

## **DIABETE, FARMACI ANTIDIABETICI E FERTILITA' MASCHILE**

Giuseppe Defeudis

Area di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo – Università Campus Bio-Medico di Roma

Dipartimento di Medicina Sperimentale – Sapienza Università di Roma

Il diabete è ormai una patologia che riveste un impatto notevole sull'intera popolazione mondiale; recenti report, infatti, indicano che circa 415 milioni sono i soggetti affetti da diabete e le proiezioni al 2040 ipotizzano una crescita a circa 642 milioni (1). Come noto, al diabete sono associate anche numerose complicanze che coinvolgono diversi organi quali occhio, rene, sistema nervoso, apparato cardiovascolare, con le associate affezioni micro e macrovascolari tra cui la disfunzione erettile (2) e, inoltre, sull'apparato riproduttivo maschile (3). Vari studi, infatti, hanno dimostrato gli effetti negativi indotti dal diabete, sia tipo 1 che tipo 2 (4), sui parametri seminali, sulla frammentazione del DNA nucleare e sulla qualità della cromatina (5-8), dovuti ad alterazioni ormonali, ad effetti indotti dalla neuropatia diabetica o a stress ossidativo (4). È noto che gli spermatozoi, per acquisire e preservare la loro motilità e nella fase di capacitazione, necessitano di energia (3). A dimostrare il grande ruolo che i glucidi hanno sullo spermatozoo sono i numerosi trasportatori di glucosio (GLUT 1-9) che passivamente consentono il passaggio dei monosaccaridi attraverso la membrana fosfolipidica (9-10). Proprio i GLUT svolgono un ruolo di adattamento alle variazioni ambientali e/o metaboliche utili a proteggere la loro funzione ma, nel caso del diabete, possono essere associati ad una disfunzione del trasporto dei nutrienti e quindi ad una ridotta fertilità (11-12). Di seguito i principali possibili effetti indotti dal diabete sul liquido seminale (Tab.1):

Tabella 1: principali possibili effetti del diabete sul liquido seminale (3,8)

<b>Alterazione della spermatogenesi</b>
<b>Ridotto volume dell'ejaculato</b>
<b>Ridotto numero di spermatozoi</b>
<b>Alterazioni della morfologia</b>
<b>Ridotta motilità</b>
<b>Ridotta capacità di fecondazione</b>
<b>Alterazione del DNA spermatico</b>
<b>Alterazione epigenetica durante la spermatogenesi</b>

Gli effetti del diabete, però, non sono solo espressi direttamente sull'organismo umano ma possono anche incidere in maniera indiretta, ad esempio attraverso l'utilizzo di farmaci per il trattamento ipoglicemizzante. Nel caso dell'impatto di tali farmaci sulla fertilità, infatti, solo alcuni sono stati studiati in maniera completa anche per i loro potenziali effetti sulla fertilità (Tab.2)

Tabella 2. Farmaci per il trattamento del diabete e possibile effetto sulla fertilità

<b>Farmaco antidiabetico</b>	<b>Possibili effetti sulla fertilità (Si/No/Non Valutato - nv)</b>
<b>Inibitori dell'alfa glucosidasi</b>	nv
<b>Biguanidi</b>	Si
<b>Inibitori del DPP-IV</b>	Si
<b>Glinidi</b>	Si
<b>Agonisti del GLP-1</b>	Si
<b>Insuline</b>	Si
<b>Inibitori del SGLT-2</b>	Si/nv
<b>Sulfaniluree</b>	Si
<b>Tiazolidinedioni</b>	Si

### ***Biguanidi***

La metformina è uno degli storici farmaci utilizzati nel trattamento del diabete e, grazie alla sua attività insulino-sensibilizzante, blocca la gluconeogenesi epatica, incrementa l'uptake muscolare del glucosio riducendone l'assorbimento a livello intestinale. Sebbene siano in atto alcuni lavori utili a chiarire il ruolo della metformina sul metabolismo delle cellule del Sertoli e sulla fertilità maschile, è stato riportato in letteratura un potenziale effetto protettivo mediante l'aumento dell'attività dei GLUT nelle cellule del Sertoli, la stimolazione della produzione di alanina con i suoi effetti antiossidanti, l'aumento dei lattati con i loro effetti antiapoptotici sulla linea germinale (13).

