

Fertilità Maschile

approccio integrato tra medicina,
nutrizione e stili di vita



Autori

Redazione testi

Ambruoso Fabio
Amoroso Maria Rosaria
Andreozi Manuela
Arrighi Nicola
Asero Paola
Baldi Marina
Balò Valentina
Banfi Claudia
Barnaba Marycarmen
Bartolini Sofia
Basadonna Ludovico Maria
Belli Chiara
Bifulco Rosa
Boeri Luca
Borraccino Anna
Brigandì Simona
Capurso Serena
Cattaneo Francesca
Ceruti Carlo
Corsetti Veronica
Croci Sonia
Di Lauro Teresa
Ercolano Salvatore
Figurato Annalisa
Fino Egidio
Fiorentino Maria Cristiana
Frangella Iolanda
Furlan Valentina
Galiazzo Valentina
Galletti Livia
Gambetta Agnese
Giacchetta Daniela
Giovannetti Martina
Gomez Aida Beatriz
Lamprecht Marizza
Marcellini Hercolani Gaddi Ludovica
Marino Claudio
Martucci Elena
Matichecchia Irené

Matteuzzi Chiara
Mazzeo Martina
Mazzilli Massimiliano
Miele Gianfranco
Montano Luigi
Natali Ilaria
Ortensi Ilaria
Padula Maria Carmela
Palmieri Alessandro
Palumbo Fabrizio
Panni Theodora Maria
Passarelli Federica
Pavone Valentina
Persico Tiziana
Piomboni Paola
Porciello Giuseppe
Procacci Alessandro
Ragusa Guglielmo
Rahimi Farnaz
Rizzo Edera
Ruggiero Francesca
Russo Roberta
Sibona Mattia
Turchi Paolo
Verga Falzacappa Cecilia
Zonca Maria Mercedes

Correzione e revisione

Liprino Annalisa

Ideazione, correzione, revisione e grafica

Capurso Serena
Corsetti Veronica

Contenuti

Prefazione Presidenti SIRU
Piomboni Paola & Fino Egidio & Ragusa Guglielmo.....1

Prefazione Presidente SIA
Palmieri Alessandro3

Prefazione scientifica
Corsetti Veronica & Capurso Serena.....4

Sezione **1**

Basi fisiologiche e cliniche

1. La fisiologia dell'apparato riproduttivo maschile
Arrighi Nicola.....8

2. La pubertà maschile
Turchi Paolo.....14

3. La pubertà maschile: quando i tempi non sono giusti
Turchi Paolo.....19

4. Le patologie genetiche e l'infertilità maschile
Baldi Marina.....25

5. Spermatogenesi ed esame del liquido seminale
Giacchetta Daniela.....33

6. La seminologia avanzata: test di funzione
Asero Paola.....43

Sezione **2**

Prevenzione e fattori età-correlati

1. La prevenzione dell'infertilità: quando crioconservare
Ortensi Ilaria & Andreozzi Manuela.....53

2. La fertilità maschile e l'età
Natali Ilaria.....56

Stile di vita e fertilità

1. Alcol e fertilità maschile
Bifulco Rosa.....67
2. Il fumo e la fertilità maschile e come agire a livello alimentare
Amoroso Maria Rosaria.....72
3. L'esercizio fisico e la fertilità maschile
Frangella Iolanda.....80
4. Attività fisica, integrazione di EAA e fertilità maschile
Mazzilli Massimiliano.....87
5. Obesità e fertilità maschile
Galiazzo Valentina.....93
6. Il sottopeso e fertilità maschile
Persico Tiziana.....97
7. Lo stress e la fertilità maschile
Galletti Livia.....102

Fattori ambientali

1. Gli interferenti endocrini e l'infertilità maschile
Padula Maria Carmela.....110
2. Patologie andrologiche e inquinamento ambientale
Ruggiero Francesca.....117

Nutrizione e integrazione

VITAMINE E MINERALI

1. Le vitamine utili alla fertilità maschile
Mazzeo Martina.....123
2. Vitamine del Gruppo B e la fertilità maschile
Brigandì Simona.....127
3. Zinco e la fertilità maschile
Rahimi Farnaz & Gambetta Agnese.....134

INTEGRATORI E SOSTANZE BIOATTIVE

1. Inositoli e la fertilità maschile
Martucci Elena.....141
2. Gli antiossidanti utili alla fertilità maschile
Zonca Maria Mercedes.....148
3. Carnitina e la fertilità maschile
Furlan Valentina.....155
4. Arginina e la fertilità maschile
Figurato Annalisa.....161

FITOTERAPICI

1. Maca e la fertilità maschile
Marcellini Hercolani Gaddi Ludovica.....166
2. Il tribulus terrestris e la fertilità maschile
Fiorentino Maria Cristiana.....171
3. Ashwagandha e la fertilità maschile
Di Lauro Teresa.....175

Sezione **6**

Alimentazione e fertilità

INTRODUZIONE

1. Il ruolo del biologo nutrizionista nel lifestyle maschile
Giovannetti Martina.....187

MACRONUTRIENTI

1. I carboidrati e la fertilità maschile
Matteuzzi Chiara.....196
2. Le proteine animali e la fertilità maschile
Panni Theodora Maria.....201
3. Le proteine vegetali e la fertilità maschile
Matichecchia Irené.....205
4. La soia e la fertilità maschile
Belli Chiara.....215
5. I grassi e la fertilità maschile
Rizzo Edera.....219
6. La caffeina e la fertilità maschile
Balò Valentina.....225

MODELLI ALIMENTARI

1. La dieta mediterranea e la fertilità maschile
Borraccino Anna.....229
2. "MedEubiotica" Dieta Mediterranea BIO
per la resilienza umana ed ambientale
Montano Luigi.....235
3. La dieta chetogenica e la fertilità maschile
Russo Roberta.....240
4. Med diet e western diet a confronto
per il benessere maschile
Capurso Serena & Giovannetti Martina.....245
5. Dieta e testosterone
Pavone Valentina.....253

Sezione **7**

Microbiota e salute maschile

1. Il microbiota e la fertilità maschile
Verga Falzacappa Cecilia.....260
2. Disbiosi e patologie urologiche
Banfi Claudia.....266

Sezione **8**

Patologie specifiche e approccio nutrizionale

PROSTATITE

1. Alimenti, dieta e prostatite: un legame inaspettato
Sibona Mattia.....274
2. Dieta e prostatite
Cattaneo Francesca.....280
3. I cibi piccanti e prostatiti
Lamprecht Marizza.....285
4. Prostatite e consumo di alcol: un legame complesso
Palumbo Fabrizio & Ambruoso Fabio.....290
5. Prostatite e quercetina
Miele Gianfranco.....298

VARICOCELE

1. Il varicocele
Palumbo Fabrizio & Procacci Alessandro.....304
2. Dieta e varicocele
Gomez Aida Beatriz.....309
3. Il licopene e il varicocele
Barnaba Marycarmen.....315
4. Gli antiossidanti e il varicocele
Boeri Luca & Passarelli Federica
& Basadonna Ludovico Maria.....321

Salute sessuale maschile: dalla disfunzione alle patologie oncologiche

1. La disfunzione erettile
Marino Claudio.....328
2. L'alimentazione può migliorare la disfunzione erettile?
Ercolano Salvatore.....336
3. Libido e approccio nutrizionale
Croci Sonia.....340
4. Nutrizione e neoplasie del testicolo
Ceruti Carlo & Bartolini Sofia.....345
5. Tumori genitali maschili e nutrizione
Porciello Giuseppe.....353

Prefazione Presidenti SIRU

Paola Piomboni & Egidio Fino & Guglielmo Ragusa

La fertilità maschile rappresenta un elemento fondamentale non solo per la procreazione, ma anche per la salute generale e il benessere psicofisico dell'uomo. In un contesto sociale in cui le dinamiche legate alla fertilità sono sempre più complesse e le cause di infertilità maschile emergono con crescente evidenza, diviene imprescindibile un approccio olistico e informato. Questo volume si pone l'obiettivo di esplorare a fondo la tematica della fertilità maschile, adottando una prospettiva integrata che abbraccia le competenze della medicina andrologica, della scienza della nutrizione e della comprensione del ruolo cruciale dello stile di vita.

Attraverso i contributi di specialisti in diversi ambiti, il lettore sarà condotto in un percorso che inizia con la comprensione dei meccanismi fisiologici che sottendono la funzione riproduttiva maschile, dalle dinamiche dello sviluppo puberale alle intricate fasi della spermatogenesi e all'interpretazione dell'esame del liquido seminale. Verranno analizzate le cause di infertilità, dalle predisposizioni genetiche alle problematiche andrologiche, senza trascurare l'impatto dell'età e l'importanza della prevenzione, con un focus sulla crioconservazione come opzione preservativa.

Una parte significativa del volume è dedicata all'esplorazione del ruolo incisivo che lo stile di vita e le abitudini alimentari esercitano sulla fertilità maschile. Verranno esaminati gli effetti di sostanze nocive come l'alcol e il fumo, l'importanza dell'attività fisica e le implicazioni di condizioni metaboliche come l'obesità e il sottopeso. Un'attenzione particolare sarà rivolta all'esposizione a interferenti endocrini e all'inquinamento ambientale, fattori sempre più riconosciuti come potenziali nemici della fertilità.

Il volume approfondirà inoltre il legame tra lo stress e la funzione riproduttiva maschile, aprendo la strada alla discussione sul ruolo chiave di specifici nutrienti. Un'ampia sezione sarà dedicata alle vitamine, agli inositoli, agli antiossidanti e ad altri composti bioattivi, evidenziando il loro potenziale contributo al mantenimento e al miglioramento della fertilità. L'alimentazione, con i suoi macro e micronutrienti, sarà analizzata in dettaglio, esplorando l'impatto di diverse categorie di alimenti e modelli dietetici, come la dieta mediterranea e la dieta chetogenica, sul benessere riproduttivo maschile e sui livelli di testosterone.

Un aspetto innovativo e di crescente interesse è rappresentato dall'analisi del ruolo del microbiota intestinale e della sua interazione con la fertilità maschile e le patologie urologiche, come la prostatite. Quest'ultima sarà affrontata sia dal punto di vista medico che nutrizionale, esplorando il potenziale di approcci naturali e di modifiche dietetiche. Verranno inoltre discussi il varicocele e la disfunzione erettile, analizzando le possibili strategie di intervento a livello nutrizionale. Infine, il volume affronterà tematiche delicate come l'oncologia testicolare e il ruolo del nutrizionista nel supporto al paziente, l'aging testicolare e le nuove frontiere della seminologia.

Questo lavoro collettivo si propone come una risorsa preziosa per professionisti della salute, coppie in cerca di risposte e chiunque desideri approfondire la complessa interazione tra salute maschile, fertilità, nutrizione e stile di vita, nella convinzione che una conoscenza approfondita sia il primo passo verso scelte consapevoli e un futuro più fertile e sano.

Prefazione Presidente SIA

Alessandro Palmieri

Cari lettori,

come Presidente della società italiana di Andrologia, società che si occupa in generale del benessere del maschio e in particolare della fertilità maschile, è con grande piacere che vi presento questo eBook dedicato a un tema di crescente rilevanza: la nutrizione e la fertilità maschile.

Negli ultimi anni, l'attenzione verso la salute riproduttiva maschile è aumentata, non solo in ambito medico ma anche nella consapevolezza collettiva. Tuttavia, troppo spesso il ruolo dell'alimentazione viene sottovalutato, nonostante sia un fattore chiave per il benessere ormonale, la qualità del liquido seminale e, più in generale, la salute dell'uomo.

Questo lavoro nasce con l'obiettivo di offrire una guida chiara, basata sulle più recenti evidenze scientifiche, per aiutare uomini di tutte le età a comprendere l'importanza di uno stile di vita sano e, in particolare, di un'alimentazione equilibrata, nella prevenzione e nel trattamento dei disturbi legati alla fertilità.

Ringrazio tutti gli esperti che hanno contribuito alla realizzazione di questo eBook, condividendo le loro competenze e la loro passione.

Sono certo che queste pagine saranno non solo una fonte preziosa di informazioni, ma anche uno stimolo a prendersi cura di sé in modo più consapevole.

Buona lettura!

Prefazione scientifica

Veronica Corsetti & Serena Capurso

La fertilità maschile rappresenta oggi un ambito di crescente interesse clinico e scientifico, alla luce del preoccupante aumento dei casi di infertilità di coppia e della progressiva riduzione della qualità del liquido seminale osservata su scala globale. Se in passato l'attenzione si concentrava quasi esclusivamente sulla salute riproduttiva femminile, le più recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato la necessità di un approccio integrato, che riconosca pienamente il ruolo cruciale della componente maschile.

Numerosi fattori – genetici, endocrinologici, ambientali, nutrizionali e comportamentali – influenzano in modo diretto e significativo la qualità del liquido seminale e, più in generale, la funzione riproduttiva dell'uomo. Diventa quindi fondamentale adottare una prospettiva multidisciplinare che coinvolga andrologi, endocrinologi, nutrizionisti, biologi, psicologi e altri specialisti, con l'obiettivo condiviso di costruire percorsi personalizzati di prevenzione, diagnosi e intervento.

