

AGING MASCHILE: QUALE RUOLO NELLA SPERMATOGENEESI E NELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Rocco Rago², Mariagrazia Gallo², Sandro La Vignera¹, Emanuele Licata², Rosita Condorelli¹,
Aldo E. Calogero¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Scuola “Facoltà di Medicina”, Università degli
Studi di Catania.

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

Aging e spermatogenesi

Negli ultimi anni, fattori demografici e socio-economici hanno modificato il comportamento riproduttivo della coppia determinando una ricerca più tardiva della prima gravidanza che non viene più considerata come obiettivo prioritario bensì secondario al raggiungimento di altri traguardi socio-economici, portando a inevitabili conseguenze negative sulla fertilità e sulla natalità nei paesi occidentali. Il progresso biomedico, in associazione ad un miglioramento della qualità della vita, ha prolungato il tempo medio di vita, con il conseguente aumento della popolazione anziana e delle relative problematiche fisiopatologiche connesse alla terza età e alle varie fasi dell'invecchiamento. In questo quadro di globale invecchiamento della popolazione ci troviamo a fronteggiare la richiesta di prole da parte di una popolazione maschile sempre più anziana. Nell'uomo si osserva un graduale declino della capacità fecondante a partire da un'età tra i 55 e i 65 anni, sebbene non si possa parlare di una situazione del tutto analoga a quella della donna, nella quale la menopausa rappresenta una linea di demarcazione temporale tra il periodo della fertilità e quello di una maturità sessuale priva di finalità riproduttive. La gametogenesi maschile a differenza di quella femminile è un fenomeno continuo fino alla tarda età e consente, in teoria, di ottenere una gravidanza anche in età molto avanzata anche se, a partire dalla 6° decade di vita, si possano verificare importanti modificazioni delle caratteristiche seminali, dell'assetto ormonale e della struttura isto-citologica testicolare. La funzione gonadica nel maschio è inserita in un complesso meccanismo di controllo neuro-endocrino-metabolico. Iniziando dal livello neuro-psichico e scendendo fino alle gonadi, i principali neurotrasmettitori chiamati in causa nei meccanismi di collegamento interneuronale sono la noradrenalina (attivatore), la dopamina e serotonina (inibitori). Inoltre a livello delle cellule ipotalamiche viene secreto il decapeptide GnRH che regola sia la sintesi che il rilascio pulsatile delle gonadotropine ipofisarie LH e FSH. A queste glicoproteine compete il controllo trofico e funzionale delle gonadi, sia per quanto riguarda la parte germinativa (spermatozoi) sia per quella endocrina (testosterone e in parte anche nel maschio, estrogeni). La componente endocrina testicolare è influenzata anche dal metabolismo periferico. Il trasporto del testosterone è affidato ad una proteina di sintesi epatica, la sex hormone binding globulin (SHBG). L'interazione con il recettore nucleare e la sequenza degli eventi post-recettoriali sono simili a quelli di altri steroidi. A livello periferico, infine, l'effetto biologico di tale ormone è condizionato anche dall'attività enzimatica, che porta da un lato alla trasformazione del testosterone in deidrotestosterone (DHT) e dall'altro alla sua aromatizzazione ad estrogeno [\(Snyder,2010\)](#). L'invecchiamento coinvolge ciascuno degli eventi sopra riportati, per cui l'involutione, a cui la gonade maschile va incontro col passare degli anni, è certamente un fenomeno multifattoriale. Nei

