad SS. Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q10 (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men With Idiopathic Infertility: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. J Urol 2012; 188:526–31. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.131
50. Safarinejad MR. Efficacy of Coenzyme Q10 on Semen Parameters, Sperm Function and Reproductive Hormones in Infertile Men. J Urol 2009; 182:237–48. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121
51. Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, et al. Combined Conventional/Antioxidant "Astaxanthin" Treatment for Male Infertility: A Double Blind, Randomized Trial. Asian J Androl 2005; 7:257–62. doi: 10.1111/j.1745-7262.2005.00047.x
52. D'Aniello G, Ronsini S T, Notari T, et al. D-Aspartate, a Key Element for the Improvement of Sperm Quality. Adv Sex Med 2012; 2:47–53.
53. Ismail SB, Bakar MB, Nik Hussain NH, et al. Comparison on the Effects and Safety of Tualang Honey and Tribestaan in Sperm Parameters, Erectile Function and Hormonal Profile Among Oligospermia Males. Evid Based Complement Altern Med 2014; 2014:126138. doi: 10.1155/2014/126138
54. Setiawan L. Tribulus Terrestris L. Extract Improves Spermatozoa Motility and Increases the Efficiency of Acrosome Reaction in Subjects Diagnosed With Oligoastheno-Teratozoospermia. Adv Male Reprod Physiol 1996; 2:105–14.
55. Sellandi TM, Thakar AB, Baghel MS. Clinical Study of Tribulus Terrestris Linn. In Oligozoospermia: A Double Blind Study. Ayu 2012; 33:356–64. doi:10.4103/0974-8520.108822
56. Roaiah MF, Elkhayat YI, Abd El Salam MA, Din SFG. Prospective Analysis on the Effect of Botanical Medicine (Tribulus Terrestris) on Serum Testosterone Level and Semen Parameters in Males With Unexplained Infertility. J Diet Suppl 2017; 14:25–31. doi: 10.1080/19390211.2016.1188193
57. Gulino FA, Leonardi E, Marilli I, et al. Effect of Treatment With Myo-Inositol on Semen Parameters of Patients Undergoing an IVF Cycle: In Vivo Study. Gynecol Endocrinol 2016; 32:65–6. doi: 10.3109/09513590.2015.1080680
58. Suleiman S, Eamin Ali M, Zaki Z, et al. Lipid Peroxidation and Human SpermMotility: Protective Role of Vitamin E. J Androl 1996; 17:530–7.
59. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, et al. Reduction of the Incidence of Sperm DNA Fragmentation by Oral Antioxidant Treatment. J Androl 2005; 26:349–53. doi: 10.2164/jandrol.04146
60. Moilanen J, Hovatta O, Lindroth L. Vitamin E Levels in Seminal Plasma can be Elevated by Oral Administration of Vitamin E in Infertile Men. Int J Androl 1993; 16:165–6. doi: 10.1111/j.1365-2605.1993.tb01171.x
61. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, et al. A Double-Blind Randomized Placebo Cross-Over Controlled Trial Using the Antioxidant Vitamin E to Treat Reactive Oxygen Species Associated Male Infertility. Fertil Steril 1995; 64:825–31. doi: 10.1016/S0015-0282(16)57861-3
62. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant Treatment of Patients With Asthenozoospermia or Moderate Oligoasthenozoospermia With High-Dose Vitamin C and Vitamin E: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. Hum Reprod 1999; 14:1028–33. doi:10.1093/humrep/14.4.1028
63. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The Effect of Adjuvant Vitamin C After Varicocele Surgery on Sperm Quality and Quantity in Infertile Men: A Double Blind Placebo Controlled Clinical Trial. Int Braz J Urol 2015; 41:230– 8. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.02.07
64. Safarinejad MR. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Semen Profile and Enzymatic Anti-Oxidant Capacity of Seminal Plasma in Infertile Men With Idiopathic Oligoasthenoteratospermia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. Andrologia 2011; 43:38–47. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01013.x
65. Martinez-Soto JC, Domingo JC, Cardobilla LP, et al. Effect of Dietary DHA Supplementation on Sperm DNA Integrity. Fertil Steril 2010; 94:235–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.914
66. Martínez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, et al. Dietary Supplementation With Docosahexaenoic Acid (DHA) Improves Seminal Antioxidant Status and Decreases Sperm DNA Fragmentation. Syst Biol Reprod Med 2016; 62:387–95. doi: 10.1080/19396368.2016.1246623
67. Conquer JA, Martin JB, Tummon I, et al. Elect of DHA Supplementation on DHA Status and Sperm Motility in Asthenozoospermic Males. Lipids 2000; 35:149–54. doi: 10.1007/BF02664764
68. Nouri M, Amani R, Nasr-Esfahani M, Tarrahi MJ. The Effects of Lycopene Supplement on the Spermatogram and Seminal Oxidative Stress in Infertile Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Phytother Res 2019; 33:3203–11. doi: 10.1002/ptr.6493
69. Agarwal A, Finelli R, Selvam MKP, et al. A Global Survey of Reproductive Specialists to Determine the Clinical Utility of Oxidative Stress Testing and Antioxidant Use in Male Infertility. World J Mens Health 2021; 39:470–88. doi: 10.5534/wjmh.210025
70. Vitagliano A, Petre GC, Francini-Pesenti F, et al. Dietary Supplements for Female Infertility: A Critical Review of Their Composition. Nutrients 2021; 13:3552. doi: 10.3390/nu13103552
71. Federsalus. Associazione Nazionale Produttori E Distributori Prodotti Salutistici. Available at: https://www.federsalus.it/il-mercato-degliintegratori-dinamiche-aggiornate-a-marzo-2019/ (Accessed January 4, 2021).
72. Falsig AL, Gleerup CS, Knudsen UB. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Semen Quality Markers: A Systematic PRISMA Review. Andrology 2019; 22:2047–919. doi: 10.1111/andr.12649
73. Gupta NP, Kumar R. Lycopene Therapy in Idiopathic Male Infertility–a Preliminary Report. Int Urol Nephrol 2002; 34:369–72. doi: 10.1023/A:1024483520560
74. Santos HO, Howell S, Teixeira FJ. Beyond Tribulus (Tribulus Terrestris L.): The Effects of Phytotherapics on Testosterone, Sperm and Prostate Parameters. J Ethnopharmacol 2019; 235:392–405. doi: 10.1016/j.jep.2019.02.033
75. Foresta C, Flohé L, Garolla A, et al. Male Fertility is Linked to the Selenoprotein Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase. Biol Reprod 2002; 67:967–71. doi: 10.1095/biolreprod.102.003822
76. Foresta C, Garolla A, Cosci I, et al. Role of Zinc Trafficking in Male Fertility: From Germ to Sperm. Hum Reprod 2014; 29:1134–45. doi: 10.1093/humrep/deu075
77. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, et al. Zinc Status and Serum Testosterone Levels of Healthy Adults. Nutrition 1995; 12:344–8. doi: 10.1016/S0899-9007(96)80058-X
78. Garolla A, Maiorino M, Roverato A, et al. Oral Carnitine Supplementation Increases Sperm Motility in Asthenozoospermic Men With Normal Sperm Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase Levels. Fertil Steril 2005; 83:355–61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.010
79. Singh K, Jaiswal D. One-Carbon Metabolism, Spermatogenesis, and Male Infertility. Reprod Sci 2013; 20:622–30. doi: 10.1177/1933719112459232
80. Ingles DP, Cruz Rodriguez JB, Garcia H. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. Curr Cardiol Rep 2020; 22:22. doi: 10.1007/s11886-020-1270-1
81. Vanderhout SM, Rastegar Panah M, Garcia-Bailo B, et al. Nutrition, Genetic Variation and Male Fertility. Transl Androl Urol 2021; 10:1410–31. doi: 10.21037/tau-20-592
82. Balercia G, Moretti S, Vignini A, et al. Role of Nitric Oxide Concentrations on Human Sperm Motility. J Androl 2004; 25:245–9. doi: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02784.x
83. Palencia JYP, Saraiva A, Abreu MLT, et al. Effectiveness of Citrulline and N-Carbamoyl Glutamate as Arginine Precursors on Reproductive Performance in Mammals: A Systematic Review. PloS One 2018; 13:e0209569. doi:10.1371/journal.pone.0209569
84. Morris SMJr. Recent Advances in Arginine Metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7:45–51. doi: 10.1097/00075197-200401000-00009
85. Vazquez LMH, Verón GL. Myo-Inositol in Health and Disease: Its Impact on Semen Parameters and Male Fertility. Andrology 2020; 8:277–98. doi: 10.1111/andr.12718
86. Kizilay F, Altay B. Evaluation of the Effects of Antioxidant Treatment on Sperm Parameters and Pregnancy Rates in Infertile Patients After Varicocelectomy: A Randomized Controlled Trial. Int J Impot Res 2019; 31:424–31. doi: 10.1038/s41443-018-0109-4
87. Kumar S, Murarka S, Mishra VV, Gautam AK. Environmental & Lifestyle Factors in Deterioration of Male Reproductive Health. Indian J Med Res 2014; 140:29–35.
88. Kamenov Z, Fileva S, Kalinov K, Jannini EA. Evaluation of the Efficacy and Safety of Tribulus Terrestris in Male Sexual Dysfunction? A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo controlled Clinical Trial. Maturitas 2017; 99:20–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.011
89. Showell MG, Brown J, Yazdani A, et al. Antioxidants for Male Subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2011; 19:CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub2
90. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. Antioxidants for Male Subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3:CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4

DICHIARAZIONE

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse. Lo studio non è stato supportato da alcun finanziamento o da alcuna Azienda.