### ***Inibitori del DPP IV***

Questa classe di antidiabetici orali, mediante l'inibizione del DPP-IV e quindi aumentando i livelli delle incretine GLP-1 e GIP, consentono l'inibizione della secrezione del glucagone, quindi un abbassamento della glicemia, diminuzione dello svuotamento gastrico con relativo beneficio sui valori glicemici postprandiali. Tra le storiche molecole appartenenti a tale classe si ricorda il sitagliptin. Studi su animali hanno evidenziato una safety sulla fertilità maschile ma, un case report del 2011 ha ipotizzato una possibile compromissione della spermatogenesi in un paziente di 39 anni che aveva assunto 50 mg di sitagliptin quotidianamente (14).

### ***Glinidi***

Tale classe di farmaci agisce come secretagoga non sulfanilureica. La repaglinide è una delle molecole di questa famiglia di antidiabetici orali. I dati non-clinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica (15). Gli effetti osservati in tutti gli studi su ratti si sono verificati solo a concentrazioni plasmatiche superiori a quelle che normalmente vengono adottate nel classico iter terapeutico (16).

### ***Agonisti del GLP-1***

Questa classe di farmaci porta ad inibire la secrezione di glucagone, a ridurre la motilità gastrointestinale consentendo, così, la riduzione di appetito e di assunzione di cibo, con successivo calo ponderale. Tra i vari potenziali effetti collaterali associati a tale classe non sono ancora ben noti gli effetti sulla fertilità maschile. Jeibmann et al. hanno evidenziato una riduzione della pulsatilità del testosterone in concomitanza con l'utilizzo di GLP-1 (17). La liraglutide è una delle numerose molecole appartenenti a questa famiglia e, in letteratura, sono riportati 3 casi su oltre 20 mila soggetti con reazioni avverse che hanno mostrato una ridotta, apparentemente reversibile, conta spermatica durante il suo utilizzo (18). Inoltre, come riportato dalla FDA, recenti trials sulla lixisenatide (clinical Study TDR11215) non hanno mostrato effetti significativi sulla spermatogenesi nell'uomo (19), almeno al dosaggio attualmente indicato nel trattamento per il diabete.

### ***Insuline***

Tale categoria è sicuramente la più famosa e la più fisiologica tra le terapie a disposizione tra i farmaci antidiabetici. Tanti sono i tipi di insulina ad oggi utilizzabili ed altrettanti sono in fase di studio. Ricerche su animali ad oggi non hanno mostrato particolari rischi per la fertilità (20).

### ***Inibitori del SGLT-2***

Questa classe di farmaci, per quanto sia nota da molti anni, è di recente introduzione nel “parco” farmaci per il trattamento del diabete. Sono molecole che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT-2, sito a livello del tubulo contorto prossimale nonché responsabile di circa il 90% del riassorbimento del glucosio: riducono la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducono glicosuria con conseguente riduzione del glucosio plasmatico. È ipotizzabile che, data la frequenza delle infezioni delle vie urinarie nei pazienti che assumono tali molecole (21), la fertilità possa essere in qualche misura essere coinvolta ma, ad oggi, non sono noti studi sulla fertilità nell'uomo anche se studi su animali, ai dosaggi terapeutici attualmente consentiti, non hanno mostrato effetti in tal senso.

### ***Sulfaniluree***

Questa classe di farmaci antidiabetici agisce come secretagoga a livello delle insulae pancreatiche, stimolate ad incrementare la produzione insulinica. La farmacocinetica di tale molecola si esplica mediante l'azione sui canali di K ATP-dipendente con relativa depolarizzazione ed apertura dei canali del Ca<sup>2+</sup>. Un interessante lavoro su campioni di liquido seminale umano ha evidenziato come questa azione dose e tempo dipendente associata ad un aumento del [Ca<sup>2+</sup>] porta ad una progressiva riduzione della vitalità degli spermatozoi, manifestando quindi un'attività spermicida (22). Ad oggi studi su ratti di sesso maschile non hanno comunque riportato effetti sulla capacità riproduttiva.

