

L'OBESITA'

Oltre la metà della popolazione maschile e femminile in età riproduttiva presenta una condizione di sovrappeso o di obesità (1). L'incidenza di questa condizione sta aumentando progressivamente nel corso degli anni e la prevalenza dell'obesità nei giovani maschi, è addirittura triplicata negli ultimi 40 anni. L'obesità è una condizione in cui l'eccesso di tessuto adiposo si associa a varie condizioni patologiche come il diabete, l'ipertensione, le patologie cardiovascolari ed alcuni tipi di cancro. Sebbene sia noto da tempo che l'obesità riduce significativamente la fertilità femminile, il potenziale ruolo di questa patologia sulla fertilità maschile è stato molto meno studiato. Tuttavia vi sono numerose dimostrazioni a supporto degli effetti negativi dell'obesità sulla conta spermatica, sulla struttura molecolare degli spermatozoi e sullo sviluppo embrionario e fetale (2). In figura 2 è riportato il risultato di una meta-analisi che mette in luce le alterazioni seminali di soggetti infertili affetti da obesità riscontrate nei differenti studi. Inoltre, una recente meta-analisi ha chiaramente evidenziato che l'obesità paterna altera profondamente il potenziale riproduttivo rispetto alla popolazione generale con conseguente riduzione della fertilità spontanea, del numero di nati vivi e della percentuale di gravidanze ottenute attraverso procreazione medicalmente assistita (3).

Negli ultimi anni, malattie come il diabete, l'ipertensione, l'ipercolesterolemia e l'infertilità maschile sono stati associati ad un elevato BMI soprattutto nelle popolazioni con maggiore sviluppo socio-economico (4, 5, 6). Inoltre è stato riportato che gli uomini ipofertili hanno in media un BMI superiore rispetto a quello riscontrato nella popolazione generale e che alti livelli di BMI si associano ad un volume testicolare ridotto e ad una peggiore qualità del liquido seminale (7, 8). Inoltre, l'aumento di peso si associa a bassi livelli di testosterone circolante, a ridotta qualità seminale, a ridotta fertilità rispetto ai soggetti normopeso ed è stato calcolato che il rischio di infertilità aumenta del 10% ogni 9 kg nei soggetti sovrappeso. Ancora, è stato riportato che l'obesità paterna aumenta il rischio di obesità e diabete nei figli, suggerendo un possibile meccanismo di amplificazione di queste malattie croniche nella prole (4).

Figura 2. Sintesi degli studi che hanno riportato la presenza di alterazioni seminali in soggetti obesi alla ricerca di prole (2).

	Concentration	Motility	Morphology
Strain et al. ¹⁴⁶	Decreased	No change	n/a
Jensen et al. ⁵⁸	Decreased	No change	Decreased
Magnusdottir et al. ¹⁴⁷	Decreased	Decreased	n/a
Fejes et al. ¹⁴⁸	Decreased	No change	No change
Koloszar et al. ¹⁴⁹	Decreased	n/a	n/a
Kort et al. ⁴⁵	Decreased *	Decreased *	Decreased *
Qin et al. ¹⁵⁰	No change	No change	No change
Hammoud et al. ¹⁵¹	Decreased	Decreased	Decreased
Pauli et al. ⁵⁶	No change	No change	No change
Aggerholm et al. ⁵²	No change	No change	No change
Nicopoulou et al. ¹⁵²	Decreased	n/a	n/a
Hofny et al. ¹⁵³	Decreased	Decreased	Decreased
Stewart et al. ¹⁵⁴	Decreased	n/a	n/a
Chavarro et al. ¹⁵⁵	No change	No change	No change
Shayeb et al. ¹⁵⁶	No change	No change	Decreased
Koloszar et al. ¹⁴⁹	Decreased	n/a	n/a
Sekhvat et al. ¹⁵⁷	Decreased	Decreased	n/a
Paasch et al. ⁵⁴	Decreased	No change	Decreased
Tunc et al. ⁴⁹	Decreased	No change	No change
Rybar et al. ¹⁵⁸	No change	No change	No change