Questo ebook nasce dall'impegno e dalla collaborazione di due biologhe nutrizioniste, la Dott.ssa *Veronica Corsetti*, coordinatrice del **GIS Nutrizione della SIRU** (Società Italiana della Riproduzione Umana), e della Dott.ssa *Serena Capurso*, responsabile dell'**Area Nutrizione della SIA** (Società Italiana di Andrologia). Da anni siamo entrambe impegnate nella divulgazione scientifica sul tema, lavoriamo con dedizione affinché la fertilità maschile riceva l'attenzione che merita, sia da parte della comunità medica che dell'opinione pubblica. La nostra attività è animata dalla profonda convinzione che una maggiore consapevolezza, fondata su conoscenze rigorose, possa rappresentare un passo fondamentale verso il miglioramento della salute riproduttiva maschile.

Nel cuore delle due società scientifiche che rappresentiamo, risiede il principio fondamentale della multidisciplinarietà. Crediamo fermamente che solo attraverso l'integrazione di competenze e professionalità diverse sia possibile garantire un approccio olistico e centrato sul paziente. Le figure professionali che coesistono all'interno delle nostre società scientifiche – medici, biologi, psicologi e altri esperti – si uniscono con l'obiettivo di mettere l'uomo e la sua salute al centro del percorso.

Questo ebook non è solo uno strumento di divulgazione, ma anche il frutto di un impegno concreto nel creare una rete di conoscenze, competenze e sensibilità, capace di rispondere alle esigenze di ogni paziente. La varietà di figure professionali coinvolte testimonia il nostro sforzo nel promuovere una cultura della collaborazione e nell'offrire soluzioni che siano efficaci, scientifiche e, soprattutto, umane.

Lo stigma sociale associato ai problemi di fertilità maschile contribuisce frequentemente a ritardi nella diagnosi, rendendo ancora più importante sensibilizzare sul tema. Proprio per questo, abbiamo deciso di approfondire tematiche a 360 gradi, che possano servire sia come strumento di aggiornamento per i professionisti, sia come guida per la popolazione generale. Il nostro obiettivo è che chiunque legga questo ebook possa rendersi conto dell'importanza della prevenzione primaria e di uno stile di vita sano nel preservare e migliorare la fertilità maschile.

In quest'ottica, il presente ebook offre un contributo chiaro, aggiornato e basato sulle più recenti evidenze, integrando aspetti medici, nutrizionali e legati allo stile di vita. La struttura dell'opera segue un'organizzazione sistematica, con capitoli tematici che approfondiscono:

- le cause organiche e genetiche dell'infertilità maschile;
- l'influenza dell'ambiente e degli interferenti endocrini;
- il ruolo degli stili di vita e dell'attività fisica;
- l'impatto dell'alimentazione, dei micronutrienti, degli integratori e delle strategie nutrizionali;
- le principali patologie correlate, come obesità, prostatiti e varicocele.

Ciascun capitolo, curato da esperti di diverse discipline, coniuga rigore scientifico e applicabilità pratica, proponendo strategie di prevenzione e trattamento efficaci e personalizzabili. Questa pubblicazione intende essere non solo una risorsa formativa per i professionisti della salute, ma anche un riferimento divulgativo per il pubblico generale, interessato a comprendere come preservare e migliorare la propria fertilità attraverso scelte consapevoli e basate sulla scienza. In un contesto sempre più caratterizzato da fattori di rischio ambientali e abitudini poco salutari, l'obiettivo è offrire strumenti concreti e validati per prendersi cura della salute riproduttiva maschile, a partire da un approccio preventivo, integrato e multidimensionale.

Sezione

1

Basi fisiologiche e cliniche

1. Fisiologia dell'apparato riproduttivo maschile: una “overview” sulle gonadi e sulle vie spermatiche

A cura del Dott. Nicola Arrighi

L'**apparato riproduttivo maschile**, un complesso sistema di organi, ha come **obiettivo primario la produzione di gameti maschili (spermatozoi) e la loro deposizione nel tratto genitale femminile**. Di fatto, però, il ruolo di questo apparato non si esaurisce nell'ambito “riproduttivo”. Il semplice fatto che la maturazione fisica (legata all'età) sia strettamente legata alla capacità riproduttiva, ha molteplici risvolti.

La nostra sessualità (e, “nel caso maschile”, virilità) è legata a **caratteristiche sessuali “secondarie”**. È da questo che emerge l'evidenza che l'apparato riproduttivo è un crocevia fondamentale della salute. La salute generale dell'organismo si riflette sull'apparato genitale e sulla sua funzione. Essa stessa arriva a condizionare/controllare altri apparati, che apparentemente non hanno a che fare con la procreazione.

Questo capitolo ha la funzione di fornirci una minima introduzione della fisiologia dell'apparato, permettendo di introdurre molti degli aspetti che poi si affronteranno negli altri capitoli. Per ragioni di spazio, si cercherà di fornire una visione "d'insieme", senza addentrarsi in aspetti specifici di ricerca, tuttora in fase di rapida evoluzione delle evidenze.

I TESTICOLI: LE FABBRICHE DEGLI SPERMATOZOI

I **testicoli**, contenuti nello scroto, sono le **ghiandole sessuali maschili**. La loro posizione esterna al corpo, all'interno dello scroto, garantisce una **temperatura leggermente inferiore a quella corporea**, condizione essenziale per la spermatogenesi. Questo aspetto avrà estrema rilevanza per due aspetti: la patologia legata alla discesa dei testicoli nello scroto, e l'aumento di temperatura che può determinarsi in alcune patologie, come il varicocele (vedi capitoli successivi).

La struttura testicolare è complessa e riflette di fatto la molteplicità di funzioni all'interno dello stesso.

L'unità funzionale deputata alla produzione di spermatozoi è il **tubulo seminifero**. In realtà possiamo immaginarlo come una struttura in cui convivono 3 popolazioni cellulari:

- **cellule peritubulari**: sono cellule miofibroblastiche, poste a stretto contatto con la lamina basale (stato di collagene). Si trovano circolarmente nel tubulo e formano strati concentrici. Hanno capacità contrattile, ma non solo. Sono sensibili a numerosi fattori paracrini ed endocrini, nonché instaurano un dialogo continuo con le altre popolazioni tubulari. La loro degenerazione funzionale porta ad un quadro di "ialinizzazione", che è l'aspetto istologico tipico della perdita strutturale del testicolo.
- **cellule di Sertoli**: all'interno dei tubuli seminiferi, le cellule di Sertoli svolgono un ruolo di supporto per le cellule germinali, fornendo loro nutrienti e fattori di crescita. Il rapporto tra cellule di Sertoli e numero di cellule germinali (e quindi spermatozoi) è abbastanza regolare (1.5 in rapporto agli spermatozoi). Il loro numero totale determina di fatto il volume finale dei testicoli e crescono in numero fino a circa il XV anno di età (fenomeno strettamente legato all'esposizione alle gonadotropine). Altro aspetto fondamentale sono i legami ("tight

junction”) molto stretti tra cellule di Sertoli stesse, volte a formare la barriera “testicolo-ematica”.

- **cellule germinali:** attraverso 4 stadi maturativi “maggiori”, arrivano ad originare il gamete maschile, ovvero lo spermatozoo. Le cellule diploidi si replicano (spermatogoniogenesi). Alcune cellule tetraploidi si dividono ad originare cellule aploidi. È questo il fenomeno meiotico nella gonade maschile, necessario a dare origine agli spermatidi. Da questi ultimi, originano gli spermatozoi testicolari (spermiogenesi), che a loro volta vengono rilasciati all’interno del tubulo. Quest’ultimo processo invece porta il nome di “spermiazione”. La durata dell’intero fenomeno è oggetto di dibattito, ma si stima essere attorno ai 74 giorni. Va però precisato che il processo inizia in fasi diverse nelle diverse aree del tubulo, determinando una struttura “ad elica” della popolazione cellulare e un progressivo, nonché continuo, rilascio. Nei primati (e quindi verosimilmente nell’uomo) la produzione degli spermatozoi è controllata attraverso il numero di cellule progenitrici che entrano in meiosi. È quindi qui che avviene il controllo ormonale della spermiogenesi, mediante un meccanismo a feed-back negativo (vedi sotto).

Il **compartimento interstiziale del testicolo** (10-15% del volume totale) non è deputato alla produzione di spermatozoi in maniera diretta, ma non per questo è meno importante. **Le cellule di Leydig** sono la popolazione più rappresentata e sono strutture cellulari molto ricche in reticolo endoplasmatico liscio e mitocondri: infatti sono tipiche cellule “steroidogeniche”. La loro proliferazione (relativamente lenta nell’adulto) è strettamente legata alla presenza dell’ormone luteinizzante (LH), ma anche a fattori paracrini prodotti dalle cellule di Sertoli. La funzione è quella di produrre il testosterone (di cui sono la principale, ma non unica fonte umana) e il fattore INSL-3 (insulin-like factor 3).

All’interno della componente interstiziale si annoverano anche **macrofagi** e **linfociti**. I primi, probabilmente mediante fattori paracrini, regolano la funzione delle cellule di Leydig, considerando che anche in questo caso il rapporto tra le due popolazioni è abbastanza stabile (1/50). Anche neurotrasmettitori e relativi fattori di segnale rientrano nel controllo della funzione.

IL VIAGGIO VERSO LA MATURAZIONE: EPIDIDIMO

Dall'**epididimo**, un lungo tubo arrotolato sulla parte posteriore di ciascun testicolo, gli spermatozoi vengono trasportati lentamente. Durante questo percorso, gli spermatozoi acquisiscono la capacità di muoversi e fecondare l'ovulo. Pur essendo un fenomeno ancora poco conosciuto, è condiviso che la capacità di legare la zona pellucida, la capacitazione e la competenza alla reazione acrosomiale viene qui acquisita. L'epididimo funge anche da riserva di spermatozoi relativamente piccola, ma presente. Possono infatti essere qui immagazzinati per alcune settimane. Già dopo 2 settimane di astinenza sessuale, è possibile cominciare a osservare spermatozoi nelle urine. Una singola eiaculazione non determina il completo svuotamento della coda dell'epididimo e, dopo un completo svuotamento dato da più eiaculazioni, in circa 2 settimane la riserva viene ricreata.

IL DOTTO DEFERENTE: IL CAMMINO VERSO L'ESTERNO

Dal capo dell'epididimo origina il **dotto deferente**, un lungo tubo muscolare che risale attraverso il cordone spermatico fino alla cavità pelvica. Le contrazioni muscolari del dotto deferente permettono il trasporto attivo degli spermatozoi. Prima di raggiungere la prostata, il dotto deferente si unisce al dotto della vescicola seminale, formando il dotto eiaculatore.

LE GHIANDOLE ACCESSORIE: UN CONTRIBUTO ESSENZIALE

Queste ghiandole producono un liquido ricco di fruttosio, che fornisce energia agli spermatozoi e alcalinizza il liquido seminale, proteggendo gli spermatozoi dall'ambiente acido dell'uretra. La prostata circonda l'uretra e produce un liquido alcalino che contribuisce alla formazione dello sperma. Quest'organo rappresenta il *carrefour* laddove apparato urinario e riproduttivo maschile si intersecano e si uniscono. Infine, le ghiandole bulbouretrali producono muco, con la finalità di lubrificare i genitali prima dell'eiaculazione.

L'EIACULAZIONE: IL CULMINE DEL PROCESSO

Durante l'**eiaculazione**, le contrazioni muscolari del dotto deferente, delle vescichette seminali e della prostata spingono lo sperma lungo l'uretra. Lo sperma viene espulso all'esterno attraverso l'uretra, che funge da canale comune per l'apparato

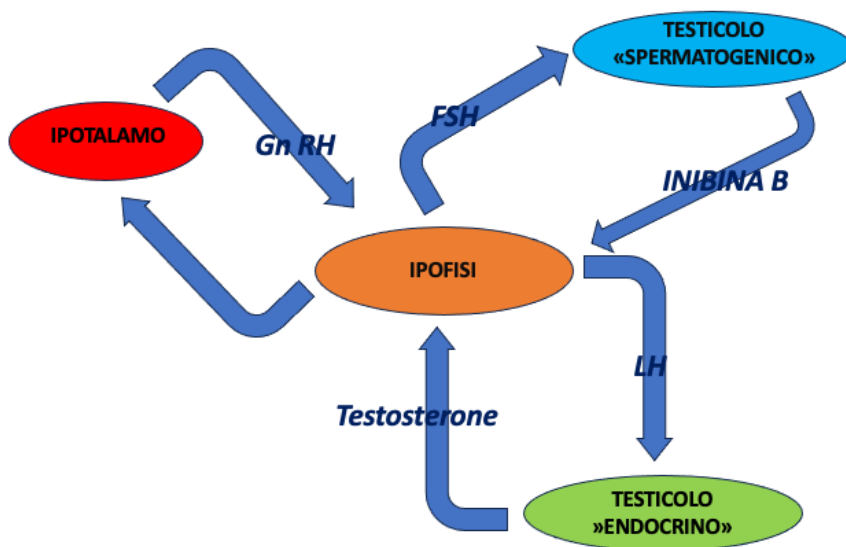
urinario e riproduttivo maschile. L'uretra stessa possiede delle strutture muscolari (i muscoli periuretrali) che determinano una peristalsi progressiva e abbastanza veloce nelle fasi eiaculatorie. Va precisato che questa muscolatura tende a perdere efficacia nel corso degli anni, e difficilmente può essere controllata in maniera consapevole, nonostante la natura striata delle fibre qui rappresentate.