Corrispondenza:
andrea.garolla@unipd.it

Il grembo soffocato. Endometriosi e procreazione nel *Timeo* di Platone

ALESSANDRO IANNUCCI[1], SIMONA ASCANELLI[2]

[1] *Dipartimento di Beni Culturali, Università di Bologna. Lingua e Letteratura Greca*
[2] *Unità Operativa di Chirurgia 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara*

Riassunto. In questo articolo è presa in esame una trascurata pagina del *Timeo* di Platone in cui i dolori pelvici descritti sono riconducibili alla sintomatologia della endometriosi e la cui eziopatogenesi è da individuare nella mancanza di fertilità femminile.

Parole chiave: Endometriosi; Utero; Fertilità; Procreazione; Dolori Pelvici

The suffocated womb. Endometriosis and procreation in Plato's *Timaeus*

Abstract. This article examines an overlooked page from Plato's *Timaeus* in which the pelvic pains described can be traced to the symptomatology of endometriosis and whose etiopathogenesis is to be found in the lack of female fertility.

Keywords: Endometriosis; Uterus; Fertility; Procreation; Pelvic pain; Ancient medicine; Plato

UNA PAGINA (TRASCURATA) DI PLATONE

Il filosofo greco Platone nel *Timeo*[1] (Figura 1), uno dei suoi ultimi dialoghi, presenta una significativa teoria sulla relazione tra sterilità e disturbi pelvici (91c-d), un passo ben noto negli studi sulle patologie pelviche in cui sia presente una componente di riflessione storica[2,3,4]; citato per lo più di seconda o terza mano, in traduzioni discutibili e adattate al contesto in cui sono inserite, il testo platonico vi risulta tuttavia sostanzialmente frainteso o comunque non adeguatamente interpretato.

In questa breve nota cercheremo innanzi tutto di offrire una nuova traduzione, alla luce dei significati tecnici dei termini utilizzati in relazione sia alle conoscenze della medicina antica sia dei temi clinici e patologici della ricerca medica contemporanea. Lasceremo solo sullo sfondo lo scenario etico-filosofico in cui va collocata la riflessione platonica. In altri termini si cercherà di illustrare il passo platonico, alla luce delle cognizioni scientifiche del suo tempo[5,6], per descrivere una patologia come l'endometriosi (in quanto *patologia* non certo diversa nelle sue manifestazioni rispetto alla contemporaneità) in rapporto alla fecondità.

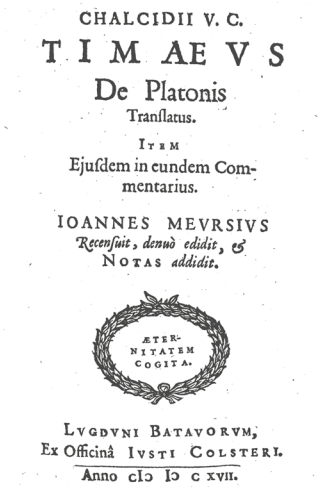

CHALCIDII V. C.
TIMAEVS
De Platonis
Translatus.
ITEM
Ejusdem in eundem Commentarius.
IOANNES MEVRSIVS
Recensuit, denuò edidit, & NOTAS addidit.
ÆTERNITATEM COGITA.
LVGDVNI BATAVORVM,
Ex Officinâ IVSTI COLSTERI.
Anno cIↃ IↃ c XVII.

Figura1. Frontespizio dell'edizione commentata di Joannes van Meurs pubblicata a Leiden nel 1617 della fortunata traduzione latina di Calcidio (V sec. d.C.) del *Timeo* di Platone, per molti secoli unica opera conosciuta e letta del filosofo ed ampiamente diffusa in età medievale e umanistica.

L'UTERO E LA SPINTA ALLA PROCREAZIONE NELLA TEORIA MEDICA ANTICA

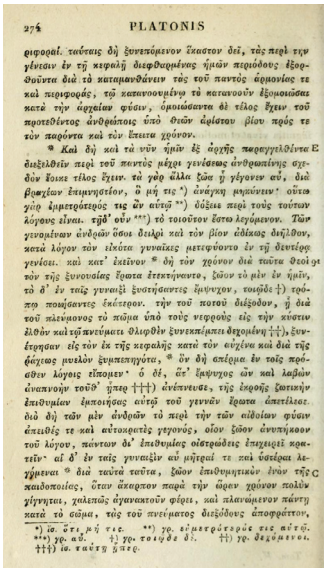
Il passo in questione è collocato alla fine del dialogo, uno tra gli ultimi del filosofo, incentrato sulle origini e la formazione del mondo (Figura 2). E appunto dopo aver concluso la descrizione del 'tutto', Platone affronta i modi in cui ha origine (e si riproduce) l''umanità' (90e). Dopo una prima riflessione sugli impulsi o desideri (*epithymiai*) che portano all'unione 'riproduttiva' gli uomini (*andres*), in cui l'organo genitale, per sua natura incontrollabile, è «come un animale sordo alla ragione, e sollecitato da desideri assillanti a dominare su ogni cosa», è quindi introdotta, per analogia, la stessa irresistibile pulsione fisica nelle donne (*gynaikes*):

> Per lo stesso motivo, nelle donne, le parti chiamate collo dell'utero (*metra*) e utero *(hystera*), sono come un animale smanioso di fare figli.

Da notare la presenza di due termini tecnici, *metra* (μήτρα) che i vocabolari registrano in genere come 'utero', 'womb' e che i traduttori (ignari di anatomia femminile?) tentano di rendere nei modi più svariati («matrice», «vagina», «vulva») per evitare una ripetizione con il successivo, e più evidente, *hystera* (ὑστέρα), a sua volta 'utero', 'womb'. Non si tratta in realtà di ripetizione ma dell'enfatica intenzione di collegare tra loro i due termini, come grammaticalmente dimostra l'uso delle particelle coordinanti *te* e *kai*. E in particolare, *metra*, di cui è facile ravvisare l'etimologia con *mater* (semantema non solo greco, ma indoeuropeo e quindi attestato in numerose lingue a indicare la 'madre' e la funzione della 'maternità'), è un termine tecnico frequente in Ippocrate e ben spiegato da Aristotele in *Historia Animalium* 510b 14, come la cervice uterina, o il collo dell'utero. Ed è proprio da questa parola, ovviamente, che nasce il termine tecnico della medicina moderna, *endometrio* e *endometriosi*, a indicare appunto rispettivamente la mucosa che riveste l'intero utero e la sua patologia.

Platone usa dunque entrambi i termini in un'accezione tecnica molto specifica, distinguendo tra il collo (*metra)* e la parte superiore dell'utero o l'utero nel suo complesso (*hystera*), come conferma l'inciso *legomenai* (λεγόμεναι: "come sono detti", "come si dice" che vale appunto 'come è il modo corretto di dire'). Per indicare questa parte anatomica e la sua funzione è poi introdotta una similitudine che a noi può sembrare straniante o quasi poetica: collo uterino e utero sono infatti definiti come una 'creatura vivente' (*zoon*) dotata di un forte desiderio (*epithymetikon*) per la 'procreazione' (*paidopoiias*). Questo 'animale', composto di *metron* e *hysteron*, la parte 'interna' dell'apparato genitale femminile – così come in precedenza per quello maschile si faceva riferimento a quella esterna, il 'pene' (questo il senso del greco *aidoia*, le *pudenda* o 'vergogne' come ancora si dice in italiano) – è descritto come portatore di una volontà propria, fatta di impulso e istinto, e che agisce al di là delle decisioni razionali dell'anima[5].

In effetti proprio in *Timeo*, 77b, Platone definisce cosa si debba intendere per *zoon*: non 'essere vivente' in senso lato, ovvero 'essere animato' in contrapposizione a 'entità inanimata' ma «tutto ciò


274 PLATONIS

ριφοραί. ταύταις δὴ ξυνεπόμενον ἕκαστον δεῖ, τὰς περὶ τὴν γένεσιν ἐν τῇ κεφαλῇ διεφθαρμένας ἡμῖν περιόδους ἐξορθοῦντα διὰ τὰ καταμανθάνειν τὰς τοῦ παντὸς ἁρμονίας τε καὶ περιφορὰς, τῷ κατανοουμένῳ τὰ κατανοοῦν ἐξομοιῶσαι κατὰ τὴν ἀρχαίαν φύσιν, ὁμοιώσαντα δὲ τέλος ἔχειν τοῦ προτεθέντος ἀνθρώποις ὑπὸ θεῶν ἀρίστου βίου πρός τε τὸν παρόντα καὶ τὸν ἔπειτα χρόνον.

