

## **FATTORI DI RISCHIO DELL'INFERTILITA' MASCHILE**

Sandro La Vignera<sup>1</sup>, Rocco Rago<sup>2</sup>, Mariagrazia Gallo<sup>2</sup>, Aldo E. Calogero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Scuola "Facoltà di Medicina", Università degli Studi di Catania.

<sup>2</sup>Dipartimento Materno Infantile, Unità di Fisiopatologia della Riproduzione e Andrologia, Ospedale Sandro Pertini, Roma.

### **Definizione ed epidemiologia dell'infertilità**

L'infertilità è intesa come l'incapacità degli esseri viventi di riprodursi. Storicamente, l'infertilità ha rappresentato da sempre un problema sentito in tutte le società. I primi scritti che parlano di questo argomento risalgono ad alcuni papiri egiziani del 2200 a.C. e, inoltre, sono numerosi i riferimenti biblici sull'importanza della procreazione ("... siate fecondi e moltiplicatevi; riempite la Terra ..." – Genesi 1:28). A Ippocrate (460-370 a.C.) si deve il primo trattato "sul seme", mentre sarà la medicina romana a riconoscere come cause del declino della fertilità, già allora evidenziato, l'avvelenamento da piombo, la promiscuità dei rapporti sessuali e il ricorso a bagni caldi.

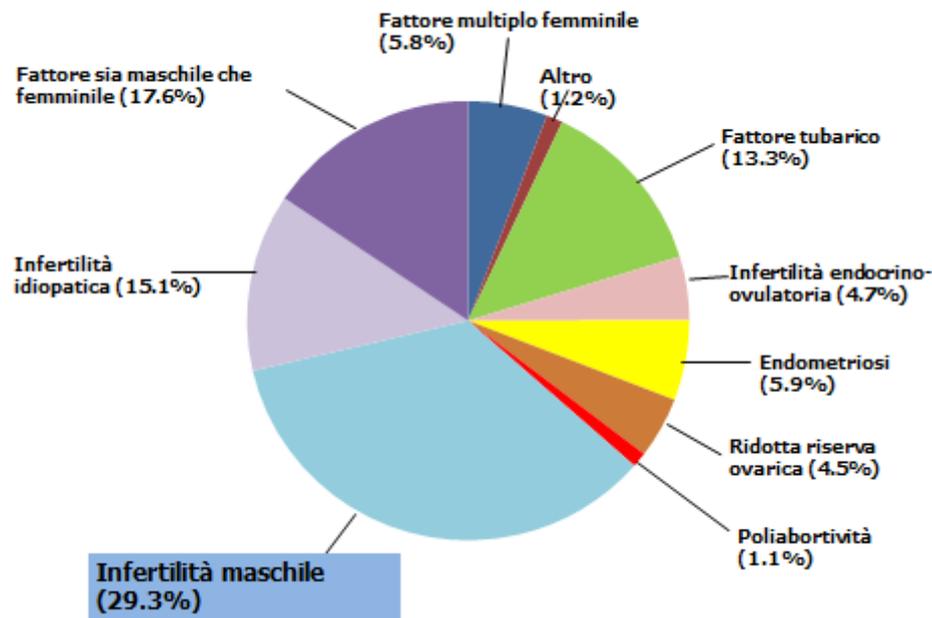
Il forte rallentamento del tasso di natalità nelle società occidentali, a partire dagli anni sessanta, potrebbe essere collegato ad una perdita generale di fecondità, ma anche al desiderio delle coppie di avere un minor numero di figli e di rimandare la maternità/paternità, proprio quando la capacità riproduttiva si riduce per cause biologiche.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'American Fertility Society, una coppia è da considerarsi infertile quando non è in grado di concepire dopo 1-2 anni di rapporti sessuali regolari e non protetti. Viceversa, è da considerarsi sterile quella coppia nella quale uno o entrambi i coniugi siano affetti da una condizione fisica permanente che non renda possibile ottenere gravidanza. Si definisce infertilità secondaria, la condizione della coppia che non riesce a raggiungere una seconda gravidanza.