IL CONTROLLO ORMONALE DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Il controllo ormonale della funzione testicolare e riproduttiva in generale, rappresenta un dato essenziale nella comprensione di questi apparati. Per ragioni di spazio, non potremo affrontare tutti gli aspetti che coinvolgono diversi sistemi, i quali a loro volta in maniera indiretta giocano un ruolo nella caratterizzazione sessuale (es. cute, scheletro, surrenali, muscoli etc).

L'**ipofisi**, tramite 2 ormoni, determina un ruolo diretto sul controllo del testicolo (sia inteso come ghiandola, che come gonade). Infatti l'adenoipofisi produce, sotto il controllo di un ormone ipotalamico (Gonadotropin Releasing Hormone, Gn RH), ormone follicolostimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH), che con un meccanismo estremamente efficiente di feed-back negativo, controllano rispettivamente la produzione di spermatozoi e di testosterone (o, per lo meno, la sua porzione maggioritaria). All'interno di tale schema, l'inibina B si trova a essere interfaccia ormonale prodotta dalle cellule germinali.

Queste 2 linee di controllo ormonali, anatomicamente estremamente vicine, sia nell'origine che nel target, sono potenzialmente indipendenti. In effetti sono descritte condizioni di modifica o compromissione di una sola di esse (1-2-3), con relative condizioni nosologiche e patologiche specifiche.



BIBLIOGRAFIA

1. Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S *Andrology 3rd Edition* 2010 Springer-Verlag Chap 2-3-15 pag 11-87; 263-278
2. Porst H, Reisman Y *The ESSM Syllabus of Sexual Medicine* 2012 MEDIX, Chap 2 Pagg 29-42
3. Campbell-Walsh *Urology 10th Edition Elsevier Saunders* 2012 Sect 4 Chap 20 pagg 591-610

2. La pubertà maschile

A cura del Dott. Paolo Turchi

LA PUBERTÀ MASCHILE

La pubertà segna il passaggio dall'infanzia all'età adulta, con una serie di trasformazioni che influenzano il corpo, le emozioni e le capacità sociali. Questo processo inizia generalmente **tra i 9 e i 14 anni** e può durare diversi anni. Possiamo schematizzare questo viaggio di trasformazione e crescita identificando **3 aspetti**: quello dei cambiamenti fisici, quello dei cambiamenti emozionali e psicologici e quello dell'igiene.

CAMBIAMENTI FISICI

Lo sviluppo dei **caratteri sessuali** trasforma gradualmente il ragazzo in uomo adulto. Si distinguono i **caratteri sessuali primari**, cioè la crescita degli organi genitali esterni da quelli **secondari**, che riguardano la voce, la peluria e lo sviluppo fisico.

Ormoni: il cambiamento centrale della pubertà è l'aumento della produzione di ormoni, in particolare del **testosterone** (T), che è responsabile della maggior parte delle trasformazioni fisiche nei ragazzi. La produzione di T da parte dei testicoli, viene stimolata e regolata dall'ipotalamo e dall'ipofisi che, dal centro del cervello, producono gli ormoni gonadotropi. L'ormone luteotropo (LH), che stimola la produzione testicolare di T, e in seguito, l'ormone follicolostimolante (FSH), che induce i testicoli stessi a produrre spermatozoi.

Sviluppo dei genitali: uno dei cambiamenti più evidenti durante la pubertà è lo **sviluppo dei genitali**. I testicoli e il pene aumentano di dimensioni e i testicoli iniziano a produrre spermatozoi. Anche lo scroto cambia, diventando più scuro e più rugoso.

Crescita corporea: durante la pubertà, i ragazzi sperimentano una **rapida crescita in altezza e peso**, spesso nota come

“scatto di crescita”. Questo periodo di crescita accelerata può durare fino a due anni e può comportare un aumento di altezza di 7-12 centimetri all’anno.

Variazioni della voce: il T influenza anche le **corde vocali**, che diventano più lunghe e spesse. Questo provoca un “cambio della voce”, con abbassamento del tono. Durante questo periodo, è normale che la voce dei ragazzi si incrini o si rompa mentre si adatta ai nuovi cambiamenti.

Sviluppo dei peli: uno dei segni più visibili della pubertà è la crescita dei peli corporei. I ragazzi iniziano a sviluppare peli pubici, seguiti dalla crescita dei peli alle gambe, sotto le ascelle, sul viso e su altre parti del corpo come il torace e la schiena.

CAMBIAMENTI EMOZIONALI E PSICOLOGICI

Autonomia e identità: durante la pubertà, i ragazzi iniziano a sviluppare un senso più forte di sé e della propria identità. Questo può comportare una maggiore esigenza di autonomia e indipendenza dai genitori e altre figure autoritarie.

Emozioni altalenanti: i cambiamenti ormonali possono influenzare anche le **emozioni**, rendendo i ragazzi più suscettibili a sbalzi d’umore e a sentimenti intensi. È normale che sperimentino una gamma di emozioni, dalla gioia e l’euforia alla tristezza e alla frustrazione.

Relazioni sociali: le **relazioni sociali** diventano particolarmente importanti durante la pubertà. I ragazzi possono iniziare a prestare maggiore attenzione alle amicizie e ai rapporti romantici. La pressione dei coetanei può diventare un fattore significativo, influenzando il comportamento e le scelte dei giovani.

SALUTE E IGIENE

Igiene personale: con l’aumento della **produzione di sudore e sebo**, è essenziale che i ragazzi prestino maggiore attenzione all’igiene personale durante la pubertà. Docce regolari, l’uso di deodoranti e una buona cura della pelle aiutano a prevenire problemi come l’acne.

Alimentazione e attività fisica: una **dieta equilibrata** e l'**esercizio fisico regolare** sono fondamentali per sostenere la crescita e lo sviluppo durante la pubertà. I ragazzi dovrebbero essere incoraggiati a consumare una varietà di alimenti nutrienti e a partecipare ad attività fisiche per mantenere un corpo sano.

EDUCAZIONE SESSUALE

Conoscenza del proprio corpo: è importante che i ragazzi ricevano una corretta educazione sessuale per **comprendere i cambiamenti che stanno vivendo**. Conoscere il proprio corpo e il funzionamento dei propri organi riproduttivi può aiutare a ridurre l'ansia e a promuovere una visione positiva della sessualità.

Relazioni e consenso: l'educazione sessuale dovrebbe includere anche informazioni sulle **relazioni sane, il consenso e il rispetto reciproco**. È essenziale che i ragazzi imparino a comunicare in modo efficace e a prendere decisioni responsabili riguardo alla loro vita sessuale.

La pubertà è dunque un periodo complesso e affascinante nella vita di un ragazzo, caratterizzato da significativi cambiamenti fisici, emotivi e sociali. Comprendere questi cambiamenti e ricevere il giusto supporto da parte di genitori, educatori e professionisti della salute, può aiutare i giovani a navigare questa fase con fiducia e consapevolezza.

Nella maggior parte dei casi tutto questo avviene in tempi variabili ma comunque compresi tra i 9 e i 14 anni. Se questi cambiamenti iniziano prima dei 9 anni o se iniziano dopo i 14 anni, si parla rispettivamente di **pubertà precoce e pubertà ritardata** ed è importante individuare l'una e l'altra, perché si tratta di situazioni patologiche che espongono i ragazzi a diversi problemi.

GENITALI (G)

G1- Età Prepuberale Pene, testicoli, scroto di dimensioni infantili.

**G2- Età 11.64
(9.50-13.78)**
Ingrossamento dello scroto e dei testicoli, senza aumento di volume del pene. Iniziale pigmentazione dello scroto.



**G3- Età 12.85
(10.77-14.93)**
Aumento del pene, specie in lunghezza. Ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli.



**G4- Età 13.7
(11.73-15.81)**
Aumento del pene, soprattutto in spessore, con sviluppo del glande. Ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli. Iperpigmentazione della cute scrotale.



**G5- Età 14.92
(12.72-17.12)**
Genitali di forma e dimensioni adulte.



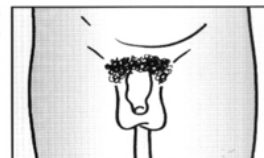
PELI PUBICI (PH)

PH1- Età Prepuberale Assenza di peli pubici

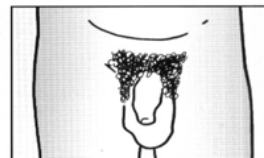
**PH2-Età 13.44
(11.26-15.62)**
Pochi peli lunghi, poco pigmentati, sottili, lisci o leggermente arricciati, soprattutto alla base del pene.



**PH3-Età 13.90
(11.82-15.98)**
Peli più scuri, grossi, arricciati, sparsi sul pube.



**PH4-Età 14.36
(12.20-16.52)**
Peli di tipo adulto, su una superficie più ridotta rispetto a quella dell'adulto.



**PH5-Età 15.18
(13.04-17.32)**
Peli di tipo adulto per qualità e quantità.

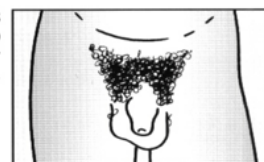


Figura 1: La scala di Tanner Consente di classificare lo stadio dello sviluppo in base all'aspetto dei genitali esterni e della crescita dei peli pubici.

1. Bangalore Krishana K and Witchel SF. *Normal Puberty(review)* (2024). *Endocrinol Metab Clin North Am*, Jun;53(2):183-194. doi: 0.1016/j.ecl.2024.01.001
2. Bonomi M, Cangiano B, Cianfarani S et al. (2025) *Management of andrological disorders from childhood and adolescence to transition age: guidelines from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) in collaboration with the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP)—Part-1* *J Endocrinol Invest*. Jan;48(1):1-22.<https://doi.org/10.1007/s40618-024-02435x>

3. La pubertà maschile: quando i tempi non sono giusti

A cura del Dott. Paolo Turchi

Un **inizio della pubertà prima dei 9 anni è definito precoce**, mentre **l'assenza dei cambiamenti fisici tipici della pubertà a 14 anni è definito come ritardo puberale**.

PUBERTÀ RITARDATA MASCHILE

La **pubertà ritardata** nei soggetti maschi è definita come **il mancato ingresso nella pubertà entro l'età di 14 anni o il mancato completamento del processo**, con un ritmo prolungato di sviluppo puberale, oltre i 5,2 anni. È una condizione che colpisce **fino al 2% degli adolescenti**. Nei ragazzi è principalmente correlata (63-64% dei casi) a una condizione autolitante, chiamata **ritardo costituzionale della crescita e della pubertà** (CDGP), mentre la parte rimanente è costituita da condizioni patologiche che determinano un ipogonadismo, cioè una ridotta funzione dei testicoli, funzionale o persistente.

CAUSE

FATTORI GENETICI:

- **la pubertà ritardata può essere ereditaria.**
Se uno o entrambi i genitori hanno sperimentato una pubertà ritardata, è possibile che il loro figlio possa manifestare lo stesso pattern. In questi casi si parla di ritardo puberale costituzionale (CDGP) e in genere non necessita di terapie;
- **sindrome di Klinefelter.** I maschi che sono portatori di questa condizione genetica, hanno un corredo cromosomico caratterizzato da un cromosoma X sovrannumerario (47XXY) che può provocare, tra le altre manifestazioni, un ritardato sviluppo puberale.

FATTORI LEGATI AL COMPORTAMENTO:

- **malnutrizione.** Una dieta inadeguata può ritardare l'inizio della pubertà. Il corpo ha bisogno di una certa quantità di nutrienti per innescare i cambiamenti ormonali necessari per la pubertà;
- **attività fisica eccessiva.** Atleti giovani che si sottopongono a intensi allenamenti, possono sperimentare ritardi nella pubertà a causa dello stress fisico e della bassa percentuale di grasso corporeo.

CONDIZIONI MEDICHE:

- **disturbi endocrini.** Problemi con le ghiandole che producono ormoni, come la tiroide o le ghiandole pituitarie, possono influenzare la pubertà;
- **malattie croniche.** Condizioni come il diabete, le malattie renali e la fibrosi cistica possono interferire con la crescita e lo sviluppo.

SEGNIE SINTOMI

Il segno più evidente della pubertà ritardata è la **mancata comparsa dei caratteri sessuali** primari (crescita dei genitali) e secondari (cambiamenti fisici) tipici della pubertà nei tempi previsti. Se un ragazzo non mostra segni di pubertà entro i 14 anni, è consigliabile consultare un medico.

DIAGNOSI

Inizia con una valutazione della storia medica e familiare del ragazzo, seguita da una visita. Il medico può richiedere **esami del sangue per misurare i livelli ormonali** (in particolare T, LH, FSH e PRL) e, in alcuni casi, è indicato un **esame radiografico della mano e del polso per valutare l'età ossea**, che può indicare se la crescita scheletrica è coerente con quella anagrafica o è in ritardo.

TRATTAMENTI

- **osservazione e attesa.** In molti casi, la pubertà ritardata è una variante normale dello sviluppo e non richiede alcun trattamento. Il medico può raccomandare di monitorare il ragazzo per un periodo di tempo per vedere se la pubertà inizia spontaneamente. Nel ritardo puberale costituzionale lo sviluppo può iniziare dai 14 ai 16 anni;
- **terapia ormonale.** Se c'è una carenza ormonale, la terapia con ormoni può essere utile. La somministrazione di T per via iniet-

tiva, ad esempio, può stimolare un regolare sviluppo puberale nei ragazzi;

- **trattamento delle condizioni mediche sottostanti.**

Se una condizione medica è la causa della pubertà ritardata, trattare la condizione può aiutare a innescare la pubertà.