* Καὶ δὴ καὶ τὰ νῦν ἡμῖν ἐξ ἀρχῆς παραγγελθέντα Ε διεξελθεῖν περὶ τοῦ παντὸς μέχρι γενέσεως ἀνθρωπίνης σχεδὸν ἔοικε τέλος ἔχειν. τὰ γὰρ ἄλλα ζῶα ἢ γέγονεν αὖ, διὰ βρωτέων ἐπιμηνιστέον, ὃ μὴ τις *) ἀνάγκη μηχάνεται· οὕτω γὰρ ἀμετρότατός τις ἂν αὐτῷ **) ὑπέλθοι περὶ τοὺς τούτων λόγους εἶναι. τῷδ' οὖν ***) τὸ τοιοῦτον ἔστω λεγόμενον. Τῶν γιγνομένων ἀνδρῶν ὅσοι διεληρί καὶ τὸν βίον ἀδίκως διῆλθον, κατὰ λόγον τὸν εἰκότα γυναῖκες μετεφύοντο ἐν τῇ δευτέρᾳ γενέσει. καὶ κατ' ἐκεῖνον * δὴ τὸν χρόνον διὰ ταῦτα θεοὶ τὸν τῆς ξυνουσίας ἵμερα ἐτεκτήναντο, ζῷον τὸ μὲν ἐν ἡμῖν, τὸ δ' ἐν ταῖς γυναιξὶ ξυσταθὲν ἔμψυχον, τοιῷδε †) τρόπῳ πειθήσαντες ἑκάτερον. τὴν τοῦ ποτοῦ διέξοδον, ᾗ διὰ τοῦ πλεύμονος τὸ πῶμα ὑπὸ τοὺς νεφροὺς εἰς τὴν κύστιν ἐλθὸν καὶ τῷ πνεύματι θλιφθὲν ξυνεκπέμπει ἀσχολίᾳ ††), ξυνέτηραν εἰς τὸν ἐκ τῆς κεφαλῆς κατὰ τὸν αὐχένα καὶ διὰ τῆς ῥάχεως ῥυελὸν ξυμπεπηγότα, * ὃν δὴ ἀπέρμα ἐν τοῖς πρόσθεν λόγοις εἴπομεν· ὁ δή, ὅτ' ἔμψυχος ὢν καὶ λαβὼν ἀναπνοὴν τοῦθ' ὕπερ †††) ἐνέτεινεσε, τῆς ἐκροῆς ζωτικὴν ἐπιθυμίαν ἐμποιήσας αὐτῷ τοῦ γεννᾶν ἔρωτα ἀπεῖλεσε. διὸ δὴ τῶν μὲν ἀνδρῶν τὸ περὶ τὴν τῶν αἰδοίων φύσιν ἀπειθές τε καὶ αὐτοκρατὲς γεγονός, οἷον ζῷον ἄνυπήκοον τοῦ λόγου, πάντων δ' ἐπιθυμίᾳ οἰστρώδεις ἐπιχειρεῖ κρατεῖν· αἱ δ' ἐν ταῖς γυναιξὶν αὖ μῆτραί τε καὶ ὑστέραι λεγόμεναι * διὰ ταὐτὰ ταῦτα, ζῷον ἐπιθυμητικὸν ἐνὸν τῆς C παιδοποιίας, ὅταν ἄκαιρον παρὰ τὴν ὥραν χρόνου πολὺν γίγνηται, χαλεπῶς ἀγανακτοῦν φέρει, καὶ πλανώμενον πάντῃ κατὰ τὸ σῶμα, τὰς τοῦ πνεύματος διεξόδους ἀποφράττον,

*) ἰσ. ὅτε μή τις. **) γρ. εὐμετρώτερός τις αὐτῷ. ***) γρ. αὖ. †) γρ. τοιῷδε δή. ††) γρ. δεδεμένοι. †††) ἰσ. ταύτῃ ἤπερ.

Figura 2. Estratto della pagina 91c del *Timeo* dall'edizione di F.W. Wagner (Breslau 1841).

Figura 3. Scena erotica da una *oinochoe* attica a figura rosse, Locri circa 430 a.C. – Berlin, Altes Museum, n. 141311

Figura 4. Scena erotica da un cratere a figure rosse, Italia meridionale (Lucania?) fine V inizio IV sec. a.C. – Berlin, Altes Museum, n. 1993.552

che partecipa della vita», e che appunto la può produrre.
Tale accezione del termine risulterà ancora più chiara alla fine di questo brano, quando è appunto l'utero a 'nutrire' ulteriori entità viventi (*zoa*), inizialmente prive di forma e di razionalità, vale a dire gli 'embrioni'; e questa stessa accezione spiega la successiva sequenza di 'azioni' compiute dall'utero. L'aggettivo *epityhimetikon* non deve quindi essere frainteso come una metafora dei desideri umani attribuiti a un suo organo, ma termine proprio del lessico filosofico di Platone a indicare affezioni e desideri, o come in questo caso, una sorta di spinta vitale o tensione verso qualcosa. Nella teoria del tutto elaborata nel *Timeo* (l'intero *kosmos* con le sue mutazioni, di cui è parte anche la generazione umana), punto di arrivo del pensiero scientifico dell'epoca e per questo oggetto di studio e riflessione dal medioevo (in traduzioni latine) al rinascimento, in cui è uno dei libri antichi più letti e studiati[1], l'utero e la sua mucosa sono 'progettate' per la procreazione; e per questo vi tendono, come un organismo dotato non certo di 'pensiero' ma di una spinta verso il compimento (*telos*) del proprio essere.

DOLORI PELVICI, ENDOMETRIOSI E FERTILITÀ

Nel seguito della lunga ed elaborata frase proprio questo *zoon* è il soggetto di tutta una serie di azioni che tendono all'obiettivo per cui *metra* e *histera* di cui è composto sono funzionali, e cioè la procreazione (Figure 3 e 4)). La sofferenza – o la patologia – consiste nel mancato raggiungimento di questo fine e solo il concepimento porta alla cessazione di una situazione patologica innescata, secondo le teorie mediche del tempo, dalla infertilità:

> Quando [*scil.* l'utero] resta privo di frutti oltre il tempo naturale è colpito da una irritazione insopportabile e si muove in ogni parte nel corpo, ostruisce le vie d'uscite dell'aria, impedisce di respirare, porta a uno stato di estrema prostrazione e provoca malattie di ogni tipo, fino a quando la brama e il desiderio reciproco portano all'accoppiamento. Come quando si raccoglie un frutto dagli alberi così seminano nell'utero come su un terreno arato creature invisibili per la loro piccolezza e prive di forma, e poi le differenziano e le fanno crescere dentro il corpo, fino a portarle alla luce e completare la generazione degli esseri viventi.

La prima parte di questo passo è in effetti una chiara rappresentazione della sintomatologia della endometriosi: lo stato di dolore continuo e ingravescente si irradia all'intera zona pelvica (ovaie, vescica, peritoneo, retto, intestino) e diventa difficile da sopportare innescando anche la stessa difficoltà di respirazione e la sensazione di affanno (dovuta tanto all'ansia quanto alla limitazione dei movimenti respiratori ulteriore causa di dolore). In particolare, il 'vagare in ogni parte del corpo' dell'utero e l'insorgere di malattie di ogni tipo riflette quanto accade nell' endometriosi. Il rivestimento mucoso dell'utero, l'endometrio, infatti esce dalla sua sede e si spinge a colonizzare altre regioni dell'area pelvica fino a quella toracica: oltre a disturbi della defecazione e della minzione sono infatti riconosciute forme di pneumotorace spontaneo e endometriosi toracica.
Nella seconda parte è invece introdotto il tema della relazione tra endometriosi e infertilità. La relazione tra patologie pelviche e infertilità femminile, già nota alla tradizione ippocratica, è al centro della riflessione di Aristotele (*Sulla generazione degli animali*, I 1, 719a) e di Galeno (VIII 425 e XVI 179), mentre il tema del 'soffocamento dell'utero' nelle donne sterili si ritroverà in Sorano e in Plinio[2,3,6].
Non è questa la sede opportuna per addentrarsi sulle questioni di natura etica e sociale sul concepimento e la maternità; di certo il passo di Platone ne illustra la concezione complessiva nel mondo antico in cui, pur nella parzialità della conoscenza, gli aspetti biologici sicuramente prevalgono su quelli culturali.

BIBLIOGRAFIA

1. Platon, *Timéè. Critias*, in *Platon*, *Œuvres*, tome 10, text établi et traduit par A. Rivaud, Le Belles Lettres, Paris 1925.
2. Nezhat, Ceana H. (editor), *Endometriosis in Adolescents. A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management*, Springer Nature, Cham (Switzerland) 2020.
3. Gilman, Sander L., Helen King, Roy Porter, G. S. Rousseau, and Elaine Showalter, *Hysteria Beyond Freud*, University of California Press, Berkeley 1993.
4. Micklem, Neil, *The Nature of Hysteria*, Taylor & Francis, London 2017.
5. Taylor, Alfred Edward, *A Commentary on Plato's Timaeus*, Clarendon Press, Oxford 1928 (rist. 1962).
6. Bonnard, Jean-Baptiste, "Male and female bodies according to Ancient Greek physicians", *Clio [online]. Women, Gender, History*, 37, 2013. <http://journals.openedition.org/cliowgh/339>

*Corrispondenza:*alessandro.iannucci@unibo.it

NOTA

Non c'è alcun conflitto di interessi e gli autori della pubblicazione non hanno ricevuto alcuna sponsorizzazione per questa ricerca.

COMMENTO

RUBY MARTINELLO
Unità Operativa Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara

Il contributo di Iannucci e Ascanelli offre moltissimi spunti di riflessione sia scientifici che filosofici, ma vale la pena in particolare soffermarsi su due temi trattati:
L'utero visto come "un animale smanioso di fare figli" se da un lato rappresenta una rara immagine vitale e selvaggia dell'organo genitale femminile dall'altro ci fa comprendere quanto profonda possa essere la tristezza e l'angoscia delle donne sterili che appaiono così animate da una "smania" interiore che non ha nulla di psicologico o psicosomatico, come spesso purtroppo si usa pensare.
L'endometriosi è una patologia estremamente invalidante e finalmente riconosciuta come tale anche dal SSN. L'immagine qui descritta è talmente esaustiva ("una irritazione insopportabile... si muove in ogni parte del corpo") da riuscire a riassumere in poche righe la clinica di una patologia così complessa e già conosciuta nelle sue forme più dannose per la salute riproduttiva della donna.

