

## STILI DI VITA E INFERTILITA' MASCHILE

Negli ultimi anni numerosi studi hanno tentato di analizzare i possibili effetti di fattori ambientali e stili di vita sulla produzione spermatica e sulla fertilità maschile. Tuttavia, a causa dell'enorme variabilità intra ed inter-individuale nella conta spermatica e a causa della difficoltà di eseguire questi studi in modo rigoroso, solo per pochi di essi è stata trovata una solida evidenza scientifica di una qualche relazione causale (1). Per molti altri fattori di rischio ipotetici, rimangono ad oggi evidenze limitate di una chiara associazione con l'infertilità. In Tabella 1 sono riportati gli stili di vita per i quali vi sono evidenze scientifiche a dimostrazione del loro ruolo nell'infertilità maschile.

**Tabella 1.** Stili di vita che comportano un rischio di infertilità

- 
- TEMPERATURA SCROTALE
  - OBESITA'
  - FUMO
  - ALCOOL
  - ONDE ELETTROMAGNETICHE
  - SOSTANZE DA ABUSO E ANABOLIZZANTI
  - ESPOSIZIONE FATTORI TOSSICI AMBIENTALI e/o OCCUPAZIONALI
- 

### IL CALORE

I testicoli nell'uomo e nella maggior parte degli animali sono collocati nello scroto al di fuori dell'addome dove si trovano ad una temperatura di 2-8°C inferiore rispetto a quella corporea (2). Inoltre, i testicoli sono dotati di un sistema di vasi posto tra il plesso pampiniforme e l'arteria testicolare che permette di eliminare il calore eccessivo. Queste caratteristiche assicurano ai testicoli una temperatura controllata che garantisce il normale completamento della spermatogenesi (2).

Sia nell'uomo che nell'animale è stato dimostrato che un aumento della temperatura scrotale si associa ad un danno della spermatogenesi (3, 4). Sia un'esposizione ad alte temperature per un breve periodo, sia un'esposizione a modesti aumenti di temperatura per periodi più prolungati, sono in grado di danneggiare quantitativamente e qualitativamente la spermatogenesi. Risalgono addirittura al 1923 i primi studi sull'animale che dimostrano come in molte specie animali in cui veniva indotto chirurgicamente il criptorchidismo, sviluppavano un arresto della spermatogenesi. Curiosamente, l'applicazione di un sistema di raffreddamento del testicolo reso criptorchide era in grado di prevenire l'alterazione della spermatogenesi (5). Nel 1987, alcuni autori avevano riportato l'impatto di elevate temperature scrotali nel ratto e nel topo dimostrando un ridotto volume testicolare ed una alterazione dei parametri seminali. Inoltre nel topo, effetti diretti del riscaldamento testicolare portavano ad alterazione nello sviluppo delle cellule germinali con alterata sintesi di DNA, RNA e proteine ma anche denaturazione proteica e difetti nel meccanismo di compattazione della cromatina spermatica (2). In questi animali, l'esposizione dei testicoli ad un range di temperatura tra i 38 ed i 42°C per un tempo variabile tra 20 minuti ed un'ora causava effetti citotossici nelle cellule germinali con un maggiore impatto a carico degli spermatogoni differenziati e degli spermatozoi. Effetti negativi erano riportati anche a livello degli epididimi nella porzione della coda, con perdita della loro capacità di accumulare e mantenere vitali gli spermatozoi e conseguente graduale e progressivo aumento del numero di spermatozoi morti, immobili e con alterazioni morfologiche a carico della testa e della coda. Gli epididimi e le ghiandole accessorie secernono inoltre molti fattori importanti per la maturazione e la fisiologia spermatica. La presenza nel liquido seminale di sostanze come fruttosio, zinco e alfa glucosidasi sono fondamentali per l'attività funzionale degli spermatozoi e l'esposizione al calore di epididimi, vescicole seminali e prostata è stata chiaramente associata ad un'alterata secrezione di questi

fattori (6). Inoltre, modelli sperimentali hanno dimostrato che una lieve e transitoria ipertermia testicolare è in grado di indurre uno stress ossidativo in grado di alterare il delicato equilibrio tra capacità ossidativa e anti-ossidante. Tale alterazione, sarebbe in grado di portare ad un incremento dei radicali liberi e delle specie reattive dell'ossigeno, che rappresentano fattori di insulto ai quali gli spermatozoi sono particolarmente sensibili.