Secondo l'OMS, circa il 15% delle coppie in età fertile nei Paesi occidentali è affetto da infertilità. Le limitazioni alle considerazioni di carattere epidemiologico a questa condizione sono legate al fatto che non si tratta di analizzare le caratteristiche e la diffusione di un agente eziologico ben preciso. L'infertilità e la sterilità sono infatti causati da agenti eziologici diversi, talvolta sintomatici, ma molto spesso asintomatici da un punto di vista clinico. Una ridotta o totale incapacità riproduttiva è inoltre espressione dell'interazione di due differenti condizioni fisiche, quella maschile e quella femminile. Una stima dell'infertilità e della sterilità di una popolazione deve quindi necessariamente utilizzare dei metodi approssimativi di tipo diretto o indiretto.

Pur con queste premesse, studi epidemiologici sulla popolazione generale riportano una percentuale di concepimento dell'80-85% entro 12 mesi di rapporti liberi. Le restanti coppie che non hanno gravidanza entro 2 anni possono avere destini diversi: la metà delle coppie senza anomalie andrologiche e ginecologiche otterrà una gravidanza entro i successivi 6 anni, mentre in presenza di oligo (riduzione del numero degli spermatozoi eiaculati)-, asteno (riduzione della motilità nemaspermica)-, e/o terato (riduzione della percentuale di forme normali)-zoospermia (OAT) moderata-grave solo il 22-35% delle coppie otterrà una gravidanza spontanea entro 12 anni.

I dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità indicano che in circa il 35% delle coppie infertili si riconosce un fattore maschile, nel 35% dei casi un fattore femminile, nel 15% dei casi entrambi i fattori; infine, nel rimanente 15% delle coppie l'eziologia rimane sconosciuta (Fig. 1).



**Figura 1.** Frequenza delle cause di infertilità nelle coppie che si sottopongono a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) (Registro Nazionale PMA, Istituto Superiore di Sanità)

E' noto che la fertilità di una coppia correla in maniera diretta con la frequenza dei rapporti sessuali e inversamente con l'età della donna, mentre non è stata dimostrata una chiara relazione con l'età dell'uomo (Strickler, 1997). Tra i fattori di rischio che influenzano la fertilità sono sicuramente annoverati:

- il fumo di sigaretta (Howe et al., 1985)
- le variazioni del peso corporeo (Rebar, 1983; Sermondade et al., 2013)
- i fattori psico-emozionali (Paulson et al., 1988)
- patologie sistemiche varie,
- farmaci,
- agenti chimici e fisici,
- malattie sessualmente trasmesse.

### **Classificazione ed eziopatogenesi dell'infertilità maschile**

La fertilità dell'uomo è garantita dalla normale produzione di liquido seminale, dalla presenza di un numero adeguato di spermatozoi maturi e funzionali e da una normale eiaculazione grazie alla quale gli spermatozoi possono raggiungere le vie genitali femminili.

Uno studio recente ha suggerito l'introduzione di nuovi valori di riferimento per definire lo stato di fertilità maschile valutando i campioni di liquido seminale di 4500 uomini in 14 paesi di vari continenti (Cooper et al., 2010). Il valore dei vari parametri del liquido seminale, corrispondente al quinto percentile, è stato adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nell'ultimo manuale per l'esecuzione dello spermogramma pubblicato nel 2010 (Tab. 1).

**Tabella 1.** Valori di riferimento dei principali parametri del liquido seminale: confronto tra i valori forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1999 e nel 2010.

Parametri del liquido seminale	OMS 1999	OMS 2010
Volume (ml)	≥2	≥1,5
Concentrazione (milioni/ml)	20	15
Numero totale di spermatozoi (milioni/eiaculato)	40	39
Motilità totale (%)	Non presa in considerazione	≥40%
Motilità progressiva (%)	Motilità tipo a ≥25% Motilità tipo a+b ≥50%	≥32%
Morfologia: forme normali (%)	≥15%	≥4%

I valori di riferimento non indicano la fertilità di un soggetto, ma la possibilità o probabilità di determinare un concepimento. Non vanno quindi considerati come parametro assoluto della fertilità maschile, ma devono essere rapportati alla situazione clinica generale del maschio e soprattutto della coppia nel suo complesso.