Corrispondenza: ruby.martinello@unife.it

I big della colonproctologia visti da vicino

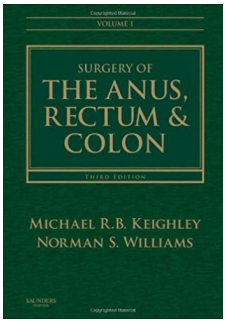
MARIO PESCATORI

Presidente onorario della Società Italiana di Chirurgia Colorettale

Premessa *C'è stata e c'è ancora nel mondo una grande quantità di coloproctologi, principalmente chirurghi, che si possono a ragione definire dei big. Nel libretto (pubblicato integralmente e visibile nel sito www.pelvishop.com) sono citati soltanto gli stranieri e ne compare solo un certo numero. Anche altri sarebbero stati degni di essere raccontati, ma l'autore ha dovuto selezionare quelli che ha conosciuto e frequentato personalmente, in modo da fornire anche dei vivaci ritratti extraprofessionali. Tra gli Italiani compaiono solo un gastroenterologo e un radiologo. Volutamente non vi sono dei chirurghi. Certamente in Italia non mancano dei validi chirurghi colorettali, bravi clinicamente e/o scientificamente. Ma l'autore ha preferito non citare nessuno per non creare delusioni fra gli esclusi.*

MIKE KEIGHLEY

Mike Keighly, quando andò in pensione, per alcuni anni operò gratis in India. In questo mi ricordò un altro chirurgo del *St Mark's,* JamesThompson, che non vedeva l'ora di andare in pensione per dedicarsi all'attività di *charity,* beneficenza. Gran parte della sua carriera si era svolta a Birmingham. Quando lavoravo con Parks, Keighey era IL NEMICO. Se un *research fellow* di Parks andava a parlare in un congresso in cui c'era anche Keighley, al ritorno, Sir Alan si informava sempre di cosa aveva parlato e se aveva avuto successo o no con l'uditorio. Non che lo temesse (non era alla sua altezza ed era più giovane) ma molto di quel che operava o investigava era simile a ciò che si faceva al St Mark's in quei tempi, primi anni '80 del secolo scorso. Era comunque da parte di Parks un segno di stima, perché è ovvio che, chi è a te nettamente inferiore, non desta preoccupazioni.



Lavorava nelle *Midland,* all'Università di Birmingham, dove andai qualche giorno a trovarlo ed era allievo del più spiritoso dei chirurghi colorettali del mondo, Alexander Williams. Il quale, una volta, ad un congresso in India, mi pare nel Rajastan, fece una lettura sul morbo di Crohn anale e presentò, come ultima, una diapositiva in cui c'era Mosè che riceveva le Tavole della Legge da Dio sul monte Sinai. Come decimo comandamento c'era scritto: NON OPERARE IL CROHN ANALE. All'epoca non c'erano i farmaci biologici che curano l'infiammazione e rendono operabili le fistole di Crohn.

Keighley era di aspetto anglosassone ma di indole mediterranea. Estroverso e ciarliero. Una volta, dopo un congresso, mangiammo insieme in un ristorante sul lungomare di Tel Aviv e fece un panegirico sulla dieta mediterranea contrapposta a quella britannica. Aveva una buona mano, l'ho visto operare un morbo di Crohn del colon con molta scioltezza.

Aveva anche una ottima produzione scientifica, con molte importanti pubblicazioni sul morbo di Crohn, ma il *top* lo raggiunse quando, essendo IL GOLIGHER divenuto un libro un po' antiquato, lo sostituì con un altro, anch'esso poi divenuto la Bibbia della chirurgia colo rettale. Le conoscenze erano più vaste e l'opera fu edita in due ponderosi volumi, troppo per un uomo solo. Per cui si associò un altro *big,* londinese, Norman Williams.Questi due volumi, che mi affrettai a comprare, rimasero primi in classifica nonostante avessero molti concorrenti, come il libro di Gordon e Nivatvong o quello di Dozois e Nicholls o quello di Marvin Corman.

Il libro divenne così "IL KEIGHLEY- WILLIAMS" e trovò posto in quasi tutte le biblioteche, sia pubbliche che private (intendo per private le librerie dei chirurghi colorettali).

Le presentazioni di Mike Keighley ai congressi erano perfette, organizzate come si deve, chiare sia dal punto di vista concettuale che da quello iconografico, esposte con vivacità. Mi ricordavano un articolo uscito su *Diseases of the Colon and Rectum*, la principale rivista del settore, americana, che ha più di 4 di *impact factor.* Si intitolava: *Audiovisual presentation. Is your audience listening or sleeping?* E cioè: "Presentazione audiovisiva. L'uditorio ti ascolta oppure dorme?" Articolo che tutti coloro che parlano in pubblico dovrebbero leggere, perché spiega anche i minimi dettagli di una presentazione scientifica. Per esempio che una diapositiva non dovrebbe avere più di otto righe altrimenti metà sala non distingue quel che c'è scritto.

Purtroppo sono cose che all'Università non si insegnano, come non si insegna come fare una ricerca scientifica. Nella biblioteca del *Royal College of Surgeons* di Londra a *Lincoln Inn's Field*, trovai un ottimo libro di un decennio prima, ma ancora attuale, lo *Small and Krause.* Ricordo che anni fa Altomare donò ai Coordinatori delle UCP un libretto che aveva scritto sull'argomento. Sarebbe utile ristamparlo e distribuirlo tra i soci SICCR. Su questo argomento di come condurre una ricerca vale ancora ciò che pubblicò il *Canadian Journal of Surgery* di decenni fa, 1979 mi pare, e cioè IL CICLO DELLA RICERCA CLINICA.

Prima domanda da cui si parte: C'è una questione chirurgica irrisolta? E poi, se sì, ammettiamo (banalità) "tiene" più la sutura di una Ferguson con sutura continua o a punti staccati? Ecco che si passa alla seconda casella del ciclo: formulare una ipotesi di lavoro. E poi ancora, al terzo punto, "controlla su Medline o Pubmed", perché è possibile che lo studio sia stato già fatto e allora è inutile replicarlo. Dopo ancora: se occorrono e come reperire fondi per la ricerca. E poi: serve la collaborazione di un altro specialista? Ad esempio un microbiologo per valutare il ruolo della contaminazione batterica sulla deiscenza delle suture? E poi via via tutto il resto: come organizzare un *trial* prospettico randomizzato, e poi come randomizzare, se con le apposite tavole dei *random* oppure, più semplicemente, col sistema delle buste chiuse. E avanti ancora, lo studio deve essere multicentrico? Quale deve essere il *sample size?* Ovvero quanti pazienti occorre arruo-

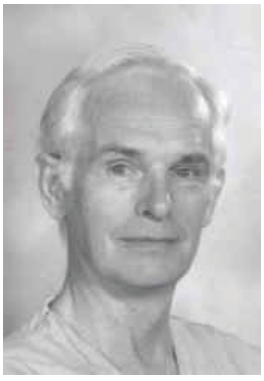
---

Mario Pescatori ha vinto il premio nazionale di poesia Sandro Penna negli anni Ottanta con *Terzo mondo a Piazza Euclide* pubblicato da Campanotto Editore poi il romanzo *Therme a luci rosse* e i racconti *Eccoli* pubblicati da Selene e da Pironti Editore. Il romanzo *Doppia coppia* piaceva a Mondadori ma l'autore ha rifiutato di versare un contributo alla casa editrice. Da allora ha scritto e disegnato solo per sé e per gli amici usando fantasia e ironia come consigliato da Camus nel Mito di Sisifo considerandoli due buoni antidoti contro le avversità della vita. Le sue chiamiamole opere sono visibili sul sito www.mariopescatoriscrittore.com, una ventina sono storie a fumetti anche per ragazzi, il resto romanzi, racconti e storie di viaggio scritti in 30 anni. Di recente ha composto due graphic novels che gli sembrano migliori delle altre. Una è *Attacco alla Terra* precedente alla pandemia di covid, una specie di diluvio universale; l'altra è *Il miracolo* in cui il protagonista pur essendo miscredente si rivolge alle alte sfere celesti perché lo guariscano da due brutti Mali che gli fanno invocare una morte liberatrice.

lare?Il che varia a seconda della patologia su cui si indaga. Ad esempio: molti per uno studio sulle emorroidi, di meno per una ricerca sui carcinoidi del retto. E poi: come interpretare i risultati? Quali devono essere gli strumenti statistici? Chi deve tenere i dati? Ad esempio: se si fa uno studio su un nuovo strumento chirurgico, è corretto che i dati vengano processati dalla ditta che lo produce e lo vende? (Ovviamente no. E invece è stato fatto. E la ditta ha cancellato parte delle complicanze, per cui i risultati dello studio sono stati falsificati e nonostante questo presentati a un congresso nazionale). Infine, cosa si fa prima di scrivere l'articolo? Si presenta il lavoro a un congresso e ci si augura che susciti una accesa discussione. Le contestazioni dell'uditorio non devono essere interpretate come attacchi personali, ma come difetti dello studio, che possono essere corretti prima di metterlo giù in forma di articolo. E ancora: a che rivista mandarlo? (mai a una rivista non indexata). E poi: come rispondere alle critiche dei *reviewers* e come correggere o riscrivere il lavoro?
Mi chiederete: che cosa c'entra tutto questo con il chirurgo Mike Keighley? C'entra perché lui seguiva la sequenza prima esposta, come fanno nei Paesi di lingua inglese, più avanzati di noi dal punto di vista scientifico. In particolare, la mia opinione è che le presentazioni ai congressi degli *speakers* inglesi, giovani e meno giovani, siano le migliori.