soggetti anziani viene alterato il sofisticato equilibrio neuroendocrino che regola l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Per quanto riguarda l'unità ipotalamoipofisaria, a partire dalla sesta decade di vita, si assiste ad un progressivo aumento dei livelli plasmatici di FSH e LH. Vi è, peraltro, un certo numero di pazienti anziani che non mostra tale aumento, soprattutto per quanto riguarda LH, ciò potrebbe suggerire una sensibilità variabile dell'unità ipotalamo-ipofisaria ai diminuiti livelli circolanti di testosterone biodisponibile dell'anziano (Gooren, 2010). Inoltre, l'ipofisi evidenzia una diminuita capacità secretiva gonadotropinica in risposta allo stimolo con GnRH con picco nettamente ritardato a cui si aggiungono alterazione di frequenza, ampiezza e durata dei "pulse" secretivi in condizioni basali (Castro-Magana et al. 1993, Davidson,1990). A livello gonadico, numerosi studi hanno dimostrato una diminuzione dei livelli di testosterone plasmatico circolante già a partire dalla fine del 50° anno di vita. In particolare in gruppi di soggetti anziani (età media 70 anni) sottoposti a prelievi seriali per 24 ore, si è appunto evidenziata una riduzione dei livelli di testosterone non legato alla SHBG ed una perdita del ritmo circadiano, mentre la quantità totale di ormone può essere normale (Vermeulen e Kaufman,1995). Inoltre è stata dimostrata una riduzione della perfusione testicolare all'aumentare dell'età (Suoranta,1971) con lesioni arteriosclerotiche delle arteriose testicolari simili a quelle osservate nei grossi vasi (Sasano e Ichijo,1969). Schematizzando i dati sopra riportati, sotto il profilo funzionale, le prove più evidenti del danno gonadico sono la riduzione della secrezione di testosterone, la riduzione dei livelli ematici basali del DHT, la diminuita risposta allo stimolo con HCG mentre, contemporaneamente, i livelli di LH e soprattutto di FSH appaiono in progressivo incremento età ed individuo-correlato e, inoltre, un significativo aumento, anch'esso età-correlato, della proteina di trasporto SHBG, con inevitabile interferenza negativa sulla quota di testosterone libero. Infine va aggiunto che il trasferimento del testosterone, con la mediazione della Androgen Binding Protein (ABP), dalla cellula di Leydig al vicino settore germinativo, risulta diminuito sia per la ridotta secrezione testosteronica sia per una diminuita sintesi della proteina di trasporto ABP, a livello della cellula del Sertoli. I primi lavori relativi all'effetto dell'invecchiamento sulla fertilità maschile risalgono agli anni 80 ed hanno dimostrato nel plasma dei soggetti anziani una diminuzione dei livelli di testosterone sia totale che libero ed un aumento dei livelli di SHBG e di FSH ed LH, rispetto al plasma di soggetti più giovani. Alterazioni della spermatogenesi si associano spesso ad alterazioni della funzione delle cellule di Leydig come dimostrato da Andersson et al. (2004) che hanno riscontrato nel 15% di uomini con diminuita spermatogenesi anche bassi valori di testosteronemia o più alti livelli di LH. Altri Autori hanno evidenziato un ridotto numero di cellule germinali in corso di differenziazione ed una riduzione numerica delle cellule di Leydig e delle cellule del Sertoli in campioni bioptici testicolari di uomini di età superiore ai 70 anni. Tale dato è stato confermato dall'analisi dei parametri seminali dei soggetti in grado di effettuare lo spermogramma, da cui risultava una concentrazione nemaspermica fortemente variabile, una riduzione della motilità e del volume dell'eiaculato rispetto a quanto evidenziato in soggetti più giovani. Sempre negli anni '80 è stata valutata la linea spermatogenetica per grammo di tessuto, su testicoli asportati post-mortem di soggetti anziani deceduti improvvisamente senza patologie endocrine. Dai dati è emersa una progressiva riduzione numerica di tutte le cellule germinative, in parallelo con la riduzione numerica delle cellule di Leydig e con l'aumento del FSH plasmatico. Tale dato è stato ulteriormente confermato da studi successivi che hanno evidenziato una marcata degenerazione cellulare a livello della seconda divisione meiotica, in relazione alla diminuzione della produzione gametica, in soggetti di età avanzata. Le principali modificazioni che si verificano a livello testicolare, in funzione dell'età, sono rappresentate dall'ispessimento della tunica albuginea e dall'aumento della percentuale del peso delle tuniche rispetto al peso totale testicolare, con conseguente riduzione del peso parenchimale testicolare. A livello del compartimento spermatogenetico si riscontra una diminuzione del volume dei tubuli e dell'epitelio seminifero, del numero delle cellule del Sertoli e degli spermatici, associato all'ispessimento della membrana basale, con presenza di fibrosi peritubulare. Vi è inoltre una riduzione della massa testicolare totale per il ridotto volume dei tubuli seminiferi. La riduzione degli spermatici si traduce in una riduzione della produzione giornaliera di spermatozoi che, in media, si può calcolare di circa il 50% rispetto