L'infertilità si instaura tutte le volte in cui si verifica un'alterazione della normale produzione, maturazione, vitalità e liberazione degli spermatozoi. Il maschio infertile, infatti, non riesce a produrre e/o a liberare nell'eiaculato un'adeguata quantità di spermatozoi perfettamente maturi e funzionali (Sharif, 2000).

Le cause di infertilità maschile sono molteplici e possono essere classificate in forme pre-testicolari, testicolari e post-testicolari.

### Cause pre-testicolari

Le cause pre-testicolari di infertilità maschile comprendono patologie congenite o acquisite che determinano una produzione deficitaria di gonadotropine (LH, FSH) con conseguente mancata stimolazione della spermatogenesi. Le patologie responsabili di alterata funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo hanno un'incidenza di circa l'8-10% (Vicari et al., 2006). Le principali cause pre-testicolari sono riassunte nella Tab. 2.

**Tabella 2.** Principali cause di infertilità maschile a patogenesi pre-testicolare.

Patologie ipotalamiche congenite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Kallmann</li> <li>• Sindrome di Prader-Willy</li> <li>• Sindrome di Laurence-Moon-Biedl</li> <li>• Altre sindromi</li> </ul>
Patologie ipotalamiche acquisite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori</li> <li>• Radiazioni</li> <li>• Traumi</li> <li>• Sarcoidosi</li> <li>• Emocromatosi</li> <li>• Altro</li> </ul>
Patologie ipofisarie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomi</li> <li>• Craniofaringiomi</li> <li>• Sarcoidosi</li> <li>• Emocromatosi</li> <li>• Traumi</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarti</li> <li>• Altro</li> </ul>
Altre malattie endocrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperprolattinemie</li> <li>• Sindrome di Cushing</li> <li>• Iperplasia surrenalica congenita</li> <li>• Tumori estrogeni o androgeni secernenti</li> <li>• Ipotiroidismo e ipertiroidismo</li> <li>• Altro</li> </ul>
Malattie sistemiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epatopatie</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Malnutrizione</li> <li>• Obesità</li> <li>• Emocromatosi</li> <li>• Sindrome di Wilson</li> <li>• Altro</li> </ul>

### Obesità

Anche l'obesità può contribuire all'ipogonadotropinemia e alla infertilità maschile (Sermondade et al., 2012; Reis & Dias, 2012; Hofstra et al., 2008). Sebbene evidenze indicano che l'obesità potrebbe inibire direttamente o attraverso l'insulino-resistenza la normale funzione testicolare, la maggior parte dei dati suggerisce che il principale meccanismo causale dell'ipogonadismo nell'obesità sia la soppressione di LH e FSH.

L'ipogonadismo obesità-indotto potrebbe essere causato da un'aumentata aromatizzazione del T in 17 $\beta$ -estradiolo (E<sub>2</sub>) nel tessuto adiposo periferico, in quanto l'E<sub>2</sub> è un potente inibitore della secrezione di LH. Anche la resistenza alla leptina potrebbe contribuire all'ipogonadismo obesità-indotto. C'è una forte evidenza da studi animali e qualche conferma da un piccolo numero di studi condotti su uomini leptina-deficienti che la leptina sia essenziale per la riproduzione maschile normale (Teerds et al., 2011). In particolare, la leptina sembrerebbe agire attraverso la via della kisspeptina, capace di stimolare il rilascio ipotalamico di GnRH, che a sua volta stimola la secrezione di gonadotropine ipofisarie. Poiché l'obesità è comunemente associata con la resistenza alla leptina, è probabile che il deficit funzionale di leptina contribuisca all'ipogonadismo obesità-indotto.

### Cause testicolari

Le cause testicolari sono di gran lunga le cause più frequenti di infertilità maschile (50-70%) (Vicari et al., 2006). Comprendono un gruppo eterogeneo di patologie a carico del testicolo che alterano la normale produzione degli spermatozoi. Le principali cause testicolari sono riassunte nella Tab. 3.