Anche nell'uomo, l'aumento della temperatura scrotale è stato messo in relazione ad un peggioramento della qualità spermatica e ad una riduzione della fertilità (2). L'esposizione dei testicoli al calore nell'uomo può essere secondaria a vari fattori come l'esposizione occupazionale, il criptorchidismo, gli stili di vita, l'abbigliamento, l'attività fisica, il varicocele e l'obesità. È stato riportato che i soggetti con lavori sedentari, come ad esempio i camionisti ed i tassisti, hanno una temperatura scrotale mediamente più elevata e questa è inversamente correlata con la conta spermatica che risulta ridotta fino al 40% del normale. È stato dimostrato inoltre che uomini con una pregressa storia di criptorchidismo, hanno una temperatura scrotale superiore alla media e sono spesso subfertili o infertili. L'abitudine a frequentare le saune è spesso stata messa in relazione ad un elevato stress termico da parte di tutto il corpo compresi i testicoli. Un recente lavoro ha valutato la spermatogenesi, gli ormoni, il DNA spermatico ed i geni coinvolti nella risposta allo stress termico in soggetti normozoospermici che per la prima volta si esponevano a due sedute di sauna la settimana per 3 mesi (7). In questi soggetti si verificava una significativa alterazione di tutti i parametri seminali, della funzione mitocondriale e della compattazione del DNA spermatico. Negli spermatozoi di questi soggetti era possibile riscontrare una significativa attivazione di tutti i geni coinvolti nello shock termico e nei meccanismi di risposta all'ipossia. Tutte le modificazioni osservate nei soggetti esposti, scomparivano solo dopo sei mesi dalla sospensione delle saune. Anche l'abbigliamento e gli indumenti intimi hanno un ruolo importante nella regolazione del calore a livello testicolare. Vari autori hanno messo in luce che indumenti intimi stretti, come ad esempio quelli indossati dai ciclisti o dai maratoneti durante l'attività sportiva hanno una scarsa capacità di disperdere il calore durante lo sforzo fisico. Basandosi su queste osservazioni, un recente lavoro ha dimostrato una significativa differenza tra i parametri seminali registrati in soggetti che indossavano abitualmente slip o boxer (8). Recentemente è stato messo a punto uno strumento (Thermochip) in grado di eseguire un holter della temperatura scrotale durante le 24 ore (9). Attraverso questo strumento, il monitoraggio dinamico delle variazioni termiche dei testicoli ha evidenziato come vi siano importanti variazioni diurne e notturne in base alle attività quotidiane svolte. Ad esempio, sono state osservate differenze significative tra le fasi di riposo e di attività fisica, tra l'attività fisica da seduti o in piedi e anche tra le ore del giorno e della notte. In particolare, lo strumento è stato utilizzato per confrontare la temperatura scrotale media di soggetti normopeso, obesi e di soggetti affetti da varicocele. Lo studio ha dimostrato che in caso di obesità o varicocele, i soggetti presentano una temperatura scrotale media di due gradi superiore la norma come evidenziato in Figura 1. I risultati di questo studio hanno inoltre dimostrato che la temperatura scrotale di ciascun soggetto riflette esattamente sia lo stato funzionale dei testicoli che quello perfusionale. In questi soggetti infatti, l'incremento di temperatura medio era direttamente proporzionale all'alterazione dei parametri seminali e ormonali riscontrati. Un'altra possibilità infine, è che la riduzione e addirittura l'assenza di periodi climatici freschi, osservata negli ultimi anni, sia responsabile del declino progressivo della conta spermatica nella specie umana e del conseguente aumento dei tassi infertilità che si riscontra a livello mondiale (5).