ai soggetti giovani di controllo. D'altra parte il declino della spermatogenesi è un fenomeno graduale e progressivo e funzione dello stato di salute generale del soggetto, che presenta una notevole variabilità individuale, per cui alcuni soggetti anziani possono avere una produzione testicolare di spermatozoi uguale a quella di soggetti giovani. Peraltro è importante sottolineare come l' elevata concentrazione degli spermatozoi riscontrata, in alcuni studi, negli anziani può essere in parte dovuta al prolungato periodo di astinenza precedente alla raccolta del liquido seminale che risulta essere maggiore di 10 giorni nella maggior parte dei soggetti anziani. È difficile valutare se i parametri nemaspermici si modificano all' 'aumentare dell' età in quanto i dati in letteratura sono contraddittori e vi è un'alta variabilità intra-individuale nello spermogramma. In uno studio pubblicato dal gruppo di Levitas (2005) su 9489 liquidi seminali, la durata dell'astinenza si è dimostrata correlata positivamente al volume seminale. Peraltro, in uno studio successivo, sempre lo stesso gruppo (Levitas et al. 2007), ha mostrato una progressiva riduzione del volume nonostante l'aumento del periodo di astinenza sessuale. Per tale motivo gli autori concludono che la riduzione del volume può essere attribuita principalmente all'invecchiamento, come anche dimostrato da altri studi basati su analisi di regressione multipla, aggiustate per la durata dell'astinenza sessuale (AndoIz et al., 1999; Jung et al., 2002). Inoltre, l'aumento della durata del periodo di astinenza è responsabile del progressivo aumento con l'età della concentrazione nemaspermica.

Per quanto riguarda la capacità fecondante Dondero et al. nel 1985 hanno studiato in maniera estesa i parametri seminali di soggetti appartenenti a varie fasce di età. I risultati dello studio hanno evidenziato una progressiva riduzione della concentrazione nemaspermica dopo i 40 anni, più significativa dopo i 60 anni e un decremento graduale e costante della motilità degli spermatozoi anch'esso più drastico ed evidente dopo i 60 anni con un parallelo deterioramento della morfologia nemaspermica. In uno studio comparativo della qualità seminale in uomini anziani (con età ≥ 50 anni) e più giovani (età compresa fra 21 e 25 anni) Jung et al. nel 2002 hanno dimostrato che la motilità rettilinea, la percentuale di forme normali ed il volume seminale sono significativamente più bassi nel gruppo degli anziani rispetto ai soggetti più giovani. La concentrazione nemaspermica risulta non alterata dal progredire dell'età. Infine, un dato molto interessante riguarda il livello di testosterone sierico che risulta significativamente più basso nel gruppo dei soggetti più anziani, confermando che l'ipogonadismo di questi soggetti è il responsabile delle alterazioni seminali. Tali dati sono stati confermati da Eskenazi et al. nel 2003 in un lavoro che include un numero di soggetti anziani relativamente più alto rispetto alla maggior parte degli studi precedenti. Sono stati ipotizzati vari meccanismi per spiegare le alterazioni seminali con l'età. Per quanto riguarda la diminuzione del volume dell'eiaculato si ritiene che sia dovuta ad una progressiva atrofia delle vescicole seminali che contribuiscono a formare la maggior parte del volume seminale stesso. Questo dato insieme alla progressiva riduzione dei valori del fruttosio può essere interpretato come un' alterazione della funzione delle ghiandole accessorie da alterata secrezione di testosterone. La astenozoospermia, cioè la riduzione della motilità nemaspermica, potrebbe dipendere dalla progressiva atrofia della muscolatura liscia delle vescicole seminali con riduzione della componente proteica e acquosa e conseguente alterazione della motilità. Sempre a proposito della motilità sono state ipotizzate alterazioni strutturali dell'epididimo con modificazione del meccanismo di maturazione nemaspermica (Hamilton e Naftolin, 1981). Infatti l'integrità della struttura epididimaria è indispensabile perchè durante il transito nell'epididimo gli spermatozoi completano la loro maturazione acquisendo motilità e capacità fecondante. La morfologia nemaspermica è un buon indicatore dello status dell'epitelio germinale. Le modificazioni degenerative dell'epitelio germinale nel paziente anziano potrebbero determinare alterazioni dell'assetto morfologico dello spermatozoo. È controverso, invece, se l'invecchiamento si associ ad una diminuzione della concentrazione nemaspermica anche se è plausibile che tale fenomeno possa accadere. Con l'avanzare dell'età, infatti, vi è un restringimento ed una sclerosi del lume dei tubuli, una riduzione dell'attività spermatogenetica, una degenerazione delle cellule germinali ed una diminuzione quantitativa e qualitativa delle cellule di Leydig. Oltre al fisiologico processo di invecchiamento è necessario considerare che il paziente anziano è più soggetto a patologie croniche di tipo