### ***Tiazolidinedioni***

Il pioglitazone, principio attivo appartenente alla classe dei Tiazolidinedioni, agisce mediante l'attivazione dei recettori PPAR- $\gamma$  coinvolti nella regolazione della trascrizione di geni utili a favorire una risposta ipoglicemizzante mediante un'azione insulino-sensibilizzante (23). Un recente lavoro di Meneses et.al. sugli effetti del pioglitazone sulle cellule del Sertoli, ha evidenziato un aumento dei flussi glicolitici e della produzione di lattato deidrogenasi di queste cellule, passaggi essenziali per sostenere e consolidare i vari step della spermatogenesi (23).

Allo stato attuale alcune molecole utilizzate per il trattamento del diabete non sono state studiate per i loro potenziali effetti sulla fertilità nell'uomo pertanto sono sicuramente necessari ulteriori studi clinici utili a colmare tale "lack of knowledge" e consentire una terapia, non solo diabetologica, impostata su misura per determinate tipologie di pazienti.

## **Bibliografia**

- 1) IDF Diabetes Atlas ed. 2015
- 2) Defeudis G, Gianfrilli D, Di Emidio C, Pofi R, Tuccinardi D, Palermo A, Lenzi A, Pozzilli P. Erectile dysfunction and its management in patients with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Oct 26
- 3) Ding GL, Liu Y, Liu ME, Pan JX, Guo MX, Sheng JZ, Huang HF. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian Journal of Andrology* (2015) 17, 948–953
- 4) La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J Androl*. 2012 Mar-Apr;33(2):145-53.
- 5) Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, Lewis SE. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod* 2007; 22: 1871–7.
- 6) Kilarkaje N, Al- Hussaini H, Al- Bader MM. Diabetes- induced DNA damage and apoptosis are associated with poly (ADP ribose) polymerase 1 inhibition in the rat testis. *Eur J Pharmacol* 2014; 737: 29–40.
- 7) Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl* 2006; 8: 143–57.
- 8) Bhattacharya SM, Ghosh M, Nandi N. Diabetes mellitus and abnormalities in semen analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jan;40(1):167-71.
- 9) Joost HG, Thorens B. The extended GLUT- family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Mol Membr Biol* 2001; 18: 247–56.
- 10) Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 364–71.
- 11) Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 644–50.

- 12) Purcell SH, Moley KH. Glucose transporters in gametes and preimplantation embryos. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 483–9.
- 13) Alves MG, Martins AD, Vaz CV, Correia S, Moreira PI, Oliveira PF, Socorro S. Metformin and male reproduction: effects on Sertoli cell metabolism. *Br J Pharmacol*. 2014 Feb;171(4):1033-42.
- 14) Hibi H, Ohori T, Yamada Y. DPP-IV inhibitor may affect spermatogenesis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Aug;93(2):e74-5.
- 15) [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000187/WC500029905.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000187/WC500029905.pdf) access on 11.12.16.
- 16) Viertel B1, Güttner J. Effects of the oral antidiabetic repaglinide on the reproduction of rats. *Arzneimittelforschung*. 2000 May;50(5):425-40.
- 17) Jeibmann, A., Zahedi, S., Simoni, M., Nieschlag, E., Byrne, M.M., 2005. Glucagon-like peptide-1 reduces the pulsatile component of testosterone secretion in healthy males. *Eur. J. Clin. Invest.* 35, 565–572.
- 18) Fontoura P, Cardoso MC, Erthal-Martins MC, Werneck C, Sartorio C, Ramos CF. The effects of liraglutide on male fertility: a case report. *Reprod Biomed Online*. 2014 Nov;29(5):644-6.
- 19) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/208471Orig1s000PharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208471Orig1s000PharmR.pdf)  
Access on 11.12.16
- 20) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000528/WC500036662.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf). Access on 11.12.16
- 21) Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Nov 12.
- 22) Kumar N, Jain S, Gupta A, Tiwary AK. Spermicidal activity of sulfonyleureas and meglitinide analogues: role of intrasperm Ca<sup>2+</sup> elevation. *J Pharm Pharmacol*. 2008 Mar;60(3):323-30.
- 23) Meneses MJ, Bernardino RL, Sá R, Silva J, Barros A, Sousa M, Silva BM, Oliveira PF, Alves MG. Pioglitazone increases the glycolytic efficiency of human Sertoli cells with possible implications for spermatogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016 Oct;79:52-60