**Tabella 3.** Principali cause di infertilità maschile a patogenesi testicolare.

Varicocele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha una prevalenza compresa tra l'8 e il 16% nella popolazione generale maschile e una frequenza del 30-40% tra i maschi infertili. Rappresenta una delle cause più frequenti di infertilità maschile.</li> </ul>
Patologie genetiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Klinefelter</li> <li>• Microdelezioni del braccio lungo del cromosoma Y</li> <li>• Sindrome di Down</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distrofia miotonica (sindrome di Steinert)</li> </ul>
Criptorchidismo	
Anorchia congenita bilaterale	
Torsioni del funicolo spermatico	
Orchiti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virali</li> <li>• Batteriche</li> <li>• Autoimmunitaria</li> </ul>
Traumi	
Uso o esposizione a sostanze gonadotossiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumo di sigaretta</li> <li>• Pesticidi</li> <li>• Farmaci</li> <li>• Solventi</li> <li>• Metalli pesanti</li> <li>• Radiazioni ionizzanti</li> <li>• Altro</li> </ul>
Tumori	

### *Varicocele*

Il varicocele è una patologia del testicolo caratterizzata da una dilatazione e da un'incontinenza delle vene testicolari (o spermatiche). Quando queste vene sono dilatate si verifica un reflusso di sangue dall'alto verso il testicolo, che provoca un aumento della temperatura e una condizione ambientale sfavorevole per una normale produzione di spermatozoi (spermatogenesi).

Interessa circa il 10-20% della popolazione generale maschile. Può insorgere già in età preadolescenziale (riscontro nel 2-2,5% dei ragazzi tra i 7 e i 10 anni), ma l'epoca in cui normalmente si manifesta è quella della maturazione sessuale, tra gli 11 e i 16 anni. È interessato soprattutto il testicolo sinistro (95%) e raramente il testicolo destro (5%) per motivi anatomici. Nel 70% dei portatori di varicocele si riscontrano alterazioni più o meno evidenti del liquido seminale. Il varicocele può infatti causare alterazioni della spermatogenesi, quali riduzione del numero degli spermatozoi, alterazioni della motilità e della morfologia, per ipertermia intrascrotale (aumento della temperatura di 1-1,5°C), per reflusso di cataboliti dalla vena surrenalica e/o secondari a fenomeni ischemici.

Una diagnosi precoce è fondamentale per seguire l'evolversi della patologia a carico della funzione riproduttiva. Generalmente la diagnosi di varicocele viene posta in primo luogo con la visita. Una ispezione accurata dello scroto e esame palpatorio adeguato permettono al medico di determinare la presenza di varicosità a livello testicolare e di stadare clinicamente il varicocele (Tab. 4).

**Tabella 4.** Stadiazione clinica del varicocele.

<b>Grado</b>	<b>Caratteristiche</b>
Primo	Varici non evidenziabili alla ispezione scrotale, non palpabili in condizione di base, ma evocabili palpatoriamente durante manovra di Valsalva
Secondo	Varici palpabili in condizioni di base in corrispondenza della regione scrotale
Terzo	Varici visibili all'ispezione dello scroto dove assumono sembianze di rilievi serpiginosi superficiali

Dal momento che il varicocele può portare a una compromissione della qualità del liquido seminale, sono indispensabili uno spermioγραμμα e un esame ecografico della regione scrotale combinato ad ecocolor Doppler del plesso pampiniforme che consentirà di ottenere informazioni riguardo i seguenti parametri:

- aumento di calibro delle ectasie venose >3 mm in clinostatismo,
- ulteriore aumento di calibro delle stesse passando dalla condizione di clinostatismo a quella di ortostatismo,
- presenza di segnale colore in basale e/o in corrispondenza degli atti respiratori,
- durata del reflusso venoso espresso in secondi (tra 0,5 e 1 secondo = primo grado; tra 1 e 1,5 secondi = secondo grado; >1,5 secondi = terzo grado).