internistico e di conseguenza a terapie di lunga durata che possono ulteriormente alterare la qualità del seme in genere interferendo con la produzione o l'attività biologica degli androgeni e sui meccanismi di replicazione cellulare. Per citare solo alcuni esempi, l'intolleranza glucidica è presente nel 25% degli ottantenni, il diabete mellito nel 6-9% della popolazione tra i 65 e gli 84 anni, l'ipertensione arteriosa è presente nel 40% dei soggetti tra i 55 e i 65 anni e in età avanzata aumentano significativamente le patologie coronariche, polmonari e renali; tutte queste patologie nonché le terapie ad esse correlate sono in grado di deteriorare la qualità seminale. Un altro fattore da non trascurare è il periodo di astinenza di 3-5 giorni da rispettare per la corretta esecuzione dell'analisi del liquido seminale. Nel soggetto anziano tale periodo è difficilmente rispettato e può risultare più lungo, alterando la valutazione di alcuni parametri dipendenti da questa variabile, quali la concentrazione e la motilità degli spermatozoi. Infine bisogna considerare le oggettive difficoltà di raccolta del campione per masturbazione legate alla maggiore incidenza di deficit erettile e disturbi eiaculatori dell'anziano. Possiamo pertanto concludere che con il trascorrere degli anni, in misura più rilevante dopo i 70 anni di età, nell'uomo si determinano chiare modificazioni della capacità riproduttiva e la sua fertilità, pur conservata, diminuisce. Da un punto di vista ormonale questo porta, come detto, ad un aumento progressivo dei livelli plasmatici della gonadotropina FSH, interpretabile come fenomeno compensatorio ipofisario indotto dalla riduzione dei livelli circolanti di inibina, dimostrata nell'anziano, ed ovviamente correlata alla ridotta attività tubulare (Sekhavat e Moein, 2010; Winkle et al., 2009). Pertanto, si assiste ad una progressiva minore efficienza del testicolo nelle sue due principali funzioni, secrezione del testosterone e produzione di spermatozoi, con possibile aumento nell'eiaculato di forme immobili o alterate nella loro morfologia ed incapaci, quindi, di fecondare.

Per quanto riguarda il comparto nucleare del gamete maschile, non è ancora ben definito l'effetto dell'invecchiamento sull'integrità del DNA nemaspermico. Infatti, in letteratura sono presenti numerosi lavori che riportano dati contrastanti, svolti su casistiche estremamente variabili. Nel 1997 Sun et al., misurando la frammentazione del DNA nemaspermico mediante metodologia Tunel in un campione di 291 pazienti che afferivano ad un programma di fecondazione in vitro, non hanno riscontrato una relazione tra il danno al DNA e l'invecchiamento.

Nel 1998 Spanò et al., utilizzando l'SCSA, metodica che misura la resistenza del DNA spermatico alla denaturazione acida, hanno studiato una popolazione di 277 uomini danesi sani (range di età 18-55), dimostrando che il COMP aT, che rappresenta la media delle cellule al di fuori della popolazione cellulare resistente, quasi si raddoppia passando dai 25 ai 55 anni.