IMPATTO PSICOLOGICO

La **pubertà ritardata** può avere un **impatto significativo sulla salute emotiva e psicologica** di un ragazzo. È importante che i genitori e gli educatori forniscano supporto emotivo e, se necessario, cerchino l'aiuto di un consulente o di uno psicologo.

PUBERTÀ PRECOCE MASCHILE

Questa condizione è definita come l'inizio dei cambiamenti puberali prima degli 9 anni di età.

CAUSE:

- **fattori genetici.** La predisposizione genetica gioca un ruolo importante nella pubertà precoce. Se uno o entrambi i genitori hanno avuto una pubertà precoce, è probabile che anche il bambino possa manifestare questa condizione;
- **condizioni mediche.** Da considerare i tumori cerebrali, le anomalie genetiche e le malattie endocrine, come l'ipotiroidismo o l'iperplasia surrenale congenita;
- **esposizione a ormoni.** Ormoni esogeni, come il T, possono accelerare l'inizio della pubertà. Questo può verificarsi attraverso medicinali, creme o prodotti che contengono ormoni;
- **obesità.** Anche l'obesità infantile e, più in generale, l'eccesso di tessuto adiposo possono influenzare la produzione di ormoni, accelerando il processo puberale.

SINTOMI:

- **sviluppo fisico.** I ragazzi con pubertà precoce mostrano segni fisici come la crescita dei peli pubici e ascellari, l'aumento della massa muscolare, il cambiamento dell'odore corporeo, la comparsa di acne e, soprattutto, la crescita del pene e dei testicoli. In particolare, un volume testicolare uguale o maggiore di 4ml, è considerato il primo segno di pubertà precoce. Se l'aumento di volume riguarda un solo testicolo, o se alla visita si palpano nodularità testicolari, si deve pensare a un tumore testicolare;

- **crescita accelerata.** I ragazzi con pubertà precoce spesso sperimentano una precoce crescita in altezza, ma possono smettere di crescere prima del previsto, assumendo una statura finale più bassa rispetto ai coetanei;
- **cambiamenti emotivi.** La pubertà precoce può provocare cambiamenti emotivi, tra cui irritabilità, sbalzi d'umore e aumento dell'ansia.

DIAGNOSI:

- **esami clinici:** Un pediatra o endocrinologo/andrologo esaminerà il bambino, valutando i segni fisici della pubertà e confrontandoli con le curve di crescita standard;
- **test ormonali:** Utili a misurare i livelli di ormoni come il T e l' LH, che sono elevati durante la pubertà;
- **imaging:** La RM o la TAC possono essere utilizzate per identificare eventuali anomalie cerebrali o tumori possibili cause di pubertà precoce;
- **test genetici:** I test genetici possono aiutare a identificare mutazioni o anomalie cromosomiche legate alla condizione.

TRATTAMENTO:

- **trattamento delle condizioni mediche:** Se la pubertà precoce è causata da una condizione medica sottostante, il trattamento di tale condizione può risolvere i sintomi;
- **farmaci:** Gli analoghi della gonadotropina possono essere utilizzati efficacemente per interrompere la produzione di ormoni che causano la pubertà precoce;
- **supporto psicologico:** Il supporto psicologico è essenziale per aiutare i ragazzi a gestire i cambiamenti emotivi e sociali legati alla pubertà precoce.

La pubertà precoce maschile è una condizione complessa che richiede un intervento multidisciplinare.

Comprendere le cause, riconoscere i sintomi e fornire un trattamento adeguato, aiuta i ragazzi a navigare attraverso questa fase critica dello sviluppo con il minimo impatto negativo sulla loro salute e benessere. La collaborazione tra medici, genitori e psicologi è essenziale per garantire che i ragazzi ricevano il supporto necessario per affrontare la pubertà precoce in modo sano e positivo.

1. Brunner HG, Otten BJ (1999) *Precocious puberty in boys*. N Engl J Med 341:1763–1765. <https://doi.org/10.1056/NEJM>
2. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, et al (2021) *Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review*. Eur J Pediatr 180:3073– 3087. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04022-1>
3. Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR (2016) *Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent?* Arch Dis Child 101:767–771. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310375>
4. Zhu J, Choa RE, Guo MH, et al (2015) *A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*. J Clin Endocrinol Metab 100:646. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1080>

4. Le patologie genetiche e l'infertilità maschile

A cura della Dott.ssa Marina Baldi

L'infertilità colpisce l'8%-12% delle coppie in tutto il mondo ed il fattore maschile contribuisce a quasi il 50% della casistica (1). L'infertilità maschile viene diagnosticata principalmente in base alla valutazione dei parametri seminali.

La **spermatogenesi** è un processo altamente complesso che avviene attraverso successive fasi di maturazione del gamete maschile, che coinvolgono diversi percorsi molecolari. La spermatogenesi umana richiede infatti un'espressione orchestrata di una **moltitudine di geni e coinvolge la trascrizione dinamica di oltre 4000 geni** in vari sottotipi di cellule germinali (2). Attualmente si stima che **fattori genetici**, come anomalie cromosomiche strutturali, aneuploidie, microdelezioni del cromosoma Y, e **difetti monogenici** siano responsabili di almeno il 15%-30% dell'infertilità maschile (2,3). Diversi studi hanno identificato ulteriori fattori genetici che includono difetti monogenici e multigenici associati all'infertilità maschile. Tuttavia, l'eziologia rimane oscura nella maggior parte degli uomini sterili (~40%) e l'identificazione di nuovi fattori genetici collegati all'infertilità maschile idiopatica è una delle principali attività della ricerca nel settore (4).

È una pratica di routine ricercare eventuali anomalie citogenetiche, come primo passo, negli individui sterili idiopatici. Le **anomalie cromosomiche variano dal 5% al 15% negli uomini sterili**, con la prevalenza più elevata negli uomini con completa assenza di spermatogenesi (5). L'aneuploidia è una delle anomalie cromosomiche più comuni negli uomini sterili ed è generalmente associata a NOA (6). La **sindrome di Klinefelter** con cariotipo 47,XXY o le sue varianti è l'aneuploidia più comune e si riscontra in circa il 14% degli uomini azoospermici (7). La

sindrome di Klinefelter ha una frequenza stimata di 1 su 7 tra gli uomini NOA (8). Altra aneuploidia cromosomica numerica è la 47,YYY, che è rara: gli uomini con questo cariotipo possono avere una fertilità normale, ma con una maggiore probabilità di infertilità rispetto ai maschi con cariotipo normale 46,XY.

Oltre alle alterazioni numeriche cromosomiche, anche le **anomalie strutturali** come delezioni, duplicazioni, inversioni e traslocazioni sono comunemente osservate in circa il 5% degli uomini infertili (9). Le traslocazioni robertsoniane, in cui i bracci lunghi di due cromosomi acrocentrici si fondono per formare un lungo cromosoma con un singolo o doppio centromero, sono osservate nello 0,8% degli uomini infertili. L'incidenza è maggiormente riscontrata negli uomini oligozoospermici rispetto agli uomini azoospermici (10). Le traslocazioni robertsoniane più comunemente osservate sono der (13;14) e der (14;21), di cui der (13;14) è predominante (11).

Sebbene considerata una variante normale del cariotipo, l'**inversione pericentrica** del cromosoma 9; inv (9) (p11q12) è un altro riarrangiamento cromosomico frequente e interessante. Studi di popolazioni infertili hanno riportato la presenza di inv (9) (p11q12) nel 4,69% degli uomini infertili e quindi l'incidenza di tale variante negli uomini infertili è significativamente più alta di quella della popolazione normale (12). Un altro studio recente ha riportato una inversione pericentrica del cromosoma 9 con diversi punti di rottura: inv (9) (p23q22.3) in individui infertili dell'Europa sud-orientale (13). Le inversioni pericentriche possono influenzare i risultati riproduttivi dei maschi portatori aumentando il rischio di anomalie cromosomiche numeriche nelle cellule gametiche mature (13).

Le **microdelezioni del cromosoma Y** sono piccole delezioni cromosomiche che sono solitamente submicroscopiche (<5 Mb) e sfuggono al rilevamento dell'esame citogenetico tradizionale del cariotipo. Delezioni de novo sul braccio lungo del cromosoma Y (Yq) negli uomini azoospermici hanno consentito di localizzare geni indispensabili per la spermatogenesi su Yq (14). Successivamente, l'intero cluster genico nella regione distale del braccio lungo del cromosoma Y è stato denominato regione del fattore azoospermia (AZF). Vogt et al. e Skaletsky et al. hanno definito la regione AZF

e identificando i geni essenziali per la fertilità maschile in questa regione (15,16). La regione AZF nel braccio lungo del cromosoma Y è ulteriormente classificata nelle regioni AZF a (792 kb), AZF b (6,2 Mb) e AZF c (4,5 Mb) (17,18). Le regioni AZF a, AZF b e AZF c ospitano diversi geni che sono espressi esclusivamente o arricchiti nel testicolo e quindi hanno probabilmente un potenziale ruolo nella spermatogenesi (19).

Circa il 7% degli uomini infertili presenta microdelezioni del cromosoma Y. Tra gli uomini infertili, il 55% degli uomini con arresto della maturazione e sindrome delle sole cellule di Sertoli presenta microdelezioni del cromosoma Y (20). Diversi studi hanno dimostrato che le microdelezioni nella regione AZF C sono le più comuni (massimo 80%), seguite da AZF B (massimo 5%) e AZF A (massimo 4%) (21). Sebbene le microdelezioni siano solitamente comuni negli uomini azoospermici (16,90%), sono spesso presenti anche negli uomini oligozoospermici (22). La prevalenza delle microdelezioni nella regione AZF può variare tra uomini infertili con diverse origini etniche.

Gli uomini ereditano un singolo cromosoma X e sono quindi emizigoti per i geni legati all'X. In precedenza, studi genomici avevano dimostrato che anche nel cromosoma X sono localizzati geni coinvolti nella spermatogenesi (23). **Tex11** è stato il primo gene identificato legato all'X, che forma foci distinti sui cromosomi meiotici durante la gametogenesi sia maschile che femminile. I topi maschi con deficit di Tex11 mostrano una riparazione difettosa delle rotture del doppio filamento e una disregolazione del crossing over, che si traduce ulteriormente nell'apoptosi degli spermatociti nella fase di pachitene con conseguente infertilità (24, 25). TEX11 sembra essere un importante gene candidato alla regolazione della infertilità maschile ed è ora incluso nei protocolli di diagnosi genetica dell'infertilità maschile.

I difetti spermatogenici quantitativi, dovuti a insufficienza testicolare primaria, possono manifestarsi come fenotipi vari che vanno dall'**azoospermia** (nessuno spermatozoo nell'eiaculato) all'**oligozoospermia** (concentrazione di spermatozoi < 15 milioni/ml). Ad oggi, vari studi hanno riportato un totale di 13 geni associati alla NOA (azoospermia non ostruttiva) a causa

dell'arresto della maturazione della cellula gametica (26, 27, 28). Tuttavia, è ancora poco diffusa la possibilità di esaminare questi geni specifici per la diagnosi genetica della NOA, nella pratica clinica di routine. I difetti qualitativi della spermatogenesi identificati tramite analisi del liquido seminale di routine, includono difetti nella morfologia dello sperma, nella motilità e nei parametri funzionali, come l'integrità del DNA e della cromatina. I geni le cui mutazioni causano il difetto morfologico, ad oggi conosciuti sono 14.

Per più di due decenni, la **genetica della CBAVD** (agenesia bilaterale congenita dei vasi deferenti) è rimasta limitata al gene CFTR. La CBAVD è stata ampiamente studiata nei caucasici e gli studi genotipo-fenotipo hanno dimostrato due gruppi di mutazioni CFTR. Le mutazioni gravi con praticamente nessuna proteina CFTR funzionale o proteina CFTR inadeguata, sono classificate come Classe I, II e III. L'altro gruppo è costituito da mutazioni lievi con sufficiente attività residua CFTR, per sostenere la funzione pancreatica. Queste mutazioni CFTR sono classificate come classe IV, V (29). Una mutazione CFTR grave e una lieve vengono rilevate nell'88% degli uomini con CBAVD e due mutazioni CFTR lievi vengono rilevate nel 12% dei CBAVD, ma questi uomini non sono mai portatori di due mutazioni CFTR gravi (30). Le mutazioni del gene CFTR vengono rilevate nel 60%-70% dei CBAVD isolati e il 30%-40% dei casi di CBAVD può avere un'eziologia genetica diversa dal CFTR (31, 32). F508del è la mutazione del gene CFTR più comunemente segnalata negli uomini caucasici con CBAVD, mentre IVS-9 c. 1210-12 (5) è la variante CFTR più comunemente segnalata negli uomini non caucasici con CBAVD.