### *Microdelezioni del cromosoma Y*

Le microdelezioni del cromosoma Y rappresentano una delle cause genetiche-molecolari più frequente dell'infertilità maschile (Krausz et al. 2003). Grazie all'identificazione di sequenze specifiche del cromosoma Y, che ha permesso lo studio su larga scala del suo braccio lungo, sono state distinte tre regioni critiche per la spermatogenesi, chiamate azoospermia factor (AZFa, AZFb e AZFc) (Tiepoli e Zuffardi 1976; Vogt et al. 1996). Tali regioni contengono geni ed unità trascrizionali, la maggioranza dei quali presenta un'espressione testicolare specifica. Ciascun tipo di microdelezione insorge con frequenza diversa nella popolazione ed è associata a quadri clinici distinti di anomalie della spermatogenesi. La microdelezione più frequente è quella della regione AZFc (60%); seguono poi le delezioni della regione AZFb, AZFb+c e AZFa+b+c (35%).

Le delezioni della regione AZFa sono più rare (5%) e sono associate ad azoospermia con un quadro istologico di sindrome a sole cellule di Sertoli (SCOS) di tipo I, ovvero dall'assenza completa di cellule germinali nei tubuli seminiferi. La delezione della regione AZFb determina azoospermia con un quadro istologico di arresto della spermatogenesi. La delezione della regione AZFc (delezione "b2/b4") è quella più frequente ed è associata a quadri istologici variabili dalla SCOS di tipo I e di tipo II (presenza di alcuni tubuli con normale spermatogenesi) e alla ipospermatogenesi.

### **Cause post-testicolari**

Le cause post-testicolari sono responsabili di circa il 20-40% delle infertilità maschili (Vicari et al., 2006). Rientrano in questa categoria tutte quelle condizioni nelle quali si verifica un ostacolo al transito dello sperma lungo le vie escrettrici seminali fino all'orifizio uretrale esterno e/o un'alterazione funzionale delle principali ghiandole sessuali accessorie. Le principali cause post-testicolari sono riassunte nella Tab. 5.

**Tabella 5.** Principali cause di infertilità maschile a patogenesi post-testicolare.

Sindrome di Kartagener	
Agenesia congenita dei dotti deferenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per mutazione del gene CFTR</li> </ul>
Sindrome di Young	
Vasectomia e traumi iatrogeni delle vie escrettrici	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventi urologici</li> <li>• Ernioplastica</li> </ul>
Infezioni a carico delle ghiandole sessuali accessorie maschili (MAGI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Responsabili del 1,5-16% delle infertilità maschili (Diemer et al., 2003). Queste possono determinare sia anomalie secretive, in quanto responsabili di importanti modificazioni a carico del plasma seminale, sia anomalie ostruttive, in quanto possono determinare sub-ostruzione monolaterale o bilaterale delle vie</li> </ul>

	escrettrici (La Vignera et al., 2006)
Anomalie dell'ejaculazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejaculazione retrograda</li> <li>• Anejaculazione</li> <li>• Disfunzioni legate a neuropatia diabetica</li> <li>• Malattie del SNC</li> <li>• Lesioni midollari</li> </ul>
Disfunzione erettile	
Alterazioni congenite dell'uretra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipospadi</li> <li>• Epispadi</li> </ul>

### *Agenesia bilaterale congenita dei dotti deferenti*

Tra le cause post-testicolari di infertilità maschile, ricordiamo le mutazioni a carico del gene CFTR che, nei casi di mutazioni con perdita di funzione più grave, causano la comparsa della fibrosi cistica. Alcune mutazioni nel gene della fibrosi cistica provocano l'assenza congenita bilaterale del vaso deferente (CBAVD), l'assenza congenita unilaterale del vaso deferente (CUAVD) senza manifestazioni a livello dei polmoni o del pancreas, o l'ostruzione del vaso deferente.

L'agenesia bilaterale congenita dei vasi deferenti, trasmessa come carattere autosomico recessivo, costituisce circa il 15% delle cause di infertilità maschile che nel 80% dei casi è riconducibile a mutazioni del gene CFTR. È responsabile del 6-8% dei casi di azoospermia ostruttiva. Il vaso deferente trasporta lo sperma dall'epididimo alle vescicole seminali, perciò una sua anomalia provoca oligozoospermia o azoospermia, a loro volta risultanti in infertilità negli uomini portatori della mutazione associata.