Vagnini et al. (2007) hanno studiato una popolazione di 508 uomini di coppie in trattamento per infertilità, divisi in tre gruppi di età (≤ 35 aa; 36-39 aa; ≥ 40 aa) mediante metodologia Tunel. I loro risultati dimostrano che il danno del DNA aumenta significativamente con l'età dei soggetti anche se la percentuale del DFI (DNA Fragmentation Index) si incrementa solo dal 15,7% al 18,3%. In un lavoro condotto su 320 pazienti sottoposti a studio per la fertilità e a valutazione della frammentazione del DNA mediante PI, Winkle et al. (2009) non rilevano una correlazione significativa tra età del maschio e parametri seminali convenzionali e frammentazione del DNA. Peraltro, tale studio, pur prendendo in considerazione un'ampia casistica, considera come gruppo di anziani pazienti con una età media di 42.9 anni. Colin et al. (2010) hanno studiato la frammentazione del DNA, mediante Tunel ed Annessina V, in 25 uomini, fertili, divisi per decenni (da 20 a 70 anni) in 5 gruppi di 5 soggetti. I risultati del loro studio dimostrano che l'invecchiamento si associa ad una più elevata espressione dei markers apoptotici precoci, quali la traslocazione di membrana della fosfatidilserina, e a frammentazione, segno più tardivo del processo apoptotico. Anche in questo lavoro, peraltro ben condotto e ben strutturato, l'esiguità della casistica rende i risultati sia dal punto di vista statistico che biologico poco significativi.

La disamina della letteratura dimostra come sia complessa la realizzazione di uno studio che prenda in considerazione un numero significativo di soggetti realmente anziani, cioè in una fascia di età al di sopra dei 60 anni. Inoltre un ulteriore fattore confondente è rappresentato dalle scarse notizie relative a patologie internistiche ed andrologiche, che possono essere dei fattori causali di alterazione delle caratteristiche seminali oltre al fisiologico invecchiamento tissutale.

Questo coincide con l'esperienza andrologica clinica che dimostra come la fertilità maschile è tanto più recuperabile quanto prima (in termini di età del paziente) si interviene sulla patologia andrologica di base. Infatti, solo con la prevenzione si potrebbe ottenere il risultato di evitare che la noxa patogena trasformi con gli anni un danno di funzione gametica reversibile in un danno anatomico gonadico irreversibile.

Aging e Outcome Riproduttivo nella Procreazione Medicalmente Assistita

Nella società attuale lo sviluppo economico e il crescente desiderio di affermazione professionale da parte delle donne porta sempre più frequentemente a coronare il desiderio di maternità e paternità in età sempre più avanzata. E' oramai ben noto che le donne hanno un proprio corredo ovocitario che si depaupera con l'avanzare dell'età, per cui si assiste sempre più frequentemente a fronteggiare l'enorme richiesta di genitorialità da parte delle coppie che si sottopongono a tecniche di fecondazione assistita. Innumerevoli studi hanno evidenziato il declino ovocitario nelle donne con un'età > 35 anni associato ad una riduzione della loro fertilità (van Zonneveld et al. 2001, te Velde e Pearson 2002). Oltre a considerare l'orologio biologico per le donne è altrettanto noto, come in età avanzata, aumentino una serie di altre difficoltà, come aborti spontanei, complicazioni nella gravidanza, anomalie congenite e morte perinatale (de la Rochebrochard e Thonneau 2002). Mentre per le donne l'orologio biologico determina la fine della loro fertilità, orologi biologici degli uomini non sembrano giocare un ruolo di primo piano. La fertilità maschile può essere conservata fino a età superiore agli 80 anni anche se la paternità per uomini al di sopra di 70 anni è un fenomeno estremamente raro. Attualmente, non ci sono restrizioni legali o biologiche alla partecipazione di uomini anziani nei programmi di riproduzione assistita. L'attenzione sui fattori che influenzano il risultato delle tecniche di riproduzione assistita è principalmente legato all'influenza di fattori femminili. Infatti in letteratura esistono innumerevoli evidenze scientifiche che hanno confermato l'importanza dei fattori femminili nell'outcome riproduttivo e invece, pochi e contrastanti lavori che definiscono il ruolo effettivo giocato dal partner maschile nella sfera riproduttiva. La maggior parte degli studi sui fattori maschili hanno messo in relazione gli effetti dell'esposizione del partner maschile a sostanze tossiche (come ossido di etilene, prodotti chimici, solventi e ditiocarbammati) con il rischio di aborto spontaneo nella partner femminile (Lindbohm et al; 1991, Savitz et al; 1997). In un lavoro del 2002 de La Rochebrochard e Thonneau hanno studiato 3174 donne dimostrando un chiaro effetto negativo dell'età materna e paterna sul rischio di aborto definendo tre trends. Se la donna ha un'età compresa tra i 20-29 anni il rischio di aborto non è significativamente alto indipendentemente dall'età dell'uomo, se la donna ha tra i 30-34 anni il rischio di aborto è più alto se l'uomo ha un'età ≥ 40 anni. Se la donna ha un'età ≥ 35 anni il rischio di aborto aumenta a prescindere dall'età maschile. Gli autori concludono che il rischio di aborto aumenta all'aumentare dell'età di entrambi i partners