Con la disponibilità di NGS, sono in corso tentativi di chiarire l'eziologia genetica delle alterazioni dello spermiogramma diversa da CFTR. Ad esempio, un **nuovo gene patogeno denominato ADGRG2**, è stato rilevato nell'11%-15% dei CBAVD CFTR -negativi (33, 34). Anche mutazioni dei geni PANK2, SCNN1B e CA12 sono segnalati in presenza di CBAVD (35, 36).

In conclusione, **la genetica dell'infertilità maschile** è ancora lontana dall'essere completamente chiarita e certamente le tecnologie, in continuo miglioramento, consentiranno di ottenere informazioni sempre più precise.

1. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. *Male infertility*. Lancet. 2021;397:319–33
2. Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. *Genetics of male infertility*. Curr Urol Rep. 2016;17:70.
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. *Genetics of male infertility*. Nat Rev Urol. 2018;15:369–84
4. Krausz C. *Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:271–85.
5. Vincent MC, Daudin M, De MP, Massat G, Mieusset R, Pontonnier F, et al. *Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: A 25-year experience*. J Androl. 2002;23:18–22
6. Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. *Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI*. Hum Reprod. 2002;17:570–5.
7. Walsh TJ, Pera RR, Turek PJ. The genetics of male infertility. Semin Reprod Med. 2009;27:124–36
8. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihlajev V, Pomm K, Ladva R, et al. *Causes of male infertility: A 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts*. Hum Reprod. 2017;32:18–31
9. McLachlan RI, O'Bryan MK. *Clinical review#: State of the art for genetic testing of infertile men*. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1013–24
10. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. *Cytogenetics of infertile men*. Hum Reprod. 1996;11(Suppl 4):1–24

11. Engels H, Eggermann T, Caliebe A, Jelska A, Schubert R, Schüler HM, et al. *Genetic counseling in Robertsonian translocations der (13;14): Frequencies of reproductive outcomes and infertility in 101 pedigrees*. Am J Med Genet A. 2008;146A:2611–6
12. Mozdarani H, Meybodi AM, Karimi H. *Impact of pericentric inversion of Chromosome 9 (inv (9) (p11q12)) on infertility*. Indian J Hum Genet. 2007;13:26–9
13. Sismani C, Rapti SM, Iliopoulou P, Spring A, Neroutsou R, Lagou M, et al. *Novel pericentric inversion inv (9)(p23q22.3) in unrelated individuals with fertility problems in the Southeast European population*. J Hum Genet. 2020;65:783–95
14. Tiepolo L, Zuffardi O. *Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm*. Hum Genet. 1976;34:119–24
15. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. *The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes*. Nature. 2003;423:825–37
16. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. *Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11*. Hum Mol Genet. 1996;5:933–43
17. Yu XW, Wei ZT, Jiang YT, Zhang SL. *Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients*. Int J Clin Exp Med. 2015;8:14634–46
18. Colaco S, Modi D. *Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility*. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16:14
19. Krausz C, Casamonti E. *Spermatogenic failure and the Y chromosome*. Hum Genet. 2017;136:637–55.
20. Punjani N, Kang C, Schlegel PN. *Clinical implications of Y chromosome microdeletions among infertile men*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34:101471

21. Bansal SK, Jaiswal D, Gupta N, Singh K, Dada R, Sankhwar SN, et al. *Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: An original study, meta-analyses, and trial sequential analyses*. Sci Rep. 2016;6:19798.
22. Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. *Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility*. Genet Mol Res. 2016;15:gmr8426
23. Zheng K, Yang F, Wang PJ. *Regulation of male fertility by X-linked genes*. J Androl. 2010;31:79–85
24. Adelman CA, Petrini JH. *ZIP4H (TEX11) deficiency in the mouse impairs meiotic double strand break repair and the regulation of crossing over*. PLoS Genet. 2008;4:e1000042.
25. Yang F, Gell K, van der Heijden GW, Eckardt S, Leu NA, Page DC, et al. *Meiotic failure in male mice lacking an X-linked factor*. Genes Dev. 2008;22:682–91
26. Riera-Escamilla A, Enguita-Marruedo A, Moreno-Mendoza D, Chianese C, Sleddens-Linkels E, Contini E, et al. *Sequencing of a ‘mouse azoospermia’ gene panel in azoospermic men: Identification of RNF212 and STAG3 mutations as novel genetic causes of meiotic arrest*. Hum Reprod. 2019;34:978–88.
27. Schilit SL, Menon S, Friedrich C, Kammin T, Wilch E, Hanscom C, et al. *SYCP2 translocation-mediated dysregulation and frameshift variants cause human male infertility*. Am J Hum Genet. 2020;106:41–57
28. van der Bijl N, Röpke A, Biswas U, Wöste M, Jessberger R, Kliesch S, et al. *Mutations in the stromal antigen 3 (STAG3) gene cause male infertility due to meiotic arrest*. Hum Reprod. 2019;34:2112–9
29. Boyle MP, De Boeck K. *A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTR defect*. Lancet Respir Med. 2013;1:158–63
30. Hussein TM, Zakaria NH, Zahran AM. *Clinical, laboratory and genetic assessment of patients with congenital bilateral absent vas deferens*. Andrologia. 2011;43:16–22

31. Gaikwad A, Khan S, Kadam S, Shah R, Kulkarni V, Kumaraswamy R, et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related male infertility: Relevance of genetic testing and counselling in Indian population*. Indian J Med Res. 2020
32. Lu S, Cui Y, Li X, Zhang H, Liu J, Kong B, et al. *Association of cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator gene mutation with negative outcome of intracytoplasmic sperm injection pregnancy in cases of congenital bilateral absence of vas deferens*. Fertil Steril. 2014;101:1255–60
33. Patat O, Pagin A, Siegfried A, Mitchell V, Chassaing N, Faguer S, et al. *Truncating mutations in the adhesion G protein-coupled receptor G2 gene ADGRG2 cause an X-linked congenital bilateral absence of vas deferens*. Am J Hum Genet. 2016;99:437–42.
34. Yang B, Wang J, Zhang W, Pan H, Li T, Liu B, et al. *Pathogenic role of ADGRG2 in CBAVD patients replicated in Chinese population*. Andrology. 2017;5:954–7
35. Shen Y, Yue HX, Li FP, Hu FY, Li XL, Wan Q, et al. *SCNN1B and CA12 play vital roles in occurrence of congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD)* Asian J Androl. 2019;21:525–7
36. Wu YN, Chen KC, Wu CC, Lin YH, Chiang HS. *SLC9A3 affects vas deferens development and associates with Taiwanese congenital bilateral absence of the vas deferens*. Biomed Res Int. 2019;2019:3562719

5. Spermatogenesi ed esame del liquido seminale

A cura della Dott.ssa Daniela Giacchetta

La **SPERMATOGENESI** è quel processo mediante il quale cellule staminali indifferenziate proliferano e si differenziano in spermatozoi maturi (1). Tutto il processo avviene nel **testicolo** e, precisamente, nei **tubuli seminiferi**. La parete dei tubuli seminiferi è costituita da epitelio germinativo che, accanto alle cellule germinali in diverso stato differenziativo, comprende le **cellule del Sertoli**, ovvero cellule di sostegno non spermatogeniche, con importanti funzioni endocrine. I tubuli seminiferi sono circondati dallo stroma, che contiene le **cellule di Leydig**, anch'esse a importante funzione endocrina. Le cellule germinali in stadio precoce di sviluppo si trovano perifericamente, mentre quelle negli stadi di differenziazione più avanzati, man mano che si formano e proliferano, si portano verso il lume. Il processo attraverso il quale gli elementi cellulari germinativi passano dalla periferia al lume dura circa 74 giorni e avviene in 3 fasi:

- **proliferazione di spermatogoni (fase mitotica);**
- **divisione meiotica**, che consente la ripartizione del genoma in cellule aploidi (spermatidi) e durante la quale avvengono anche tutti i processi collegati alla ricombinazione genetica (crossing-over);
- **spermiogenesi**, una fase finale di differenziazione cellulare senza ulteriore divisione, che porta alla formazione dello spermatozoo maturo.

Gli **spermatogoni** si dividono in **spermatogoni di tipo A** (ulteriormente distinti in Ad, dark, indifferenziati, e Ap, pale, in fase di differenziazione) e **spermatogoni di tipo B**. Gli **spermatogoni di tipo Ad** vanno incontro a divisione mitotica, producendo sia **spermatogoni Ap**, che inizieranno la differenziazione, sia

altri spermatogoni Ad che, invece, costituiranno una **continua riserva di cellule indifferenziate** che garantiscono la continua proliferazione cellulare. Una prima divisione mitotica consente agli spermatogoni Ap di dare origine agli spermatogoni di tipo B. Questi ultimi, per ulteriore mitosi, daranno origine agli **spermatociti primari** che, dopo aver duplicato il loro DNA, entreranno nella prima divisione meiotica. Dalla divisione mitotica degli spermatogoni Ap derivano gli spermatogoni di tipo B che, attraverso una successiva divisione mitotica, danno origine agli spermatociti primari. A questo punto prende il via il processo meiotico, che implica due successive divisioni cellulari precedute da una sola duplicazione del DNA, con **formazione finale di 4 cellule dotate di corredo cromosomico aploide**.

Durante la prima **divisione meiotica**, che coinvolge gli spermatociti primari, i cromosomi omologhi che appaiono costituiti ognuno da due cromatidi appaiati, dopo il crossing-over si separano in due cellule figlie, gli **spermatociti secondari**, che, pertanto, presentano un numero dimezzato di cromosomi (numero aploide). Tuttavia, poiché ogni cromosoma è composto da due cromatidi appaiati, il contenuto di DNA totale è ancora equivalente a quello delle cellule somatiche.

La **seconda divisione meiotica** ha luogo dopo una fase relativamente breve. Durante questa i cromatidi si separano senza che avvenga replicazione del DNA, e si distribuiscono alle cellule figlie con un meccanismo simile a quello della divisione mitotica. Le cellule figlie vengono chiamate **spermatidi** che nella fase iniziale sono cellule rotonde completamente diverse dagli spermatozoi maturi. Essi contengono un corredo aploide di cromosomi, quindi dimezzato rispetto a quello delle cellule somatiche. La **SPERMIOGENESI** invece, è l'insieme delle modificazioni graduali che trasformerà gli spermatidi rotondi in cellule allungate, flagellate, in grado di muoversi autonomamente: gli **spermatozoi maturi**. Al termine della spermiogenesi, si assiste alla sostituzione degli istoni con le **protamine**, proteine ricche in arginina e cisteina, che favoriscono l'elevata compattazione del DNA tipica degli spermatozoi.

Nell'uomo la spermatogenesi richiede l'azione di numerose molecole, essenzialmente di tipo ormonale, ciascuna

delle quali con un ruolo importante nel normale funzionamento dell'epitelio seminifero (2). Nello specifico, contribuiscono ad un regolare svolgimento della spermatogenesi le seguenti strutture:

- **le cellule interstiziali di Leydig**, la cui funzione principale è la produzione del testosterone;
- **le cellule mioidi**, che circondano i tubuli seminiferi e forniscono supporto meccanico a queste strutture;
- **le cellule del Sertoli**, localizzate a stretto contatto con le cellule spermatogenetiche, che forniscono supporto meccanico alle cellule germinali. Inoltre, mediante strette giunzioni inter-cellulari, formano la barriera emato-testicolare, che crea un micro-ambiente biochimico specifico, in cui proliferano le cellule germinali.

I recenti progressi sulla spermatogenesi in vitro (IVS) (3) hanno dimostrato un importante **potenziale per applicazioni di medicina rigenerativa futura** nei trattamenti per l'infertilità nei pazienti affetti da azoospermia non ostruttiva (NOA). L'**IVS** è stato considerato un modello per comprendere meglio i processi molecolari e cellulari della spermatogenesi. Tra gli studi in vitro, stanno emergendo diversi protocolli in cui le cellule staminali spermatogoniali testicolari primarie (SSC), le cellule staminali embrionali, pluripotenti e mesenchimali, vengono coltivate al di fuori del corpo umano e stimolate a differenziarsi in cellule germinali maschili mature (5). Sebbene promettenti, sono necessari ulteriori studi per sviluppare le tecnologie di IVS che siano di successo, replicabili e sicure per gli esseri umani.

Le alterazioni del processo della spermatogenesi sono solo una delle diverse cause di infertilità nel maschio. **L'OMS definisce "infertilità" come l'incapacità di concepimento in una coppia dopo dodici mesi di rapporti sessuali liberi non protetti, effettuati con una regolarità adeguata (2-3 a settimana).**

Negli ultimi anni, si sta assistendo ad un costante calo demografico: secondo i dati ISTAT, nel 2023 ci sono state 13.000 nascite in meno rispetto all'anno precedente, segnando una diminuzione del 3,4%. L'esame fondamentale per una corretta diagnosi di diverse patologie

androgiche, nonché indispensabile per un corretto inquadramento del maschio infertile, è lo **SPERMIOGRAMMA** (9), un esame di laboratorio ultraspecialistico afferente alla branca della Biochimica/Patologia Clinica.

Lo spermioγραμμα consente di:

- valutare quadri sospetti di infiammazioni o infezioni in corso;
- correlare alterazioni a carico del liquido seminale con situazioni patologiche dell'apparato uro-genitale (per es. emospermia);
- monitorare nel tempo situazioni patologiche (per es. leucospermie);
- monitorare l'effetto terapeutico di un farmaco.