CHRISTOPHER WILLIAMS

Non era un chirurgo, ma un endoscopista, per la precisione il titolare dell'endoscopia al St Mark's Hospital per decenni, di scuola giapponese, un tipo alto, magro, molto brillante, mente fine, ingegnoso, capace di trucchi, come la *hot biopsy,* la biopsia fatta con un colpetto di elettrobisturi, senza sezionare la mucosa, ma solo pinzettandola; la asportazione *piecemeal,* cioè un pezzo per volta, degli adenomi sessili voluminosi, lo *stiffening tube,*capace di rettilineizzare e far superare all'endoscopio un sigma
convoluto.
"Never do a silent colonoscopy, Mario" mi diceva quando a ventisei anni andai da lui a imparare la metodica. Intendeva che, chi fa l'esame, deve sempre commentare per gli altri ciò che vede. Ma considerate che erano i tempi in cui si guardava sull'oculare dello strumento e non sullo schermo. Nei centri attrezzati era disponibile la *teaching lens,* una lente supplementare, che però poteva far vedere una sola persona oltre chi faceva l'esame.



Christopher Williams di colonscopie ne faceva davvero tantissime, anche in clinica privata, quelle più redditizie, tant'è vero che abitava a Londra nord, posto *chic,* non in un appartamento, né in una villetta, ma in un vero e proprio palazzetto di tre piani, tutto suo, con davanti un parco dove capitò una volta che le nostre figlie giocassero insieme sull'altalena.
Veniva tutto dai proventi delle endoscopie o forse era ricco di famiglia? Magari entrambe le cose. Le pareti di casa erano tappezzate di enormi quadri colorati, ognuno dei quali era una immagine microscopica o macroscopica del grosso intestino. Maniaco del lavoro, direte. Infatti sì, lo era. Parlava un inglese velocissimo, si mangiava le parole e io faticavo a tenergli dietro, ma penso che avesse simpatia per me. Al punto che una volta, dovendo io presentare un pezzo della mia ricerca ad un congresso a York, Inghilterra centrale, per tre giorni si fece ripetere la mia parlata senza stancarsi, ogni volta spiegandomi quando dovevo dare enfasi alla presentazione e quali diapo inserire e come stare nei tempi.
La gran forza del vecchio St Mark's Hospital, se lo paragonavo al "mio" mega-Policlinico Gemelli, era che, nonostante sembrasse una vecchia casupola, al pianoterra aveva Basil Morson, allievo di Dukes (sapete…quello dei tumori colo rettali Dukes A, B e C) quindi il top della istopatologia mondiale, che aveva inventato la classificazione dei polipi: adenoma, amartoma ecc e Clive Bartram, il miglior radiologo del *lower G.I. tract* (quello che ha inventato la pouchgrafia e l'ecografia trans-anale a sonda rotante). Al primo piano Christopher Williams, grande endoscopista e Il Professor Lennard Jones, gastroenterologo DOC, quello che aveva codificato le indicazioni all'intervento per la rettocolite ulcerosa(1. Chi non risponde alla terapia medica, 2.Chi ha un difetto dell'accrescimento, 3. Chi ha una displasia, 4. Chi ha una epatopatia grave, 5.Chi ha un megacolon tossico). Al secondo piano i reparti di degenza e al terzo piano le sale operatorie, dove si aggiravano giganti tipo Parks, Hawley, Lockart Mummery, Ian Todd, Henry Thompson (per nominare solo la vecchia guardia). La gran cosa era che, nello spazio di pochi metri, queste eccellenze potevano comunicare, darsi pareri e consigli, discutere i casi, fare riunioni ufficiali e informali. Con velocità e facilità.
La bravura dell'endoscopista Christopher Williams andò tuttavia a cozzare contro l'incapacità del sottoscritto, per cui, tornato a Roma, scoprii che col colonscopio non riuscivo a superare la giunzione retto sigmoidea. Mi toccò tornare a Londra, dove finalmente il mio maestro fece quel che non aveva fatto prima, mi lasciò eseguire un certo numero di esami da solo. E così cominciai a fare colonscopie e polipectomie al Gemelli, dove ancora si operavano i polipi aprendo la pancia ai pazienti e facendo una colotomia o una resezione.
Diventato indipendente, feci un bel po' di endoscopie (e poca chirurgia) finchè perforai il sigma di un paziente. Avevo trent'anni e quella era la mia cinquecentesima colonscopia. Mi ritirai avvilitissimo nelle mie stanze, ma poi, leggendo, scoprii che la perforazione durante colonscopia avviene nello 0.2 per cento dei pazienti. Ero dunque in perfetta statistica. Andai dal mio direttore, il professor Castiglioni, prima che mi mandasse lui a chiamare per il danno fatto. Avevo comunque la coda tra le gambe. Ma lui fu molto gentile, perché mi fece coraggio dicendomi:"Figurati! Che sciocchezza… tu non sai quante volte io ho tagliato il coledoco o l'uretere… sono cose che capitano".
Ne fui confortato, ma, a dimostrazione che neanche da giovane sapevo accettare le sconfitte, smisi di fare le colonscopie e mi buttai di più sulla chirurgia, in particolare dell'anoretto e del pavimento pelvico. Resezioni del retto per tumore, coloanali, proctocolectomie con reservoir ileale, rettopessi, Altemeier, Duhamel e tutto il resto del menu arrivò anno dopo anno, più devo dire per mia iniziativa (cioè andavo dove mi insegnavano) che non per generosità dei miei capi romani.
Ma raggiunsi il mio obiettivo quando mi resi conto che facevo due sedute operatorie a settimana con una lista di interventi piccoli, medi e grandi. Per arrivare a questo, dovetti lavorare anche fuori dal mio ospedale. Ma almeno ero diventato un chirurgo. Avevo 35 anni.

BIBLIOGRAFIA

1) Pescatori M. I big della coloproctologia visti da vicino. Parks. Pelviperineologia 2022; 41 (2):42-43

Corrispondenza
www.ucp-club.it

Il racconto di Federica. La Nadiona

C'è una categoria della grammatica italiana che si studia fin dalle scuole elementari, e se appresa in modo ludico, può assomigliare a quel gioco geniale che sono i mattoncini Lego: sono i suffissi. I suffissi sono la più bella invenzione della nostra lingua, danno luogo a molteplici combinazioni. Si abbinano ai sostantivi, agli aggettivi e pure ai temuti verbi. Funzionano come uno specchio deformante che può assottigliare o dilatare l'immagine di un volto a seconda dell'inclinazione. Plasmano una materia altrimenti informe, anonima o neutra, senza connotazioni. I dispregiativi e gli accrescitivi sfumano verso il grottesco, i diminutivi invece rimpiccioliscono la realtà riducendola ad un mondo lillipuziano. Non basta dire "formica": se diventa "formichina", siamo già nel microcosmo di questi insetti operosi, un plotone incolonnato verso casa, dove scompaiono per depositare il loro carico. Le "Favolacce" del film dei fratelli D'Innocenzo rendono bene l'idea di come l'infanzia possa diventare un incubo. Il suffisso accrescitivo -one/-ona invece può suscitare un duplice effetto e va usato con cura. Un "bestione" di due metri è un gigante che si muove con lentezza e a fatica, ma può stendere qualcuno con una manata; "Fabione" invece è grosso ma buono. Ecco dunque il particolare uso dei suffissi con i nomi propri di persona, una varietà che dipinge un affresco di umanità bizzarra, al limite della "normalità". Gli Oni sono dei bonari amici di vecchia data, sempre stati un po' sovrappeso e automaticamente simpatici. Se maschio, l'One diventa "il Ciccio", che sta fisso al bancone del pub e per incontrarlo non c'è bisogno di un appuntamento. Ci sono poi quelli Oni perché alti, ma improvvisamente il cliché muta e smettono di essere simpatici per assumere un'aria poco intelligente. Grande, grosso e coglione. Nella migliore delle ipotesi, questa tipologia muove compassione; nella peggiore, diventano il bersaglio di impietose angherie.

Fig.1 - Frantisek Kupka, *La ragazza di Gallien,* 1910

Gli "Ini" al contrario sono quei figli mai cresciuti: Paolino va ancora a mangiare dalla mamma; Giovannino non si è mai laureato ed è sempre malaticcio.

Per le donne non c'è scampo: le One sono delle tettone un po' zoccole, dei personaggi felliniani, con le cosce grasse che d'estate debordano da una scamiciata a fiorellini. Le One offrono le proprie grazie insieme a qualche storia di vizi e peccati su vassoi da cui tutti possono attingere. Sono una leggenda che vive sulla bocca degli altri, di cui ci si può ridere e nutrire la sera in giro con gli amici.

Questa è la storia di una Ona nazional popolare e di un Ino, giovane e inesperto, e del loro amore.

Nadiona è famosa nella strada della movida bolognese. In primavera fa la sua comparsa sfoggiando una parrucca nera sovrastata da una coroncina di rose rosse finte, le labbra pronunciate scarabocchiate con un trucco che sembra vernice, le pupille scure vagano liquide alla ricerca di qualcuno con cui parlare. Quando attacca bottone, scopre la spalla abbassando il bordo di pizzo sintetico del suo body e alza un po' la gonna per mostrare la calza a rete smagliata. I suoi non sono veri e propri discorsi, piuttosto esplicite avance agli esemplari maschili del luogo. Ha una predilezione per i giovinetti, quelli con la faccia pulita, che vengono a studiare, le belle promesse di mamma e papà. Quanto sei carino. Tu sì che sei un bravo ragazzo. Ce l'hai la fidanzata? Vieni da Nadiona tua!