Ulteriori studi hanno considerato gli effetti dell'età paterna sulla possibilità di indurre nascite pretermine anche se i risultati non sono stati ben confermati, (Aitken et al. 1995, Anton-Culver et al. 1996, Bondy et al 1994, Douglas et al. 1999). Tuttavia è stata ampiamente studiata l'associazione tra l'età paterna avanzata e i disturbi autosomici- dominanti e le mutazioni genetiche (Floderus et al. 1990). Infatti, diverse evidenze scientifiche indicano che i fattori genetici giocano un ruolo importante nel timing riproduttivo (Garber et al. 1997). Come è noto la placenta è in gran parte di derivazione paterna, pertanto se il timing riproduttivo è guidato da geni placentari o fetali e se le mutazioni in questi geni avvengono più comunemente nei gameti di uomini anziani allora l'età paterna avanzata potrebbe giocare un ruolo determinante. Infatti Zhu et al. (2005), per valutare se esistesse un'associazione tra l'età paterna e le malformazioni congenite nella prole, hanno condotto uno studio di coorte sulla popolazione danese, analizzando tra il 1980 e il 1996, 71.937 coppie ed ottenendo dal registro nazionale le diagnosi di eventuali malformazioni nei primogeniti delle coppie. Gli autori concludono che esiste un rischio 4,5 volte maggiore di avere un bambino con trisomia 21 negli uomini con età > 45 anni rispetto a uomini con età < 30 anni (Zhu et al., 2005).

Inoltre, gli autori suggeriscono che questi risultati potrebbero essere dovuti a fattori biologici e ambientali che causano mutazioni nei gameti maschili.

In letteratura è ancora esistente la controversia nello stabilire se esista un'associazione tra età paterna avanzata e outcome riproduttivo. La difficoltà degli autori è rappresentata dal fatto che, poiché il processo di fecondazione coinvolge entrambi i partners, è difficile eliminare o controllare l'influenza dell'età della donna sul potenziale riproduttivo. Per ridurre gli effetti negativi che l'età della donna ha sul potenziale riproduttivo, Fratterelli et al. (2008) e Luna et al. (2009) hanno condotto studi per valutare gli effetti dell'età paterna sullo sviluppo embrionale e sull'outcome riproduttivo utilizzando ovociti di donatrici. Gli studiosi concludono che l'avanzata età paterna influenza l'outcome della gravidanza e la percentuale di formazione delle blastocisti. Dai loro dati si evince un aumento significativo della percentuale di aborto, una diminuzione sia nella percentuale delle nascite che nella percentuale di formazione di blastocisti negli uomini con un'età > 50 anni. Di contro, gli autori non trovano una correlazione statisticamente significativa tra l'età paterna e la capacità dello spermatozoo di penetrare l'ovocita e la formazione dei primi embrioni. Pertanto secondo gli autori queste prime fasi del processo fecondativo non sembrano essere alterate dall'età dello spermatozoo (Fratterelli et al, nel 2008). Anche Luna et al, nel 2009 hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella percentuale di impianto rilevata solo nelle coppie in cui il partner maschile aveva un'età > 60 anni.