Negli anni sono stati suggeriti diversi meccanismi patogenetici in grado di alterare la fertilità nei soggetti obesi come le alterazioni endocrine, l'insulino-resistenza, l'infiammazione, il calore e lo stress ossidativo. Molti studi hanno documentato che elevati livelli di BMI si associano a ridotte concentrazioni di SHBG e testosterone con un concomitante incremento degli estrogeni circolanti. Si stima che circa il 60% dei soggetti obesi presenti un certo grado di ipogonadismo. Bassi livelli di testosterone ed elevate concentrazioni di estrogeni sono da sempre correlati ad uno stato di alterata fertilità con ridotta conta di spermatozoi e disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi. Infatti, gli estrogeni hanno un effetto negativo sull'ipotalamo alterando la produzione del GnRH con conseguente soppressione della produzione di gonadotropine. Inoltre, gli elevati livelli di leptina presenti in questi soggetti contribuirebbero ulteriormente ad inibire il funzionamento dell'asse. Pertanto, anche gli altri ormoni coinvolti nella regolazione della funzione sertoliana e nella spermatogenesi come FSH, LH e inibina B sono stati osservati essere ridotti in maschi con elevato BMI (4). E' stato suggerito inoltre che nelle obesità gravi vi sarebbe una alterata secrezione di oppioidi con conseguente quadro di ipogonadismo ipogonadotropo. Il diabete tipo 2 e l'insulino-resistenza, che sono frequentemente associati all'obesità, avrebbero un effetto peggiorativo sulla funzione endocrina dell'asse ipotalamo-ipofisario che sembrerebbe mediato dal rilascio di citochine pro-infiammatorie (9). Inoltre, è stato dimostrato che l'insulino-resistenza avrebbe un effetto diretto e indipendente dai livelli di SHBG sulla produzione di testosterone. Tale condizione infatti, sarebbe in grado di indurre l'espressione del gene DAXA a livello delle cellule di Leydig con conseguente effetto inibitorio sulla steroidogenesi. Come detto nel paragrafo precedente, l'obesità riveste un ruolo determinante nell'aumento della temperatura scrotale a causa della incrementata adiposità addomino-scrotale. E' stato dimostrato che tale condizione può contribuire a ridurre la capacità funzionale degli spermatozoi portando ad infertilità. Al contrario, la rimozione chirurgica del grasso scrotale da un lato sarebbe in grado di ridurre la temperatura testicolare e dall'altro porterebbe ad un miglioramento dei parametri seminali (4). Lo stress ossidativo generato dalla massiva produzione di radicali liberi (ROS), è stato proposto per molte condizioni patologiche e anche per l'obesità (6). Inoltre il fenomeno delle apnee notturne, frequentemente presente in questi soggetti, è in grado di incrementare notevolmente i fenomeni di stress ossidativo. Gli spermatozoi umani, sono particolarmente suscettibili alla perossidazione lipidica a causa del loro elevatissimo contenuto di acidi grassi insaturi. I ROS vengono prodotti normalmente nel metabolismo cellulare ed a basse concentrazioni risultano fondamentali alla normale funzionalità spermatica. Tuttavia, un eccesso di ROS può danneggiare il nucleo e il DNA mitocondriale, portando a frammentazione, alterata ricombinazione e a difettosa compattazione del DNA spermatico. Si è visto che elevate concentrazioni di ROS nel siero e nel plasma seminale di soggetti infertili sono in grado di alterare la respirazione mitocondriale disaccoppiando il trasporto di elettroni e la sintesi di ATP (10). Questo fenomeno induce un carente metabolismo di substrati energetici in grado di portare importanti effetti negativi sulla qualità seminale. Alti livelli di ROS sono stati associati infatti a ridotta motilità spermatica, a elevati tassi di frammentazione del DNA

spermatico e ad infertilità. Pertanto, oggi è chiaro che lo stress ossidativo indotto da un eccesso di ROS a livello testicolare è in grado di indurre delle modificazioni così profonde nella spermatogenesi da ridurre sia la produzione che la qualità degli spermatozoi.

Recentemente, gli studi sull'obesità maschile hanno messo in luce che oltre all'alterazione della fertilità e degli ormoni testicolari, i soggetti obesi possono presentare disturbi della sessualità. Su questa base, alcuni studiosi hanno verificato l'efficacia della chirurgia bariatrica sulle anomalie della funzione riproduttiva in maschi con obesità severa documentando che mentre i disturbi sessuali si attenuavano già nel primo periodo dopo la chirurgia, non si verificava un miglioramento parallelo dei parametri seminali (11). Saranno necessari follow-up più prolungati ed ulteriori studi per una comprensione più ampia di questo fenomeno.

In conclusione, sebbene il meccanismo patogenetico che causa infertilità nei soggetti obesi non sia stato ancora del tutto chiarito e verosimilmente si tratta di un problema multifattoriale, le numerose evidenze scientifiche oggi ci consentono di considerare a pieno titolo l'obesità tra i fattori di rischio di infertilità maschile.

Bibliografia

1. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014 26:455-460.
2. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis.* 2012 Oct1;2(4):253-263.
3. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2015 Nov;31(5):593-604.
4. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent European J Urol.* 2015;68(1):79-85.
5. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl.* 2015 May-Jun;17(3):450-8.
6. Shukla KK, Chambial S, Dwivedi S, Misra S, Sharma P. Recent scenario of obesity and male fertility. *Andrology.* 2014 Nov;2(6):809-18.
7. Jo J, Kim H. The relationship between body mass index and scrotal temperature among male partners of subfertile couples. *J Therm Biol.* 2016 Feb;56:55-8.
8. Alshahrani S, Ahmed AF, Gabr AH, Abalhassan M, Ahmad G. The impact of body mass index on semen parameters in infertile men. *Andrologia.* 2016 Feb 5. doi:10.1111/and.12549.
9. Morrison CD, Brannigan RE. Metabolic syndrome and infertility in men. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 May;29(4):507-15.
10. Ferramosca A, Conte A, Moscatelli N, Zara V. A high-fat diet negatively affects rat sperm mitochondrial respiration. *Andrology.* 2016 May;4(3):520-5.
11. Rosenblatt A, Faintuch J, Cecconello I. Abnormalities of Reproductive Function in Male Obesity Before and After Bariatric Surgery-A Comprehensive Review. *Obes Surg.* 2015 Jul;25(7):1281-92.