Quella sera, sotto il portico, con una birra in mano, in una posa incerta e svogliata, c'è anche Ernestino. Lui, che preferirebbe starsene a casa a vedere la partita, alla fine si è lasciato trascinare lì, si è infilato controvoglia la polo ben stirata e i pantaloni lunghi con la piega, anche se ormai fa caldo. Ha una barbetta rossiccia, le guance rosate e gli occhioni verdi e intelligenti, li abbassa sempre quando parla con una ragazza e le frasi si ingarbugliano. Sente che un laccio gli stringe la gola ogni volta che tenta goffamente di inserirsi in una conversazione, in cui in fin dei conti non avrebbe nulla di interessante da dire.

Ernestino è quel bravo ragazzo che gli amici più balordi di lui rispettano e si portano dietro sperando che si scrolli di dosso quella serietà che "così non ti godi la vita". Quello che i suoi amici definiscono serietà è ormai un abito aderente, una trama ricamata a punto croce su docile tela, sulla quale sono state tracciate inesorabili linee, rette e diagonali che hanno squadrato la vita di Ernestino a suon di moniti tuonanti, freddi cenni di disapprovazione, poche carezze.

Lui e la Nadiona provengono da costellazioni lontane. Ancora non lo sanno, ma hanno bisogno l'uno dell'altra.

La gamba lunga di lui, il ginocchio piegato ad angolo con il piedone puntato sul muro; la coscia retata di lei che si fa largo in mezzo alla gente. Si sfiorano.

Ernestino viene colpito da un'aria profumata e calda, i petali delle rose finte gli fanno il solletico, sente dei brividi consolatori come quelli delle carezze della mamma sui capelli, prima di dormire. Le braccia gli penzolano inermi, ma è lei che lo stringe a sé, esplora e annusa, tasta e sfiora, come stesse danzando. Sono Nadia ed Ernesto, senza i loro suffissi. Si uniscono in un'unica membrana che li protegge dal resto del mondo. La bambola di pezza imbrattata di trucco pesante e lo studente con lo sguardo a terra sono ora nel vortice di un attimo eterno. Soltanto due esseri umani e il rumore dei loro battiti.

Passa un ambulante e lui compra una rosa, le sussurra che questa è vera, non come quelle che ha in testa. Lei se la infila nella scollatura, dicendo che la terrà per sempre nel cuore. Ma più giù del cuore c'è lo stomaco, che si sta contorcendo non solo per quel guazzabuglio di brividi in cui si sta perdendo, ma per la quantità di cioccolata e vino rosso che Nadiona, golosa e ubriacona, abbina durante le sue soste predatorie lungo la via. Nel corpo vissuto, ogni sostanza si mescola nel magma delle viscere incandescenti, infuocate da vizi che irritano gli organi, o li impigriscono fino a farli andare in letargo. In lei ogni funzione vitale procede per inerzia, dalla vista che si appanna, a quell'incontinenza imbarazzante. Capita che se la faccia addosso e di accorgersene solo quando si sente pungere da un bruciore intimo. Quella sera è così in pace con il viso che lambisce il cotone fresco della polo a nido d'ape del giovane, che vorrebbe dimenticarselo il suo corpo e sentirsi solo un'anima. Poi bisbiglia qualcosa e si copre la bocca sbilenca, esplodendo in una risata disperata. Lui risponde con un'aria tenera carica di premura, la avvia verso l'ingresso della birreria e insieme si infilano attraverso la porta consumata del cesso. Lì Nadiona si cala le mutande davanti a lui e alle sue grandi mani che la sorreggono, per aiutarla, sì. A cambiarsi il pannolone.

Federica Piloni
Insegnante di Lettere a tempo pieno a Bologna, con la passione per viaggi avventurosi, cinema d'essai, storia dell'arte e racconti umoristici.
federica1979@icloud.com

Abstracts Pelviperineology 4 2021, 1 2022 open access **www.pelviperineology.org**

multidisciplinary hints and tips
a cura di G. Dodi, Founding Editor of Pelviperineology

Il TFS repair dei legamenti pelvici porta nuove intuizioni su patogenesi e gestione della cistite interstiziale e dell'ulcera di Hunner

P.PETROS *School of Mechanical and Mathematical Engineering, University of Western Australia, Perth, WA, Australia*

La riparazione dei legamenti cardinali e uterosacrali con una mini-sling del Tissue Fixation System (TFS) in una donna di 73 anni gestita secondo il protocollo per la *Sindrome del Fornice Posteriore* (PFS) ha casualmente comportato la cura della Cistite Interstiziale/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS). Il protocollo consiste nel *Questionario della teoria integrale* e dell'*algoritmo diagnostico* che utilizza i *sintomi* per individuare il danno ai legamenti, l'*esame vaginale* per confermare danno del legamento uterosacrale e infine l'*operazione simulata* con supporto meccanico dell'apice con speculum per verificare la riduzione dell'urgenza e del dolore. Il significato di questo risultato terapeutico va ben oltre un caso clinico. Dimostra che IC non è incurabile come generalmente si crede. Inoltre i criteri per la PFS sono esattamente conformi all' ESSIC (European Society Study Interstitial Cistitis). Si aprono opportunità per ulteriori ricerche al fine di definire le eventuali differenze tra PFS e IC. La PFS è stata descritta per la prima volta nel 1993 come parte della teoria integrale dell'incontinenza urinaria femminile. Comprende sintomi di urgenza, frequenza, nicturia, svuotamento/ritenzione anormale e dolore pelvico cronico causato da lassità del legamento uterosacrale (USL) e viene curata o migliora mediante *native plicature* del legamento uterosacrale. La definizione ESSIC per IC/BPS è: "dolore pelvico cronico persistente o ricorrente, pressione o disagio percepito come correlato alla vescica urinaria, accompagnato da almeno un altro sintomo urinario come urgenza o frequenza, in assenza di qualsiasi patologia identificabile che potrebbe spiegare questi sintomi" e anche, tra i precedenti criteri di IC, glomerulazioni e ulcera di Hunner istologicamente validata (un gran numero di mastociti all'interno dello strato muscolare). Non si può certo affermare che la riparazione del legamento possa curare tutti casi di IC ma questo case report stimola in una direzione precisa la ricerca in queste patologie complesse.

In coloproctology studies of this type are lacking. A scientific excellence such as Sir Alan Parks of St Mark's Hospital in London argued that the so-called idiopathic proctalgia was incurable and, once the absence of obvious causes of anorectal pain was verified, he refused even to consider the patients who suffered from it (M.Pescatori. The big names in proctology seen up close. Pelviperineologia 2022; 41: 42-43). A male extension of Peter Petros's Integral Theory sees only a few initial approaches.

Incontinenza post-prostatectomia nei pazienti con radioterapia adiuvante: esiste uno spazio terapeutico per l'imbracatura transotturatoria?

S.SIRACUSANO, C.D'ELIA, F.ROMANTINI, D.FASANELLA *Dept Urology, University of L'Aquila, Teramo, Department of Urology Hospital of Bolzano, Italy*

L'incontinenza urinaria da sforzo (SUI) varia dal 4% al 31% nei pazienti trattati con prostatectomia radicale robot assistita (RARP) e dal 7% al 40% dopo prostatectomia radicale retropubica (RP). Le tecniche proposte per questi pazienti consistono in imbracature regolabili e non regolabili, e mancano studi randomizzati di confronto. Inoltre nei pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante (RT), aumenta il rischio di fallimento. Lo scopo di questa revisione è riassumere i dati attuali riguardanti i risultati dopo il posizionamento dell'imbracatura in pazienti con storia di radioterapia. In letteratura lo studio più ampio ha valutato i risultati con un tasso di successo del 61,2% mostrando rischi di erosione uretrale di rimozione dell'imbracatura, ma per mancanza di ampi studi prospettici è impossibile trarre conclusioni definitive.

In addition to the risk of injury to the nerves erigentes, in the posterior compartment postoperative incontinence may occur in the Anterior Resection Syndrome (ARS) possibly with difficult defecation as well, or both, or after Abdominal Perineal Resection (APR) with reconstruction of a neosphincter with the gracilis muscle or implant of an artificial sphincter. Results in my personal experience have been good in a limited number of graciloplasties. The literature in ARS is fairly extensive and the principle that a good enterostomy is preferable to a hypo or incontinent anus is valid. Trans Anal Irrrigation (TAI) may improve the QoL in these cases.

Sul sentiero dei giganti

Questa sezione del Pelviperineology Journal, ha lo scopo di intervistare i clinici e gli scienziati che hanno avuto un impatto speciale nella Pelviperineologia nel corso degli anni.

Prof. MICHAEL SWASH, MD FRCP FRCP
intervista di J Bornstein ginecologo e D Gold coloproctologo

Qual'è il tuo risultato principale nel campo della pelviperinologia? La dimostrazione che i disturbi del pavimento pelvico delle donne sono associati a lassità strutturale che causa incontinenza fecale e urinaria e difficoltà nella defecazione. Con manometria, defecografia ed EMG e studi di conduzione, abbiamo dimostrato che l'incontinenza è dovuta alla debolezza muscolare, secondaria almeno in parte al danno nervoso sostenute durante il parto. Abbiamo anche dimostrato che questo era un disturbo associato a menopausa e invecchiamento. Ne è derivato un algoritmo che indica l'interazione dei vari fattori causali. Più tardi, con Petros, l'evidenza dell'allungamento dei legamenti pelvici ha generato una approccio logico alla gestione clinica. Ho lavorato anche in altre aree, in particolare in Motor Neuron Malattia/SLA, nelle malattie neuromuscolari e in neurologia generale.