In un altro lavoro di Ferreira et al. (2010) sono stati valutati gli effetti dell'età paterna sull'outcome riproduttivo in 1024 coppie che si sono sottoposte a cicli di fecondazione assistita (ICSI), analizzando sia pazienti con fenotipo seminale di normozoospermia che di oligozoospermia. Dai loro dati si evince che l'età paterna influenza negativamente la percentuale di impianto e di gravidanza nelle coppie in cui la concentrazione di spermatozoi/ML risulta < di 20×10^6 . Gli autori hanno dimostrato che, in pazienti oligozoospermici, la possibilità di ottenere una gravidanza diminuiva del 5% ad ogni aumento di un anno di età. In una review del 2011 che includeva 10 lavori non si è dimostrata la correlazione tra avanzata età paterna e percentuale di fecondazione, di impianto, di gravidanza, di aborto e di nascite. Inoltre non è stato trovato nessun effetto negativo tra età paterna e qualità embrionaria e stadi di clivaggio (giorni 2-3). Tuttavia è emersa una diminuzione statisticamente significativa nella formazione di blastocisti all'aumentare dell'età paterna. Sharma et al. (2015) in una recente review hanno dimostrato che l'età paterna non influenza significativamente la percentuale di aborto e la qualità embrionale. Tuttavia, nel gruppo di donne con un'età compresa tra i 30 e i 34 anni la percentuale di impianto diminuiva all'aumentare dell'età paterna e la percentuale di gravidanze era significativamente più alta nel gruppo di uomini con un'età < di 30 anni e nel gruppo di uomini con un'età compresa tra i 30 e i 32 anni se paragonati al gruppo di uomini con un'età compresa tra i 36 e i 38 e tra i 39 e i 41 anni. In un lavoro recente, Marieke et al. (2016) hanno condotto uno studio retrospettivo su 7051 cicli IVF/ICSI da Gennaio 2001 a Giugno 2013. Lo scopo degli autori era quello di valutare l'eventuale influenza dell'età paterna, sulla qualità embrionale in modo da effettuare il transfer in terza giornata, sul tasso di gravidanza biochimica, sul tasso di aborto e sul tasso di gravidanza in corso a 8 settimane. Dai loro dati non si evince una differenza statisticamente significativa tra età paterna e la probabilità di ottenere una gravidanza in corso sia nel gruppo di uomini con età compresa fra 35 e 44 anni sia nel gruppo di uomini con età ≥ 45 anni, rispetto al gruppo di controllo costituito da uomini con età < 35 anni. Gli autori inoltre non hanno riscontrato differenze statisticamente significative tra età paterna e qualità embrionale, gravidanza biochimica e aborto spontaneo. Gli autori concludono che l'età paterna non influenza i tassi di gravidanza nei primi cicli IVF / ICSI. Alla luce dei risultati presenti in letteratura, appare chiaro ed evidente che l'influenza dell'età paterna sull'outcome riproduttivo non ha prodotto risultati univoci. Pertanto sarebbe necessario effettuare altri studi per comprendere appieno se l'avanzare dell'età paterna possa giocare un ruolo determinante nella probabilità di ottenere gravidanze così come già evidenziato per l'età femminile.

BIBLIOGRAFIA

- Aitken J, Bain C, Ward M, Siskind V, MacLennan R. How accurate is self-reported family history of colorectal cancer? *Am J Epidemiol.* 1995 May 1;141(9):863-71
- Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3161-7.
- Andolz P¹, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod.* 1999 Mar;14(3):731-5.
- Anton-Culver H¹, Kurosaki T, Taylor TH, Gildea M, Brunner D, Bringman D. Validation of family history of breast cancer and identification of the BRCA1 and other syndromes using a population-based cancer registry. *Genet Epidemiol.* 1996;13(2):193-205.
- Castro-Magana M, Angulo M, Uy J. Male hypogonadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase. *N Engl J Med.* 1993 May 6;328(18):1297-301.
- Colin A, Barroso G, Gómez-López N, Duran EH, Oehninger S. The effect of age on the expression of apoptosis biomarkers in human spermatozoa. *Fertil Steril.* 2010 Dec;94(7):2609-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.043. Epub 2010 Jun 12
- Dain L¹, 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.
- Davidson JM. Sexuality and aging. In *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology* 1990, pag.108
- de la Rochebrochard E¹, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1649-56.
- Dondero F, Mazzilli F, Giovenco P, Lenzi A, Cesararo M. Fertility in elderly men. *J. Endocrinol. Invest.* 1985; 8 (suppl.2): 87.
- Douglas FS¹, O'Dair LC, Robinson M, Evans DG, Lynch SA. The accuracy of diagnoses as reported in families with cancer: a retrospective study. *J Med Genet.* 1999 Apr;36(4):309-12.
- Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, et al. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod.* 2003; 18: 447-54.
- Ferreira RC¹, Braga DP, Bonetti TC, Pasqualotto FF, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Negative influence of paternal age on clinical intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in oligozoospermic patients. *Fertil Steril.* 2010 Apr;93(6):1870-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.043. Epub 2009 May 5.
- Floderus B¹, Barlow L, Mack TM. Recall bias in subjective reports of familial cancer. *Epidemiology.* 1990 Jul;1(4):318-21.
- Frattarelli JL¹, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2008 Jul;90(1):97-103. Epub 2007 Sep 4.
- Garber JE Validation of family history of breast cancer and identification of the BRCA1 and other syndromes using a population-based cancer registry. *J Womens Health.* 1997 Jun;6(3):349-51
- Gooren LJ. Androgens and male aging: Current evidence of safety and efficacy. *Asian J Androl.* 2010 Mar;12(2):136-51. doi: 10.1038/aja.2010.4. Epub 2010 Feb 15. Review
- Hamilton, D, Naftolin, F. *Basic Reproductive Cambridge, UK Medicine.* MIT Press.