Nel caso di pazienti infertili in cerca di prole, lo spermioγραμμα rappresenta il punto di partenza per impostare approfondimenti di studio di secondo e terzo livello, valutare la possibilità di terapie chirurgiche, dare indicazione alla eventuale crioconservazione del seme e, infine, avviare la coppia ad una tipologia di fecondazione assistita. Come tutti gli esami afferenti alla branca della biochimica e della patologia clinica, lo spermioγραμμα consta di una Fase Preanalitica, una Fase Analitica e una Fase Post analitica.

La **FASE PREANALITICA** consiste nel dare al paziente tutte le istruzioni per una corretta esecuzione dell'esame. Buona parte dell'attendibilità dell'esame dipende da una adeguata modalità di preparazione all'esame e altrettanto adeguata raccolta del campione seminale da esaminare. Di seguito le istruzioni:

- il paziente che deve effettuare uno spermioγραμμα dovrà osservare un'astinenza da rapporti sessuali (o comunque da eiaculazione) non inferiore a 2 e non superiore a 7 giorni rispetto alla data di appuntamento fissata (WHO 2021);
- il liquido seminale deve essere raccolto per masturbazione direttamente in un contenitore sterile per urinocoltura. È molto importante che tutto l'eiaculato finisca nel barattolo; l'eventuale raccolta incompleta va segnalata al momento della consegna;
- la raccolta deve essere effettuata nella sede in cui viene eseguito l'esame. Nel caso in cui, per patologie particolari, viene data dal medico l'indicazione per la raccolta a domicilio, il paziente dovrà consegnare il campione entro 45 minuti

dall'eiaculazione, non dovrà esporre il barattolo ad eccessivi sbalzi di temperatura (non inferiore a 20° e non superiore a 36°) e dovrà fare attenzione a non capovolgere il barattolo durante il trasporto.

La fase **ANALITICA** che comprende la valutazione macroscopica e microscopica di tutti i parametri del liquido seminale, e si distingue in:

- **valutazione macroscopica**, che valuta tutte le caratteristiche reologiche del campione;
- **valutazione microscopica**, che valuta la componente gametica e la componente cellulare non nemaspermica, ovvero tutta la componente cellulare e non presente nel liquido seminale che non sono spermatozoi.

VALUTAZIONE MACROSCOPICA:

- **aspetto**: in condizioni fisiologiche, un campione seminale fluidificato appare omogeneo e di colore grigio opalescente;
- **fluidificazione**: avviene generalmente in pochi minuti a temperatura ambiente e si completa entro 15-30 minuti. In caso contrario, è consigliabile incubare il campione a 37°C per altri 30 minuti;
- **viscosità**: può essere stimata osservando la lunghezza del filamento ottenuto aspirando delicatamente il liquido seminale con una pipetta monouso di plastica con apertura ampia e facendolo gocciolare per gravità. Un campione seminale normale fuoriesce dalla pipetta formando piccole gocce separate. Se la viscosità è alterata, la goccia formerà un filamento lungo più di 2 cm;
- **pH**: rappresenta il risultato del contributo della secrezione prostatica acida e della secrezione vescicolare seminale alcalina. Viene valutato utilizzando indicatori di pH con un range da 6,0 a 10,0;
- **volume**: per la valutazione del volume il WHO raccomanda di utilizzare un contenitore precedentemente pesato, annotando il suo peso; di pesare poi il contenitore nei primi 5' dalla raccolta e di sottrarre il peso del contenitore vuoto. Il calcolo del volume si effettua così a partire dal peso del campione, assumendo che la densità del liquido seminale sia di 1g/ml, come quella dell'acqua.

VALUTAZIONE MICROSCOPICA - MOTILITÀ

La motilità degli spermatozoi deve essere valutata al **termine della fluidificazione**, preferibilmente entro 30 minuti dalla raccolta e, in ogni caso, al massimo entro 1 ora dalla raccolta del campione. Una delle maggiori novità del WHO 2021, è stata la reintroduzione della valutazione della motilità nemaspermica distinguendo gli spermatozoi progressivi rapidi da quelli lenti (Ed. WHO '99). Per la classificazione della motilità viene raccomandato un sistema a quattro categorie:

- **progressiva rapida** (25 $\mu\text{m/s}$): gli spermatozoi si muovono attivamente, in modo lineare in un ampio circolo, coprendo una distanza, dal punto iniziale al punto finale, di almeno 25 μm (o $\frac{1}{2}$ lunghezza della coda) in un secondo;
- **progressiva lenta** (da 5 a < 25 $\mu\text{m/s}$): gli spermatozoi si muovono attivamente, in modo lineare o in un ampio circolo, coprendo una distanza, dal punto iniziale al punto finale, da 5 a < 25 μm (o almeno una lunghezza della testa fino a meno di $\frac{1}{2}$ lunghezza della coda) in un secondo;
- **non progressiva** (< 5 $\mu\text{m/s}$): comprende tutti gli altri tipi di motilità in cui non c'è progressione nello spazio come, ad esempio, in caso di movimenti che descrivono piccoli circoli oppure quando l'onda flagellare sposta la testa di meno di 5 μm (una lunghezza della testa), dal punto iniziale al punto finale.
- **immobili**: nessun movimento attivo della coda.

Il test di **vitalità nemaspermica** discrimina le cellule immobili morte da quelle immobili vitali. La vitalità nemaspermica può essere valutata su tutti i campioni di routine, ma non è necessario analizzarla quando almeno il 40% degli spermatozoi è dotato di motilità.

VALUTAZIONE MICROSCOPICA - CONCENTRAZIONE

Per la **conta degli spermatozoi** il WHO consiglia l'utilizzo della camera emocitometrica Neubauer modificata.

Nel manuale WHO 2021 si conferma l'utilità del calcolo del numero totale di spermatozoi (novità nell'Ed. WHO 2010). Si ottiene **moltiplicando la concentrazione di spermatozoi per ml per il volume dell'intero eiaculato**. Il numero totale per eiaculato è un importante indicatore della reale produzione testicolare, oltre che della pervietà del tratto genitale

maschile. **Numero totale e concentrazione, ovviamente, non sono sinonimi.**

VALUTAZIONE MICROSCOPICA - MORFOLOGIA

La valutazione della morfologia dello spermatozoo fornisce informazione diagnostica relativa allo stato funzionale degli organi riproduttivi maschili, oltre ad un importante valore prognostico che correla sia con l'insorgenza di gravidanza spontanea che con i risultati in PMA.

Nella valutazione morfologica degli spermatozoi bisogna tener presente il concetto che "normale", per lo spermatozoo, non è equivalente al "non patologico", come per altre definizioni in medicina, in quanto uno spermatozoo morfologicamente normale può in realtà nascondere gravi alterazioni (ad es. danno al DNA).

COMPONENTI CELLULARI NON NEMASPERMICHE

Oltre agli spermatozoi, il liquido seminale può contenere anche le seguenti tipologie cellulari:

- cellule epiteliali (provenienti dal tratto genito-urinario);
- leucociti;
- cellule germinali immature.

Alla valutazione microscopica possono evidenziarsi zone di raggruppamenti nemaspermici. Esistono 2 tipi di raggruppamenti nemaspermici:

- **aggregazioni di spermatozoi:** sono raggruppamenti non-specifici causati dalla adesione di spermatozoi immobili tra di loro, o di spermatozoi mobili a filamenti di muco, alla componente cellulare non nemaspermica o a detriti;
- **agglutinazioni di spermatozoi:** sono raggruppamenti specifici in cui gli spermatozoi mobili aderiscono tra di loro (testa-testa, coda-coda o in forma mista) conservando la loro motilità, a volte anche vigorosa.

Le agglutinazioni di spermatozoi possono rendere difficoltosa la valutazione dei parametri microscopici, soprattutto della concentrazione. Le agglutinazioni possono essere indice di eventuale presenza di anticorpi antispermatozoo.

La **FASE POST ANALITICA** consiste nell'elaborazione di un referto chiaro, dettagliato, comprensibile, compreso dei parametri di riferimento.

Nei casi di criptozoospermia, un elemento innovativo nella prevenzione andrologica e nella tutela della fertilità maschile è la **crioconservazione**. Questa procedura di laboratorio, ampiamente utilizzate anche in altri casi di necessità di preservazione della fertilità, per esempio nei pazienti oncologici, consente di conservare cellule a bassissime temperature in azoto liquido, preservando la loro struttura e funzionalità.

Se, invece, non si osservano spermatozoi nel liquido seminale, si procede a centrifugare tutto il campione a **3000g per 15 min** (WHO 2021) e a valutare accuratamente tutto il pellet ottenuto (CITOCENTRIFUGATO), con allestimento del vetrino da colorare per lo screening delle cellule germinali. Se si conferma l'assenza degli spermatozoi, siamo in presenza della diagnosi di **azoospermia**. La diagnosi definitiva viene eseguita valutando almeno due esami del liquido seminale a distanza di 45-60 gg. Successivamente si consiglia al paziente di effettuare una visita andrologica per la valutazione di un eventuale prelievo chirurgico di spermatozoi dal testicolo, finalizzato alla crioconservazione e all'utilizzo in PMA. Ma l'esame seminale ha dei limiti, sostanzialmente connessi alla fisiologica variabilità dei parametri seminali standard, che si evidenziano anche con ampie variazioni, non solo tra diversi soggetti, ma anche nello stesso individuo in periodi diversi della vita. Gli Studi riportano che tali variazioni sono correlate a più fattori, quali l'età, la frequenza delle eiaculazioni, lo stato di salute generale e anche ad una certa **variabilità stagionale** (WHO 2021).

Potremmo, pertanto, definire lo spermiogramma una cartina tornasole della condizione generale dell'individuo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, periodicamente, aggiorna i Manuali che includono le procedure di valutazione e trattamento del liquido seminale (7). Ad oggi siamo alla sesta edizione pubblicata nel 2021. Tra le analisi di II livello, è stata posta maggiore attenzione al **Test di frammentazione del DNA spermatico**, quale possibile causa di anomalie dello sviluppo e dell'impianto embrionale (8).

In conclusione, quindi, si può affermare che lo **spermiogramma è un test di laboratorio molto complesso** che deve essere eseguito esclusivamente in un laboratorio specialistico da seminologi esperti. È un esame fondamentale nella valutazione della componente della fertilità maschile, fornisce preziose informazioni sulla spermatogenesi, aiuta nella diagnosi di difetti negli organi riproduttivi maschili, nel follow-up del trattamento dell'infertilità maschile e anche nella selezione di modalità di trattamento ART adatte. Ma è importante sottolineare che l'esame del liquido seminale serve non per definire un uomo come fertile o infertile, ma piuttosto per decidere, su considerazioni cliniche e strumentali, i successivi passi in termini di ulteriore valutazione e trattamento diagnostico o terapeutico.

1. Kierszenbaum AL. *Mammalian spermatogenesis in vivo and in vitro: a partnership of spermatogenic and somatic cell lineages*. Endocr Rev 1994, 15: 116–34.
2. Sofkitis N, et al. *Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis*. J Ster Biochem Mol Biol 2008, 109: 323–30.
3. Nguyen AV et al. *Advances in human In vitro spermatogenesis: A review*. Mol Aspects Med. 2024 Dec;100:101320. doi: 10.1016/j.mam.2024.101320. Epub 2024 Sep 23
4. Aljubran A, et al. *Factors predicting successful sperm retrieval in men with nonobstructive Azoospermia: A single center perspective*. Health Sci Rep. 2022 Jul 21;5(4):e727. doi: 10.1002/hsr2.727. eCollection 2022 Jul.
5. Roshandel E, et al. *Cell-Based Therapy Approaches in Treatment of Non-obstructive Azoospermia*. A.Reprod Sci. 2023 May;30(5):1482–1494. doi: 10.1007/s43032-022-01115-6. Epub 2022 Nov 15.
6. Minhas S, et al. *European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility*. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health.Eur Urol. 2021 Nov;80(5):603–620. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.014. Epub 2021 Sep 10.PMID: 34511305 Review
7. Wang C, et al. *Evolution of the WHO “Semen” processing manual from the first (1980) to the sixth edition (2021)*. Fertil Steril. 2022 Feb;117(2):237–245. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.11.037. Epub 2022 Jan 5.PMID: 34996596. Review
8. Andrabi SW, et al. *Sperm DNA Fragmentation: causes, evaluation and management in male infertility*. JBRA Assist Reprod. 2024 Jun 1;28(2):306–319. doi: 10.5935/1518-0557.20230076.
9. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*, 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

6. La seminologia avanzata: test di funzione

A cura della Dott.ssa Paola Asero

La **diagnosi andrologica** rappresenta l'insieme delle possibili valutazioni cliniche e laboratoristiche necessarie alla comprensione per mezzo (dia) della quale si arriva alla conoscenza (gnosis) di una alterata condizione uro-andrologica, includendogli aspetti necessariamente legati allo stato di fertilità e prevenzione. Il primo e irrinunciabile esame nell'inquadramento di una patologia uro-andrologica è l'**esame del liquido seminale**.

Tuttavia, **il 30% di uomini normozospermici non riesce a concepire** (1-3). Risulta evidente come i parametri convenzionali non rappresentino valori di riferimento assoluti per stabilire la linea di confine tra uomini fertili e infertili. L'aggiornamento delle linee guida prevede l'introduzione nella pratica clinica dei test funzionali nemaspermici, in aggiunta alla valutazione dei parametri convenzionali (4).