Come hai proceduto nella ricerca della verità scientifica? Con il mio illustre collega chirurgo colorettale, Sir Alan Parks, ho iniziato esaminando le biopsie dei muscoli del pavimento pelvico dimostrando la denervazione parziale cronica, a volte con lesioni associate allo sfintere anale esterno. Fortunatamente, al momento della morte improvvisa di Alan, avevamo istituito un laboratorio di neurofisiologia anorettale al St.Mark's Hospital ove c'è stato un flusso di ricercatori di talento da tutto i mondo.

Guardando indietro avresti fatto qualsiasi cosa di diverso? Se sì, cosa e come? Sì, avrei cercato molto prima di ampliare maggiormente il lavoro nell'incontinenza urinaria da sforzo.

Commenti per nuovi medici interessati a questo campo? In primo luogo pensare che nella ricerca in questo settore della medicina ci sia ancora molto da fare. Poi non lasciarsi scoraggiare dall'enorme numero di studi precedenti che sono spesso ripetitivi. Terzo, iniziare con una mente vuota cercando di sviluppare un concetto personale. Quarto verificare come la propria idea si adatti a ciò che è noto in letteratura. Quinto, stare attenti a non fare danni.

Personalities such as Michael Swash or Sir Alan Parks (M.Pescatori. I big della proctologia visti da vicino. Pelviperineologia 2022; 41: 42-43) have made formidable contributions to the understanding of the mechanisms of continence and defecation and to the functional anorectal diseases, as well as, in the urogynecological field, it happened thanks to the studies of Peter Petros on the Integral Theory. A similar progress today can be expected, I believe, above all, from microbiological studies.

Obituary

In memoria del Dottor Francesco della Valle

Quando, in anni recenti, ho incontrato Francesco della Valle, ho provato una *gradevole soggezione* e non ero certo più quel giovane medico che sente il fascino dei Maestri e ne avverte grandezza e superiorità. In genere, maturando ed invecchiando, quella soggezione sparisce per far posto semmai all'ammirazione per colleghi di prestigio e di successo che possono anche essere dei maestri, ma, essendo coetanei, ci appaiono comunque nostri pari.
La conversazione col Dottor della Valle mi consentiva di rivivere quella mia sensazione giovanile, una sorta di ossimoro dato dal piacere di sentirsi di fronte ad una persona disposta ad elargire un profondo sapere con la saggezza della sua grande esperienza, ma anche con un tocco di elegante austerità che induceva un senso di comprensiva protezione.
Davanti a lui, pur discutendo di ricerche attualissime, non si poteva dimenticare la sua storia. Era la storia che già nei tempi prossimi alla mia laurea, quindi nei lontani anni '70-80, lo rendeva un manager-scienziato mitico per l'impianto industriale di straordinario successo della Fidia, gioiello dell'impresa farmaceutica italiana, i cui echi ribalzarono anche negli incontri con Rita Levi Montalcini in una delle "top ten" università americane, la Washington University di St.Louis Missouri ove utilizzavamo lo stesso favoloso voluminosissimo computer Olivetti, io con i miei dati sul trapianto di pancreas endocrino, il suo gruppo con le ricerche sul *nerve growth factor* (NGF), quello che "la Rita", come la chiamavano con affettuoso timore reverenziale i suoi allievi, aveva scoperto negli anni '50.
Per un trentennio erano proseguite le ricerche su questo mediatore e sul suo meccanismo d'azione nell'innervazione degli organi e dei tessuti dei vertebrati: una piccola proteina coinvolta nello sviluppo del sistema nervoso, che indirizza e regola la crescita degli assoni tramite meccanismi di segnalazione cellulare, prodotta nei momenti rigenerativi e per questo molto utile nelle prime fasi dello sviluppo embrionale permettendo creazione e crescita del cervello. Ancora si studia il NGF per trovare una cura ad alcune delle più gravi malattie che colpiscono il sistema nervoso, come la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e la malattia di Alzheimer.
Laureato in Chimica con indirizzo organico-biologico, dopo iniziali esperienze in varie industrie, nel 1968 della Valle entrava in Fidia S.p.A. diventandone prima direttore generale e poi amministratore delegato. Tra gli anni '80 e '90 sotto la sua guida l'azienda di Abano Terme divenne il quarto gruppo farmaceutico italiano con centinaia di miliardi di lire di fatturato.

Fig.1. L'imprenditore farmaceutico Francesco della Valle

Francesco della Valle con la Fidia aveva avuto un ruolo estremamente importante nel sostenere e nell'assecondare gli studi per i quali nel 1986 Rita Levi Montalcini è stata insignita del Premio Nobel per la Medicina: alla Fidia, nel momento in cui ricevette il premio, la grande scienziata dedicò un pubblico ringraziamento.
Scienziato e innovatore, se ne ricorda la lungimiranza, la resilienza e la profonda passione per la scienza e la ricerca: tre lauree honoris causa, co-inventore di 120 brevetti farmaceutici europei estesi nei principali Paesi e 88 brevetti USA. Dopo l'esperienza Fidia fu fondatore nel 2001 e presidente di Epitech Group, azienda farmaceutica innovativa sempre nel settore delle neuroscienze. Anche in Epitech un instancabile impulso alla ricerca farmaceutica costituiva lo sbocco più ovvio della sua attività professionale e manageriale, orientando l'azienda verso una biofarmacologia che sapesse imitare e al contempo rispettare i meccanismi protettivi messi in atto dalla natura.
Cavaliere del Lavoro della Repubblica Italiana, ha sempre sostenuto la necessità di una intensa osmosi fra accademia e industria nazionale, lasciando un segno molto speciale nel mondo imprenditoriale e scientifico.
Oltre che nelle malattie neurodegenerative, grande è stato l'impegno nel campo della neuroinfiammazione, substrato comune a tantissimi disturbi, dalle demenze al dolore neuropatico, quest'ultimo settore quello in cui si è realizzata la nostra personale collaborazione: "nella ricerca bisogna cercare di immaginare la strategia che metterebbe in atto la natura, e nello sviluppo di nuovi farmaci bisogna andare dove la natura conduce".
Con questi due grandi insegnamenti se ne ricorda la figura di imprenditore visionario teso all'azione e alla conoscenza.
Averlo conosciuto è stato un grande privilegio.

Fig.2. Rita Levi Montalcini, premio Nobel per la Medicina 1986

GIUSEPPE DODI
giuseppe.dodi@unipd.it

Integrated Pelvis Group

Didattica e confronto nella cura della complessità pelviperineale: la riabilitazione, filtro e supporto per la farmacoterapia e la chirurgia

Rovigo
19 novembre 2022
Hotel Villa Regina Margherita
viale Regina Margherita 6

Al corso sono stati assegnati 10,2 crediti formativi ECM

Obiettivi

La riabilitazione deve rappresentare l'opzione terapeutica di primo livello nelle disfunzioni del pavimento pelvico: *incontinenze*, *ritenzioni*, *dolore* e difetti della *statica* pelvica. Riservando una particolare attenzione agli aspetti nutrizionali, posturali e psicologici, si mira a contenere le pur indispensabili proposte farmacologiche e chirurgiche nell'ambito *uro-ginecologico, ostetrico, andrologico, sessuale, coloproctologico*, *psicologico* e *plastico-estetico*.

Allo studio e alla cura degli organi della pelvi si dedicano importanti società scientifiche: da anni la multidisciplinarietà è stata aggiunta alle loro sigle, ma non abbastanza ai loro concreti progetti formativi. Il tentativo di dare una visione integrata delle funzioni, disfunzioni e patologie organiche degli organi pelvici resta una sfida aperta, volta a risolvere problemi spesso complessi anche quando apparentemente semplici.

La riabilitazione del pavimento pelvico si rivolge al paziente inteso come persona e comprende una serie di metodiche e strumenti che all'interno di un processo di ragionamento clinico e alla luce del paradigma dell'*evidence based practice* permettono la gestione di molte condizioni patologiche che compromettono, o minacciano di compromettere nel tempo, la qualità di vita di una popolazione in costante invecchiamento.

I *Medici di Medicina Generale* hanno un ruolo essenziale nella gestione iniziale delle pelviperineopatie, per cui devono essere coinvolti dagli *Ordini dei Medici* per la loro formazione in rapporto alle recenti disposizioni regionale riguardanti i PDTA.