### **Importanza del ridotto volume testicolare**

Il volume testicolare di un soggetto adulto in epoca fertile è compreso tra 15 e 25 ml (Prader, 1966), la normale volumetria testicolare riflette due importanti aspetti funzionali. Da una parte il normale completamento dello sviluppo puberale che si articola didatticamente in cinque stadi e che nella sua fase conclusiva prevede appunto il raggiungimento di un volume target che rientri nel range sopra indicato (Tinggaard et al., 2012; Marshall and Tanner, 1970). Esiste inoltre una certa relazione tra funzione endocrino-spermatogenetica e volume testicolare nel soggetto adulto normale (Condorelli et al., 2013). Classicamente il rialzo delle concentrazioni sieriche di gonadotropine riflette un danno testicolare, relativo alla componente leydigiana (rialzo concentrazioni sieriche LH) e/o della componente tubulare (rialzo concentrazioni sieriche FSH). Opportuno inoltre segnalare che l'interpretazione dell'andamento delle concentrazioni sieriche di altri due ormoni testicolari : Inibina B e Ormone Anti Mulleriano (AMH) in fase prepuberale puo' rappresentare un importante ausilio per la identificazione dei quadri di danno tubulare pre/perì puberale. Fisiologicamente infatti le concentrazioni sieriche di AMH si riducono significativamente procedendo oltre il terzo stadio di sviluppo puberale, abbassandosi ulteriormente nell'ultima fase. La presenza durante la maturazione puberale di un quadro endocrino caratterizzato da : riduzione delle concentrazioni sieriche di Inibina B e/o concentrazioni sieriche elevate o inappropriatamente normali di AMH per età, identificano prematuramente la presenza di una disfunzione del compartimento tubulare ((Tinggaard et al., 2012; Valeri et al., 2013).. E' stato riportato recentemente che nella popolazione maschile italiana in epoca fertile circa il 23% dei soggetti esaminati presenti un volume testicolare < 12 ml (Foresta et al., 2013). Bisogna infine ricordare che la corretta stima del volume testicolare viene effettuata mediante esame ecografico, poiché la determinazione dello stesso mediante orchidometro di Prader (valutazione in corso di esame obiettivo) tende a sovrastimare di circa 2 ml (Sakamoto et al., 2007).

## **Infertilità idiopatica**

Allo stato attuale, la causa dell'infertilità maschile non è identificabile in circa il 20% dei casi e quindi queste forme vengono definite idiopatiche (Menchini-Fabris e Turchi, 1996). All'infertilità idiopatica possono certamente contribuire alcuni stili di vita che costituiscono un rischio per la salute riproduttiva del maschio.

## **Fertilità maschile e stile di vita**

La fertilità maschile nella popolazione occidentale sembra stia diminuendo negli ultimi anni. L'idea di un peggioramento della qualità del liquido seminale è già presente da alcuni decenni. Però solo nel 1992, uno studio condotto da un gruppo di ricercatori danesi ha dimostrato che la concentrazione di spermatozoi si è ridotta negli ultimi 50 anni del 50%, passando da una concentrazione media di 113 milioni/ml nel 1940 a 66 milioni/ml nel 1960 (Carlsen et al., 1992).

Molti epidemiologi si sono interrogati sulle possibili cause di questo fenomeno e sulla sua reale entità. Alle cause più note di infertilità, come le disfunzioni ormonali, il varicocele e il criptorchidismo, oggi si aggiunge l'influenza dell'alimentazione e dell'inquinamento. E' proprio nei paesi industrializzati e più sviluppati che è stata riscontrata una riduzione più significativa dei parametri del liquido seminale, compresa la motilità degli spermatozoi. L'aumentata esposizione ad una serie di sostanze nocive quali polveri sottili, piombo ed ossido di carbonio, presenti nell'aria e in molti cibi può portare ad una aumentata concentrazione delle stesse a livello testicolare, con conseguente riduzione della concentrazione e della qualità degli spermatozoi, del rischio di cancro alla ghiandola mammaria maschile, di criptorchidismo e di ipospadia (Balabanic et al., 2011).