Noti da diversi anni risultano ancora oggetto di numerose diatribe interpretative e, difficilmente, vengono considerati nell'iter diagnostico e terapeutico del paziente infertile. Tutto ciò porta a confinare l'approccio diagnostico di infertilità maschile all'esame del liquido seminale, lasciando inesplorati gli aspetti fondamentali legati alla funzionalità nemaspermica.

Dal 1999 ad oggi, si è verificato un aumento significativo nel numero di studi che dimostrano **un'associazione tra SDF (Sperm DNA Fragmentation) e infertilità maschile**.

La **stabilità della struttura della cromatina nemaspermica** è di fondamentale importanza per lo sviluppo e la qualità dell'embrione (4). Un **DNA frammentato** può influenzare in

diversi modi il potenziale di fertilità dello spermatozoo, l'impianto e una corretta embriogenesi (5-9). I tipi di danno al DNA possono interessare il singolo o il doppio filamento e la loro valutazione può fornire utili informazioni riguardo la gestione delle coppie infertili (10-13). Il significativo aumento di pubblicazioni scientifiche a riguardo, ha evidenziato alcuni importanti punti di consenso:

- **1 uomo su 5 con infertilità inspiegata presenta un livello di SDF superiore al 30% (14-15);**
- **la compromissione del DNA spermatico può spiegare fino al 25% dei casi inspiegabili;**
- **alcuni casi di compromissione del DNA spermatico sono potenzialmente curabili (16);**
- **il riscontro di un DFI elevato potrà, nei casi incurabili, puntare al rinvio diretto alla fecondazione in vitro.**

A questo proposito, è di grande vantaggio la possibilità di utilizzare nell'ambito dei protocolli di PMA metodologie di selezione nemaspermica, capaci di isolare spermatozoi con minor tasso di frammentazione gametica. **L'ultima edizione del WHO 2021**, introduce nella pratica di laboratorio una metodologia di selezione chiamata **MACS** (Magnetic Activated Cell Sorting), una tecnica di separazione nemaspermica in grado di selezionare spermatozoi con ridotta frammentazione del DNA, grazie all'utilizzo di colonnine contenenti biglie magnetiche in grado di legarsi all'annessina V esposta sulle cellule in apoptosi. Un metodo efficiente nella riduzione della percentuale di cellule apoptotiche e dei livelli di frammentazione del DNA nei campioni così processati (17).

Per **funzionalità nemaspermica** intendiamo la **capacità dello spermatozoo di esprimere il proprio potenziale di fertilizzazione**. Per esprimere la propria capacità fecondante, lo spermatozoo appena eiaculato deve andare incontro ad una serie di complesse modificazioni, che riguardano l'assetto della membrana citoplasmatica e l'attivazione di vie di segnalazione intracitoplasmatiche, note collettivamente come **processo di capacitazione**.

La **capacitazione** può essere studiata in vitro con vari metodi (18). Il più usato è il **test CTC** (chlortetracycline), che prevede, dopo capacitazione degli spermatozoi in un mezzo

capacitante a 37°C, una **colorazione con CTC fluorescente** (18) e la **rivelazione al microscopio a fluorescenza della percentuale di spermatozoi** che presentano tre diversi pattern di colorazione. Sono stati definiti modelli che rappresentano gli spermatozoi che rispondono o non rispondono agli stimoli per la capacitazione.

Spermatozoi con **pattern “capacitato”** espongono carboidrati acrosomali e subiscono esocitosi acrosomiale in risposta allo ionoforo di calcio. I test di funzionalità spermatica **Cap-Score™** riflettono uno stato capacitato degli spermatozoi umani e forniscono informazioni sul potenziale di fertilizzazione nemaspermico (19-20). Tra i test di funzione rientrano i **test immunologici**. All'interno del campione seminale sono presenti **monociti, granulociti polimorfonucleati (PMN) e macrofagi**, ma la forma più rappresentativa della popolazione leucocitaria è rappresentata dai **neutrofili** (21-22).

I **leucociti PMN** che hanno rilasciato i loro granuli, linfociti, macrofagi o monociti, che non contengono perossidasi, non possono essere rilevati dal test per la perossidasi, utilizzato come test di screening per la tipizzazione leucocitaria (23-24), conducendo ad una reale sottostima della componente immunologica presente nell' eiaculato (25). Gli stessi, però, possono essere rilevati con **mezzi immunocitochimici** (26). La rete di comunicazione delle cellule del sistema immunitario è costituita anche da piccole molecole, chiamate **citochine** e **interleuchine**, che attivano i vari processi immunitari come dei veri e propri SMS. Sono proteine secrete durante l'infiammazione che identificano una forte risposta immunitaria. È possibile valutare le interleuchine, così come le citochine, come **marcatori di infiammazione del tratto genitale maschile** e la loro valutazione può essere richiesta come approfondimento diagnostico. Diversi studi riportano alterazioni di citochine e chemochine seminali nelle prostatiti e in altri stati infiammatori e, in commercio, sono disponibili diversi kit per la misurazione delle interleuchine (IL).

In condizioni particolari si sviluppano **anticorpi diretti contro gli spermatozoi**, a seguito di lesioni della barriera emato-testicolare. La causa di questa alterazione non è sempre individuabile (pregressi traumi, infezioni, ostruzioni in atto delle vie

seminali, etc). Gli **ASAB** del liquido seminale possono essere rilevati sulle cellule nemaspermiche mediante i relativi test di screening (27-32). Gli anticorpi possono influenzare la funzionalità nemaspermica e interferire con la riduzione della motilità, della linearità e della velocità degli spermatozoi, inibire l'iperattivazione e successiva capacitazione, ridurre la penetrazione degli stessi nel muco cervicale e interferire con il legame con la zona pellucida (33-41).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda la ricerca di autoanticorpi nel liquido seminale (26).

Gli aspetti funzionali nemaspermici riflettono la capacità riproduttiva e la loro valutazione dovrebbe essere considerata in casi di fallimento, ovvero *«I test di laboratorio dovrebbero informarci non solo sulla capacità dello spermatozoo di raggiungere l'ovocita ma anche sulla sua capacità di fecondarlo. Christina Wang and Ronald S. Swerdloff (42)»*.

1. A.A. Templeton, G.C. Penney *The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained* Fertil Steril, 37 (1982), p. 175
2. Alaa Hamada, Sandro C. Esteves and Ashok Agarwal *Unexplained male infertility: potential causes and management* 2090-6048 2011 Human Andrology
3. K S Moghissi, E E Wallach *Unexplained infertility* Fertil Steril 1983 Jan;39(1):5-21
4. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*, Sixth Edition 2021.
5. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S et al. *The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. 2012;27(10):2908-17.
6. Cissen M, Wely MV, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW et al. *Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One. 2016;11(11):e0165125.
7. Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. *A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome*. Asian J Androl. 2017;19(1):80-90.
8. Tan J, Taskin O, Albert A, Bedaiwy MA. *Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: asystematic review and meta-analysis*. Reprod Biomed Online. 2019;38(6):951-60.
9. Cristian Alvarez Sedò, Melina Bilinski, Daniela Lorenzi, Heydy Uriondo, Felicitas Noblia, Valeria Longobucco, Estefanía Ventimiglia Lagar, Florencia Nodar. *Effect of sperm DNA fragmentation on embryo development: clinical and biological aspects* JBRA Assisted Reproduction 2017;21(4):343-350 doi: 10.5935/1518-0557.20170061.

10. Agarwal A, Said TM. *Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility*. Hum Reprod Update 2003;9:331-45.
11. Erenpreiss J, Spano M, Erenpreisa J, et al. *Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects*. Asian J Androl 2006;8:11-29.
12. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, et al. *Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic*. Hum Reprod 1999;14:1039-49.
13. Agarwal et al.2009; Agarwal, A. , Majzoub, A. , Esteves, S. C. , Ko, E. , Ramasamy, R. , & Zini, A. (2016). *Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: Practice recommendations based on clinical scenarios*. Translational Andrology and Urology, 5, 935-950.
14. Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N, Giwercman A, Bungum M. *Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples*. Andrology 2013;1:357-60.
15. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, Jones KP, Hatasaka HH, Erickson L, Campbell B. *Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss*. Arch Androl. 2003;49:49-55. PMID: 12647778 DOI: 10.1080/01485010290099390
16. Sandro C. Esteves, Donald P. Evenson, Rakesh Sharma, Armand Zini, Jaime Gosálvez, Peter Humaidan, Robert Matthew Coward, Sheena E.M. Lewis, *Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations*. Andrologia. 2021;53:e13874.
17. *Sperm Selection for ICSI Using Annexin V* Sonja Grunewald and Uwe Paasch. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) August 2013

18. *Methods for assessing the functional capacity of human spermatozoa; their role in the selection of patients for in vitro fertilization* RJ Aitken, A Templeton, R Schats, F Best, D Richardson, O Djahanbakhch, M Lees *Fertilization of the Human Egg In Vitro: Biological Basis and Clinical Application*, 1983 Springer
19. Moody et al., *Validation of a laboratory-developed test of human sperm capacitation* *Molecular Reproduction Developmente* 2017
20. *Morphology comparison of individually selected hyperactivated and non-hyperactivated human spermatozoa* Steven Green, Simon Fishel *Human Reproduction*, Volume 14, Issue 1, January 1999, Pages 123–130
21. Johannisson E, Campana A, Luthi R, de Agostini A. *Evaluation of 'round cells' in semen analysis: a comparative study.* *Hum Reprod Update.* 2000;6(4):404–12.
22. Tomlinson MJ, Barratt CL, Cooke ID. *Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility.* *Fertil Steril.* 1993;60(6):1069–75.
23. E Johannisson , A Campana, R Luthi, A de Agostini. *Evaluation of 'round cells' in semen analysis: a comparative study* 2000 Jul-Aug;6(4):404–12.
24. H Wolff . *The biologic significance of white blood cells in semen* *Fertil Steril* 1995 Jun; 63(6):1143–57
25. Margus Punab, Krista Loivukene, Kadri Kermes, Reet Mändar. *The limit of leucocytospermia from the microbiological viewpoint* *Andrologia* 2003 Oct;35(5):271–8.
26. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 5th edn. Geneva: WHO Press, 2010.
27. Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D, Witkin SS. *Detection of spontaneously occurring sperm-directed antibodies in infertile couples by immunobead binding and enzyme-linked immunosorbent assay.* *Ann NY Acad Sci.* 1984;438:504–7.

28. Bronson RA. *Detection of sperm specific antibodies on the spermatozoa surface by immunobead binding*. Arch Androl. 1982;9:61.
29. Francavilla F, Catignani P, Romano R, Santucci R, Francavilla S, Poccia G, Santiemma V, Fabbrini A. *Immunological screening of a male population with infertile marriages*. Andrologia 1984;16:578–586.
30. Clarke GN. Immunoglobulin class of sperm-bound antibodies in semen. Bratanov K, editor. *Immunology of Reproduction*. Bulgarian: Bulgarian Academy of Sciences Press; 1982. p. 462–85
31. Clarke GN, Elliott PJ, Smaila C. *Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test: a survey of 813 consecutive patients*. Am J Reprod Immunol Microbiol 1985;7:118–123.
32. Meinertz H, Hjort T. *Detection of autoimmunity to sperm: mixed antiglobulin reaction (MAR) test or sperm agglutination? A study on 537 men from infertile couples*. Fertil Steril 1986;46:86–91
33. Verón GL, Molina RI, Tissera AD, Estofan GM, Marín-Briggiler CI, Vazquez-Levin MH. *Incidence of sperm surface auto-antibodies and relationship with routine semen parameters and sperm kinematics*. Am J Reprod Immunol 2016;76:59–69.
34. Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D. *Sperm antibodies: their role in infertility*. Fertil Steril. 1984;42(2):171–83.
35. Francavilla F, Barbonetti A. Male autoimmune infertility. In: Krause Wkh, Naz Rk (eds). *Immune Infertility: Impact of Immune Reactions on Human Fertility*, 2nd edn. Berlin: Ed. Springer-Verlag, 2017, 187–196.
36. Abshagen K, Behre HM, Cooper TG, Nieschlag E. *Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates*. Fertil Steril. 1998
37. Chiu WW, Chamley LW. Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. Fertil Steril. 2004.

38. Hellstrom WJ, Overstreet JW, Samuels SJ, Lewis EL. *The relationship of circulating antisperm antibodies to sperm surface antibodies in infertile men.* J Urol 1988;140:1039-1044.
39. Francavilla F, Santucci R, Barbonetti A, Francavilla S. *Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update.* Front Biosci 2007;12:2890-2911.
40. Lombardo F, Gandini L, Dondero F, Lenzi A. *Antisperm immunity in natural and assisted reproduction.* Hum Reprod Update 2001;7:450-
41. Rumke PH, Van Amstel N, Messer EN, Bezemer PD. *Prognosis of fertility of men with sperm agglutinins in the serum.* Fertil Steril 1974;25:393- 398.
42. Christina Wang and Ronald S. Swerdloff. *Limitations of Semen Analysis as a Test of Male Fertility and Anticipated Needs from Newer Tests.* Fertil Steril. 2014 December ; 102(6): 1502-1507.