L'evento è il primo di un progetto che prevede un percorso formativo itinerante nel 2023

Corso **introduttivo** marzo 2023
*la **primavera** della pelvi*

Corso **formativo** luglio 2023
*l'**estate** della pelvi*

Corso **conclusivo** novembre 2023
*l'**autunno** della pelvi*

Informazioni

Numero chiuso a 30 partecipanti

Destinatari: Medici di Medicina generale, Urologi, Ginecologi, Andrologi, Gastroenterologi, Chirurghi generali, Fisiatri, Psicologi, Fisioterapisti, Infermieri, Ostetriche

Quota d'iscrizione: € 230,00

BANCA GENERALI SpA
Iban: **IT83G0307501603CC8000314510**

Comprende
materiale didattico
crediti ECM
attestato di partecipazione

Per le iscrizioni rivolgersi a:
Integrated Pelvis Group
info@pelvicaus.it
393 857 9561

PROGRAMMA

8:45 Apertura del Corso ***G. Dodi***
9:00 Il profumo della pelvi (lectio brevis magistrale) ***U. Nardi***
9:15 Dialogo coi Medici di base, le cose semplici che possono trasmettere ai loro pazienti ***L. La Torre***
9:35 La complessità dell'area pelvica ***A. Fassina***
9:55 Come il vissuto su se stessi aiuti a comprendere la complessità dell'area pelvica ***D. Uguccioni***
10:15 Consapevolezza corporea, esercizi ascolto-rilassamento attivazione ***L. La Torre***
10:35 Parte pratica
10:55 Pausa caffè
11:10 Esami strumentali per la riabilitazione anorettale (manometria) ***G. Bazzocchi***
11:30 Dissonanza esame strumentale/esame obiettivo ***D. Uguccioni***
11:50 Concetto di dissinergia: l'importanza del rilassamento (parte pratica) ***S. De Chino***
12:10 L'utilizzo di dispositivi/toys a scopo ludico/ riabilitativo ***S. De Chino***
12:30 Ruolo del microbiota intestinale ***G. Bazzocchi***
12:50 Le comorbilità e il ruolo del Fisiatra nel dolore pelvico cronico ***D. Primon***
13:10 La sessualità vissuta male, ripercussioni sul pavimento pelvico ***S. De Chino***
13:30 Pausa pranzo
14:30 HPV e la motilità degli spermatozoi ***A. Garolla***
14:50 Telemedicina: cellulare, tablet, la tecnologia incide sul pavimento pelvico? ***A. Iacona***
15:10 La riabilitazione «classica» (biofeedback, etc) (parte pratica) ***A. Cavalieri***
15:30 Presidi per stipsi terminale e transito rallentato (parte pratica) ***A. Cavalieri***
15:50 L'importanza dell'integrazione del piacere nel percorso di guarigione ***S. De Chino***
16:10 L'approccio riabilitativo alla sessualità ***D. Uguccioni***
16:30 Pausa caffè
16:45 Pressione/decompressione, consapevolezza e pavimento pelvico ***L. La Torre***
17:05 Presidi domiciliari: dilatatori e dispositivi innovativi ***A. Cavalieri***
17:25 Parte pratica
17:45 Come valutare il pavimento pelvico anteriore in funzione chirurgica ***L. Marcato***
18:05 Uso dei probiotici nella stipsi e incontinenza anale ***G. Bazzocchi***
18:25 Come valutare il pavimento pelvico posteriore in funzione chirurgica ***S. Ascanelli***
18:45 Pavimento pelvico e comunicazione: la Zanzara, Radio 24 (lectio brevis magistrale) ***A. Iacona***
19:00 Valutazione ECM, consegna attestati
19:30 Chiusura lavori

Relatori

S. Ascanelli	Ferrara	Chirurga
G. Bazzocchi	Bologna	Gastroenterologo
A. Cavalieri	Padova	Ostetrica
S. De Chino	Vicenza	Fisioterapista
G. Dodi	Padova	Chirurgo
A. Fassina	Padova	Anatomopatologo
A. Garolla	Padova	Andrologo
A. Iacona	Rovigo	Ginecologo
L. La Torre	Roma	Fisioterapista
L. Marcato	Padova	Ginecologa
U. Nardi	Roma	Biologo fitoterapista
D. Primon	Padova	Fisiatra
D. Uguccioni	Firenze	Fisioterapista

Integrated Pelvis Group
Via Trieste 27a, 35121 Padova

PROVIDER / SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Segreteria Nazionale
Via Orazio Flacco,24 – 70124 - Bari
Tel. 080-5093389 fax: 080-5619181
Numero Verde 800-050415
www.finco.org – finco@finco.org

PATROCINI RICHIESTI

A.I.U.G. (Associazione Italiana di Urologia Ginecologia e del Pavimento Pelvico)
SICCR (Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale)
SIUD (Società Italiana di Urodinamica)
A.I.Stom. (Associazione Italiana Stomizzati)
ISPP (International Society of Pelvi-Perineology)
SMIP (Società Monitoraggi Interdisciplinari in Pelviperineologia)
FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri)
AIFI (Associazione Italiana di Fisioterapia)
FNOPI (Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche)
FNOPO (Federazione Nazionale degli ordini della Professione di Ostetrica)

Pelvishop

LA PELVI SICURA

Pelvishop tutto per la cura e il benessere del pavimento pelvico e non solo

Pelvishop nasce con l'idea di diventare un punto di riferimento sia per le *persone* con sintomi riferibili ai diversi comparti del pavimento pelvico che per i *professionisti* che si occupano di riabilitazione, cura e benessere della pelvi.

Pelvishop attraverso l'*e-commerce* offre una vasta gamma di prodotti che spaziano dalla nutraceutica ai dispositivi medici, dalla cosmeceutica e cosmetica ai dispositivi per l'igiene personale.

Emoraus
trattamento delle emorroidi

Venocircolaus
per la funzionalità del microcircolo

Pulsaclis
clisma a getto pulsante per la TAI

Perausetta
peretta evacuativa

Igiet
dispositivo per l'igiene personale

Pelvishop dedica uno spazio all'approfondimento di eventuali problematiche personali attraverso *l'esperto risponde* in cui uno staff di specialisti è sempre pronto a dare una risposta.

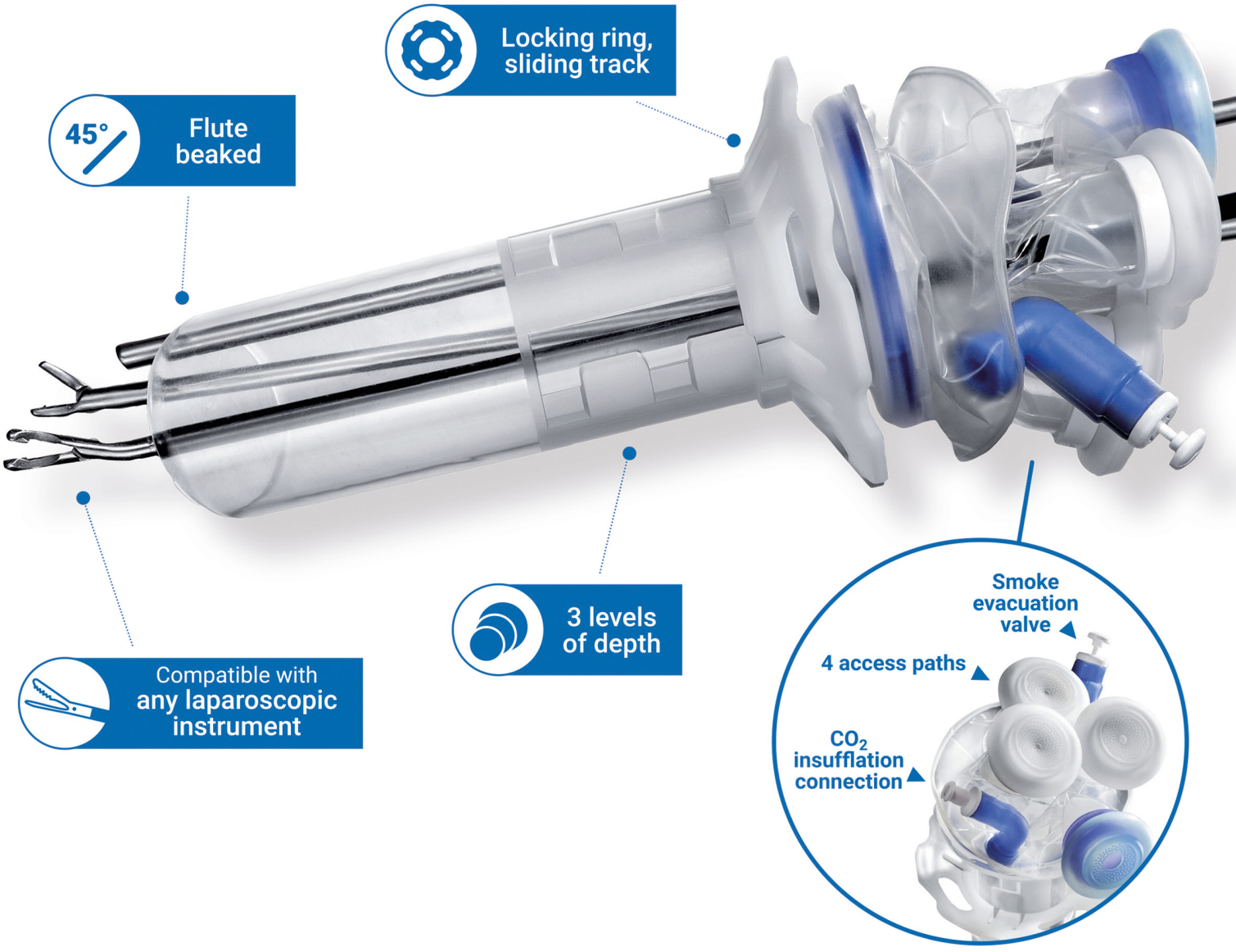
Pelvishop con pubblicazioni e informazioni di carattere scientifico rappresenta anche una piattaforma in evoluzione, grazie alle *nuove tecnologie*, per il confronto di opinioni tra *specialisti* in ambito uro-ginecologico, proctologico e fisiatrico al servizio dei *pazienti*.

www.pelvishop.com

ARAMIS

transanal rectoscopic Assisted Minimally Invasive Surgery

Multifunctional surgical device dedicated to the transanal minimally invasive surgery of rectal pathologies.



sapimed
www.sapimed.com