L'alimentazione influenza la fertilità attraverso vari meccanismi. Per esempio, l'assorbimento di alcune sostanze che si accumulano durante il metabolismo può influenzare il sistema ormonale, interferire con la maturazione degli spermatozoi ed infine favorire l'infertilità maschile. Molta attenzione va rivolta anche all'aumento del peso corporeo, soprattutto nei giovani e nei bambini. L'obesità determina un anormale livello di ormoni riproduttivi, un aumento del rilascio di ormoni dal tessuto adiposo ed altri problemi fisici tra cui anche un aumento della temperatura scrotale (Cabler et al., 2010), tutti elementi in grado di danneggiare la produzione degli spermatozoi sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo (La Vignera et al., 2011).

La maggiore frequenza di malattie a trasmissione sessuale è uno dei fattori che hanno determinato un aumento della prevalenza di infertilità nel corso degli anni. Questo fenomeno è dovuto all'aumentata frequenza di rapporti sessuali con partner diversi e senza opportuna precauzione. Molti sono i microrganismi che possono causare infezioni delle vie genitourinarie che spesso decorrono in maniera paucisintomatica o del tutto asintomatica e per tale motivo non vengono adeguatamente riconosciute. Ne risulta quindi una cronicizzazione dell'aspetto infettivo-infiammatorio con coinvolgimento progressivo delle varie ghiandole sessuali accessorie maschili.

Da tempo si discute se esista un nesso tra l'uso del telefono cellulare e la scarsa qualità del liquido seminale. Alcune ricerche hanno mostrato un'influenza negativa delle onde elettromagnetiche sugli spermatozoi, in quanto determinano una diminuzione della motilità e della vitalità nemaspermica all'aumentare della durata dell'esposizione. E' emerso in particolare che gli spermatozoi esposti a queste onde aumentano la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Si stabilisce così una iperproduzione di ROS con conseguente aumento dello stress ossidativo, vera causa del danno (Agarwal et al., 2009; La Vignera et al., 2012).

Il consumo eccessivo di alcool tende a ridurre la sintesi di testosterone e ad accelerare il suo metabolismo; ciò può determinare disfunzione erettile, riduzione del grado di androgenizzazione e infertilità, alla cui insorgenza contribuisce il danno sulle cellule di Sertoli causato dall'assunzione di alcool (La Vignera et al., 2013; Condorelli et al., 2015).

La tabella 6 riporta complessivamente i principali fattori di rischio per infertilità maschile che rappresentano i principali elementi anamnestici da indagare nella stratificazione del rischio individuale.

**Tabella 6.** Fattori di rischio per infertilità maschile. In rosso : grado severo, in giallo : grado moderato, in verde : grado limitato, in grigio : condizioni da contestualizzare.

Riduzione volume testicolare < 12 ml (mono e bilaterale)
Criptorchidismo (in particolare se trattato > 2 anni di età)
Chemio radio terapia
Tumore testicolare
Torsione funicolo spermatico
Doping
Infezioni tratto genitale
Varicocele
Trauma testicolare
Sostanze d'abuso : fumo, droghe, alcool
Malattie sessualmente trasmesse
Obesità (anche sovrappeso)
Età > 40 anni
Malattie endocrine (iperprolattinemia, testosterone totale < 346 ng/dl)
Alterazioni del metabolismo glico-lipidico
Pregresso trauma cranico
Attività fisica di tipo agonistico
Lavoro con turni notturni o numero di ore eccessive
Uso di telefonia mobile
Storia attiva di LUTS (sintomi basso tratto urinario in età medio-avanzata)
Esposizione a fattori ambientali e occupazionali