- Jung A¹, Schuppe HC, Schill WB. Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic. *Andrologia*. 2002 Apr;34(2):116-22.
- Levitas E¹, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, Potashnik G. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1680-6.
- Levitas E¹, Lunenfeld E, Weisz N, Friger M, Potashnik G. Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples. *Andrologia*. 2007 Apr;39(2):45-50.
- Lindbohm ML¹, Hemminki K, Bonhomme MG, Anttila A, Rantala K, Heikkilä P, Rosenberg MJ. Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *Am J Public Health*. 1991 Aug;81(8):1029-33.
- Luna M¹, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB, Grunfeld L. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1772-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.036. Epub 2009 Jun 21.
- Meijerink AM¹, Ramos L², Fleischer K², Veltman JA³, Hendriks JC⁴, Braat DD². 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.
- Sasano N, Ichijo S. Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku J Exp Med*. 1969 Nov;99(3):269-80.
- Savitz DA¹, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol*. 1997 Dec 15;146(12):1025-36.
- Sekhvat L, Moein MR. The effect of male body mass index on sperm parameters. *Aging Male* 2010 Jan 11.
- Sharma R¹, Agarwal A², Rohra VK³, Assidi M^{4,5}, Abu-Elmagd M^{6,7}, Turki RF^{8,9}. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 19;13:35. doi: 10.1186/s12958-015-0028-x.
- Snyder PJ. Low testosterone must explain diminished physical performance in the elderly--right? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2634-5. doi: 10.1210/jc.2010-0957.
- Spanò M¹, Kolstad AH, Larsen SB, Cordelli E, Leter G, Giwercman A, Bonde JP. The applicability of the flow cytometric sperm chromatin structure assay in epidemiological studies. *Asclepios. Hum Reprod*. 1998 Sep;13(9):2495-505.
- Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod*. 1997 Mar;56(3):602-7
- Suoranta H. Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1971;352(2):165-81. No abstract available.
- te Velde ER¹, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002 Mar-Apr;8(2):141-54.
- Vagnini L, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Massaro FC, Pontes A, Oliveira JB, Franco JG Jr. The effects of male age on sperm DNA damage in an infertile population. *Reprod Biomed Online*. 2007 Nov;15(5):514-9
- Van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, te Velde ER. Hormones and reproductive aging. *Maturitas*. 2001 Feb 28;38(1):83-91; discussion 92-4. Review.
- Vermeulen A¹, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*. 1995;43(1-3):25-8.
- Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod*. 2005 Nov;20(11):3173-7. Epub 2005 Jul 8
- Winkle T¹, Rosenbusch B, Gagsteiger F, Paiss T, Zoller N. The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center. *J*

Assist Reprod Genet. 2009 Jan;26(1):41-6. doi: 10.1007/s10815-008-9277-3. Epub 2008 Nov 22.

- Winkle T¹, Rosenbusch B, Gagsteiger F, Paiss T, Zoller N. The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center. J Assist Reprod Genet. 2009 Jan;26(1):41-6. doi: 10.1007/s10815-008-9277-3. Epub 2008 Nov 22.