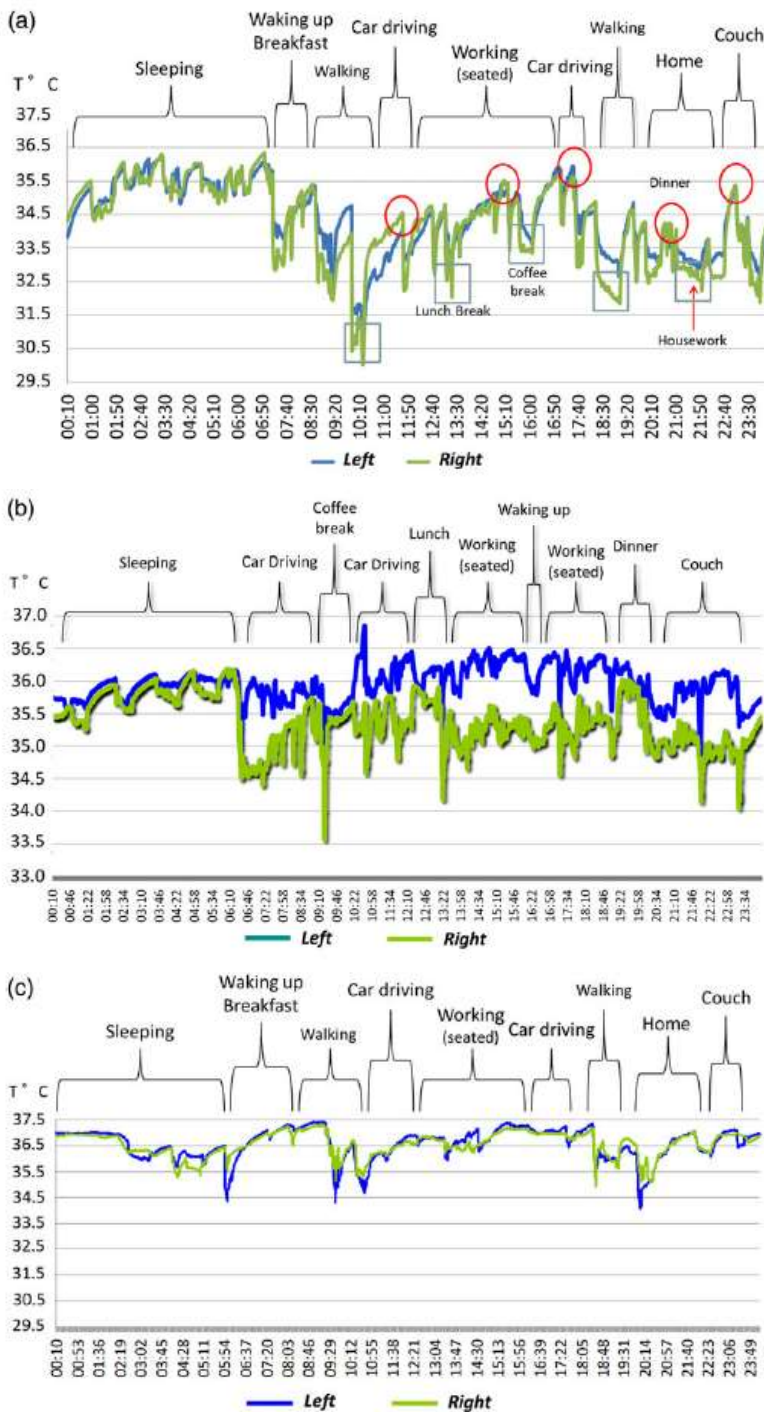
Inoltre, nei soggetti con elevata temperatura scrotale la riduzione della conta spermatica sembra associarsi ad alterazioni a carico del nucleo degli spermatozoi. Vi sono numerosi studi infatti che dimostrano come lo stress indotto dall'aumento della temperatura testicolare induce nei soggetti esposti fenomeni di alterata condensazione cromatinica, aumento degli enzimi preposti ai processi

di apoptosi spermatica, riduzione dell'integrità cromatinica e frammentazione a carico del DNA (2, 10, 11). Infine nel topo, è stato dimostrato che addirittura un singolo, lieve e transitorio episodio di riscaldamento scrotale è in grado di indurre un significativo danno del DNA tale da indurre ridotta fertilità e alterare il processo di formazione della blastocisti (11).

Di conseguenza, fattori ambientali, stili di vita e patologie in grado di alterare la temperatura scrotale, sembrano rappresentare importanti fattori di rischio per una ridotta produzione spermatica e di conseguenza per una ridotta fertilità.

**Figura 1.**

Esempio di monitoraggio della temperatura scrotale eseguito mediante Thermochip in un soggetto normopeso a), in un soggetto con varicocele sinistro b), ed in un soggetto obeso c)



## **Bibliografia**

1. Sharpe RM. Environment, lifestyle and male infertility. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;14(3):489-503.
2. Banks S, King SA, Irvine DS, Saunders PT. Impact of a mild scrotal heat stress on DNA integrity in murine spermatozoa. *Reproduction.* 2005 Apr;129(4):505-14.
3. Mieusset R and Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl* 1995; 18: 169-184.
4. Setchell BP. Heat and the testis. *J Reprod Fertil* 1995; 114:179-184.
5. Jung A and Schuppe B. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* 2007; 39(6): 203-215.
6. Meng R, Xiao-Ling Z, Jing Y, Shi-Fu H., Hui L, Wei X, Chang-Hong Z. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl.* 2015; 17:668-675
7. Garolla A, Torino M, Sartini B, Cosci I, Patassini C, Carraro U, Foresta C. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod.* 2013 Apr;28(4):877-85.
8. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med.* 2014 Feb;60(1):43-51.
9. Garolla A, Torino M, Miola P, Caretta N, Pizzol D, Menegazzo M, Bertoldo A, Foresta C. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. *Hum Reprod.* 2015 May;30(5):1006-13.
10. Zhang MH, Shi ZD, Yu JC, Zhang YP, Wang LG, Qiu Y. Scrotal heat stress causes sperm chromatin damage and cysteinyl aspartate-specific proteinases 3 changes in fertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2015 May;32(5):747-55.
11. Paul C, Murray AA, Spears N, Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes DNA damage, subfertility and impairs formation of blastocysts in mice. *Reproduction.* 2008 Jul;136(1):73-84.