## Bibliografia essenziale

- Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril*. 2009;92:1318-25.
- Balabanič D, Rupnik M, Klemenčič AK. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health. *Reprod Fertil Dev*. 2011;23:403-16.
- Cabler S, Agarwal A, Flint M, du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian J Androl*. 2010;12:480-9.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305:609-13.
- Condorelli R, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between Testicular Volume and Conventional or Nonconventional Sperm Parameters. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:145792.
- Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia*. 2015;47:368-79.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16:231-45.
- Foresta C, Garolla A, Frigo AC, Carraro U, Isidori AM, Lenzi A, Ferlin A. Anthropometric, penile and testis measures in post-pubertal Italian males. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:287-92.
- Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med*. 2008;66:103–9.
- Howe G, Westoff C, Vessey M, Yeate D. Effects of age, cigarette smoking and other factors on fertility: findings in a large prospective study.” *Br Med J*. 1985;290:1697-700.
- Krausz C., Forti G., McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl*. 2003;26:70-75.
- La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Negative impact of increased body weight on sperm conventional and non-conventional flow cytometric sperm parameters. *J Androl*. 2012;33:53-8.
- La Vignera S, Condorelli RA, Balercia G, Vicari E, Calogero AE. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl*. 2013;15:221-5.
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction: a review of the literature. *J Androl*. 2012;33:350-6.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
- Menchini-Fabris F, Rossi P, Palego P, Simi S, Turchi P. Declining sperm counts in Italy during the past 20 years. *Andrologia*. 1996;28:304.
- Paulason JD, Haarmann BS, Salerno RL, Asmar P. An investigation of the relationship between emotional maladjustment and infertility. *Fertil Steril*. 1988;49:258-62.
- Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle*. 1966;7:240-3.
- Rebar RW. Exercise and reproduction. *Semin Reprod Endocrin*. 1983;3:1-88.

- Reis LO, Dias FG. Male fertility, obesity, and bariatric surgery. *Reprod Sci.* 2012;19:778–85.
- Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H. Testicular volume measurements using Prader orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. *Urology.* 2007;69:158-62.
- Schinfeld JS. Effects of athletics on male reproduction and sexuality. *Med Aspects Hum Sex.* 1989;23:67-74.
- Schoysman R. Valutazione del fattore maschile: che cosa è determinante? *Giornale SIFES.* 1994;1:9-16.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Lévy R, Czernichow S. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Intern Med.* 2012;172:440–2.
- Sermondade N1, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, Van Wely M, Cao J, Martini AC, Eskandar M, Chavarro JE, Koloszar S, Twigt JM, Ramlau-Hansen CH, Borges E Jr, Lotti F, Steegers-Theunissen RP, Zorn B, Polotsky AJ, La Vignera S, Eskenazi B, Tremellen K, Magnusdottir EV, Fejes I, Hercberg S, Lévy R, Czernichow S. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(3):221-31.
- Sharif K. Reclassification of azoospermia: the time has come? *Hum Reprod.* 2000;15:237-8.
- Stickler RC. Fattori che influenzano la fertilità. In *Infertilità – Valutazione e trattamento*, Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR eds. Edizione Italiana Verducci, Roma 1997; 8 – 19.
- Teerds KJ, de Rooij DG, Keijzer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update.* 2011;17:667–83.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the non fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet.* 1976;34:119-24.
- Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, Wohlfahrt-Veje C, Juul A. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:197-203.
- Valeri C, Schteingart HF, Rey RA. The prepubertal testis: biomarkers and functions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:224-33.
- Vicari E, La Vignera S, Garrone F, Aiello B, Calogero AE. Terapia ormonale e non ormonale nell'infertilità maschile: indicazioni e nuove prospettive. *Contracezione Fertilità Sessualità.* 2006;33:236-42.
- Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996;5:933-43.
- WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen, fifth edition, 2010.
- Dain L<sup>1</sup>, Auslander R, Dirnfeld M. The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):1-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.029. Epub 2010 Oct 8.
- Dondero F, Mazzilli F, Giovenco P, Lenzi A, Cesararo M. Fertility in elderly men. *J. Endocrinol. Invest.* 1985; 8 (suppl.2): 87.
-

- Meijerink AM<sup>1</sup>, Ramos L<sup>2</sup>, Fleischer K<sup>2</sup>, Veltman JA<sup>3</sup>, Hendriks JC<sup>4</sup>, Braat DD<sup>2</sup>. Influence of paternal age on ongoing pregnancy rate at eight weeks' gestation in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jan;32(1):96-103. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.09.017. Epub 2015 Oct 22.