Sezione
2

**Prevenzione
e fattori
età-correlati**

1. La prevenzione dell'infertilità: quando crioconservare

A cura della Dott.ssa Ilaria Ortensi, Dott.ssa Manuela Andreozzi

Il termine “**infertilità**” si riferisce all'incapacità di una coppia di concepire dopo dodici mesi di rapporti sessuali regolari e non protetti. Questa condizione si suddivide in **infertilità primaria**, quando non si è mai riusciti a concepire, e **infertilità secondaria**, che si verifica quando una coppia ha già avuto una gravidanza— sia essa conclusa con un parto, un aborto o una gravidanza ectopica—ma non riesce a concepire nuovamente.

In Italia molte coppie affrontano difficoltà nel concepire, con cause che possono essere molteplici. Negli ultimi anni, il paese ha registrato un **costante calo demografico**: secondo i dati ISTAT, nel 2023 ci sono state **13.000 nascite in meno** rispetto all'anno precedente, segnando una diminuzione del 3,4%. Anche i dati preliminari del 2024 mostrano un ulteriore calo del 2,1%. In un contesto di invecchiamento della popolazione, il tema della natalità assume un'importanza cruciale, toccando ogni aspetto della vita nazionale.

La fertilità di una coppia è influenzata in egual misura da entrambi i partner. Infatti, la componente maschile ha un peso equivalente a quella femminile.

Una **diagnosi precoce dell'infertilità maschile** è essenziale per tutelare la fertilità. **Tra le principali cause di infertilità maschile** si annoverano **anomalie genetiche, patologie endocrine e infezioni genitali**.

Anche **fattori ambientali** come l'inquinamento atmosferico e l'esposizione a sostanze tossiche, insieme a uno stile di vita poco salutare (abuso di alcol, fumo, droghe e dieta non equilibrata), giocano un ruolo significativo.

Un elemento innovativo nella prevenzione andrologica e nella tutela della fertilità maschile è la **crioconservazione**. Questo processo di laboratorio consente di **conservare cellule a bassissime temperature in azoto liquido**, preservando la loro struttura e funzionalità. È possibile crioconservare l'intero campione di liquido seminale, così come spermatozoi recuperati tramite tecniche chirurgiche.

La crioconservazione è raccomandata per diverse categorie di pazienti. È particolarmente utile **per coloro che soffrono di patologie neoplastiche** e devono sottoporsi a trattamenti di radioterapia o chemioterapia, che possono compromettere la capacità fecondante. Inoltre, è **consigliata agli adolescenti con sindromi genetiche a rischio riproduttivo**. Altri candidati includono pazienti con **alterazioni nei parametri seminali**, come oligozoospermia (riduzione della concentrazione degli spermatozoi), teratozoospermia (alterazione della morfologia) e astenoteratozoospermia (alterazione della motilità). Per chi presenta condizioni più gravi, come la cripto-zoospermia (spermatozoi presenti solo nel sedimento) o l'azoospermia (assenza di spermatozoi), le tecniche di recupero microchirurgico e la successiva crioconservazione possono rappresentare un'opzione vitale per ottenere una gravidanza.

Possono beneficiare della crioconservazione anche i pazienti che necessitano di interventi chirurgici all'apparato uro-genitale o che sono esposti a sostanze tossiche, così come quelli con lesioni al midollo spinale o disabilità che possono influenzare la capacità eiaculatoria. Inoltre, è indicata per chi ha difficoltà psicologiche o logistiche nella raccolta del liquido seminale durante le procedure di procreazione medicalmente assistita. La tecnica più comune per la crioconservazione è il **congelamento verticale**, noto anche come congelamento rapido, effettuato in contenitori criogenici. Durante questa fase, il campione viene esposto a vapori di azoto a circa -80°C per dieci minuti, seguito dall'immersione in azoto liquido a -196°C . A temperature così estreme, l'attività enzimatica viene ridotta e le membrane cellulari degli spermatozoi subiscono

modifiche, causando la formazione di cristalli di ghiaccio intra ed extracellulari. L'uso di **terreni crio-protettori**, come il glicerolo, aiuta a mitigare i danni causati da questo processo, migliorando la sopravvivenza delle cellule.

Le frontiere della crioconservazione sono in continua espansione. Una delle tecniche più recenti è la **vitrificazione**, che prevede un congelamento ultra-rapido di piccoli volumi di campione mediante contatto diretto con azoto liquido sterile. Questo processo disidrata rapidamente le cellule, solidificandole. Tuttavia, al momento non ci sono evidenze sufficienti a dimostrare che la vitrificazione offra risultati migliori rispetto ai metodi di congelamento tradizionali, rendendola ancora una procedura considerata sperimentale.

2. La fertilità maschile e l'età

A cura della Dott.ssa Ilaria Natali

INTRODUZIONE

L'ETÀ DELLA FERTILITÀ

Esiste un'età della fertilità per l'uomo, così come per la donna? Con il termine **fertilità** si intende la capacità biofisiologica posseduta da un individuo o da una coppia di produrre figli. La fertilità, sia maschile che femminile, risente dei normali processi di invecchiamento dell'organismo, mutando con l'avanzare dell'età.

La **pubertà** (tra i 10 e i 14 anni) è il periodo dello sviluppo durante il quale le gonadi raggiungono la piena maturità funzionale, con l'attiva produzione dei gameti e degli ormoni sessuali.

L'uomo raggiunge la **maturità sessuale e riproduttiva dopo la pubertà** e può considerarsi sempre fertile (ad eccezione delle situazioni di sterilità), in quanto viene parzialmente preservata una certa quantità di cellule germinali all'interno del testicolo. Tuttavia, **esiste un periodo in cui l'uomo è più fertile**. La **curva della fertilità maschile inizia a scendere dopo i 30 anni** e continua a diminuire con l'avanzare dell'età; da quel momento, la produzione di spermatozoi diminuisce e la qualità dello sperma peggiora, in relazione ad un graduale declino dei livelli ormonali e al comparire o peggiorare di diverse patologie andrologiche.

L'ETÀ INFLUENZA LA RIPRODUZIONE NELL'UOMO

Esistono sempre maggiori evidenze del fatto che l'**età paterna avanzata ha precise conseguenze sulla riproduzione dell'uomo e sulla prole**, anche se i dati forniti dalla letteratura non sempre sono concordi. Negli ultimi 30 anni, l'età media alla quale l'uomo cerca figli è marcatamente aumentata, portando così a **30.9 anni l'età media in cui si cerca il primo figlio** (1, 2).

L'avanzare dell'età nell'uomo porta a cambiamenti di tipo involutivo della funzione testicolare, con moderata diminuzione del volume testicolare e marcate conseguenze sul profilo ormonale (3). Molti studi osservazionali hanno dimostrato che **la riduzione del volume testicolare risente del danno alla spermatogenesi** (la complessa via maturativa che porta le cellule germinali immature a diventare spermatozoi) **legato all'età** (4-6).

Non è semplice stabilire quale meccanismo patogenetico sia alla base dell'effetto dell'età sul potenziale riproduttivo maschile:

- l'insufficienza vascolare (7-9);
- le patologie sistemiche (diabete, ipertensione) (7,8);
- le infezioni croniche come le prostatiti (7,8);
- l'obesità e uno stile di vita non corretto (10,11);
- le alterazioni ormonali (ipogonadismo tardivo, insufficienza androgenica) (12-20);
- le alterazioni della struttura testicolare (21-23);
- i difetti genetici come le mutazioni de novo e le alterazioni cromosomiche (24);
- l'esposizione a fattori ambientali potenzialmente nocivi (radiazioni ionizzanti, inquinanti, tossine, interferenti endocrini) (25,26).

EFFETTI SUI PARAMETRI SEMINALI

L'effetto dell'età sui parametri seminali rimane controverso. Alcuni studi riportano dati circa l'effetto negativo dell'età sui parametri seminali (numero, motilità e morfologia degli spermatozoi) (27-29), dovuti a modificazioni della produzione di ormoni e della funzione testicolare (30,31). Altri studi invece, non hanno evidenziato alcun effetto dell'età sui parametri seminali e sulla frammentazione del DNA degli spermatozoi (32-34).

Nello studio di *Sloter et al.* (35) la motilità degli spermatozoi e, in particolare, la motilità rettilinea, diminuiscono con l'età. *Castellini et al.* (36) evidenziano l'esistenza di una correlazione negativa tra la motilità, la morfologia degli spermatozoi e l'età, ma nessun legame con il volume dell'eiaculato e il numero degli spermatozoi. Di contro, dati provenienti da studi recenti

(29, 37, 38) indicano che in conseguenza dell'età si osserva una riduzione del volume dell'eiaculato. *Gill et al.* (29) hanno dimostrato che l'Indice di **Teratozoospermia** (TZI) risulta essere più basso negli uomini di età inferiore o uguale a 29 anni, rispetto a quelli di età superiore, dimostrando così che con il progredire dell'età la morfologia degli spermatozoi tende a peggiorare. Nello studio di *Chen et al.* (39) si conclude che all'aumentare dell'età maschile cresce l'indice di frammentazione del DNA degli spermatozoi (DFI).

L'età è stata posta in correlazione anche con l'aumento dello stress ossidativo e conseguente formazione di **ROS** (Reactive Oxygen Species), all'interno dei mitocondri degli spermatozoi (40). Come conseguenza della diminuzione della qualità seminale, l'età paterna sembra giocare un ruolo determinante nel prolungare la durata dei tentativi necessari ad arrivare al concepimento (41), così come nel ridurre l'efficacia dei trattamenti di fecondazione assistita nelle coppie infertili (42,43).

IMPATTO DELL'ETÀ PATERNA SULLA GENETICA E SULLA SALUTE DELLA PROLE

Le caratteristiche tipiche dell'età maschile sono la perdita di cellule germinali e la compromissione della spermatogenesi. Vari fattori possono destabilizzare il genoma e l'epigenoma delle cellule germinali portando al naturale e graduale declino delle potenzialità riproduttive nell'uomo (44).

Per prima cosa, si osserva una riduzione della capacità di contrastare lo sviluppo dei ROS con conseguente aumento dello **Stress Ossidativo** (OS). Questo squilibrio, ben documentato nel tratto genitale maschile (45), riguarda sia le cellule della linea germinale (46), quanto gli spermatozoi maturi (47) e le cellule del Leydig (48). La perossidazione dei lipidi di membrana, la frammentazione del DNA e l'accorciamento dei telomeri (le regioni terminali dei cromosomi), sono gli effetti immediati di questo disequilibrio (49).

Un'altra fonte di alterazione della spermatogenesi è rappresentata dagli **errori di replicazione durante la divisione degli spermatogoni** (50). **Tali errori possono permanere nello spermatozoo ed essere trasmessi allo zigote.**

Sebbene l'ovocita sia in grado di riparare il danno genomico derivante dallo spermatozoo, tale capacità è limitata, soprattutto in ovociti vecchi. Ciò porta ad una riparazione solo parziale del DNA, facendo aumentare la probabilità di trasmettere mutazioni allo zigote (51, 52).

L'invecchiamento dei gameti è influenzato anche da fattori ambientali e dallo stile di vita. Le cellule della linea germinale, infatti, sono particolarmente sensibili agli inquinanti presenti nell'aria, nell'acqua e nel terreno: l'esposizione a tali fattori induce modificazioni del genoma e dell'epigenoma potenzialmente trasmissibili alla prole (53).

I primi effetti dell'età paterna possono essere osservati già durante la gravidanza e nei neonati, come aumento degli aborti (54), scarsa qualità embrionale, nascite premature (55), ridotto peso alla nascita e ritardo dello sviluppo fetale. Nei nascituri possono verificarsi disordini genetici, anomalie congenite, può presentarsi un aumento dell'incidenza del cancro, dei disordini metabolici e di quelli neurologici.

In conclusione, considerando le conseguenze dell'età paterna avanzata sulla prole, tali problematiche dovrebbero essere portate all'attenzione degli uomini che spostano sempre più in avanti la paternità. Sviluppare politiche pubbliche e strategie di management che affrontino la delicata questione dell'età riproduttiva maschile e delle sue possibili implicazioni diventa, perciò, di cruciale importanza.

1. Kovac JR, Addai J, Smith RP, Coward RM, Lamb DJ and Lipshultz LI (2013) *The effects of advanced paternal age on fertility*. Asian J Androl 15:723-728.
2. Khandwala YS, Zhang CA, Lu Y and Eisenberg ML (2017) *The age of fathers in the USA is rising: An analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015*. Hum Reprod 32:2110-2116.
3. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM (2003) *Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men*. J Clin Endocrinol Metab 88:179-84.
4. Lasienė K, Gasiliūnas D, Juodžiukynienė N, Dabuzinskiene A, Vitkus A and Zilaitienė B (2021) *Age-related morphological peculiarities of human testes*. Folia Morphol (Warsz) 80:122-126
5. Matzkin ME, Calandra RS, Rossi SP, Bartke A and Frungieri MB (2021) *Hallmarks of Testicular Aging: The Challenge of Anti-Inflammatory and Antioxidant Therapies Using Natural and/or Pharmacological Compounds to Improve the Physiopathological Status of the Aged Male Gonad*. Cells 10:3114 .
6. Dong S, Chen C, Zhang J, Gao Y, Zeng X and Zhang X (2022) *Testicular aging, male fertility and beyond*. Front Endocrinol (Lausanne) 13:1012119.
7. Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. (2014) *How to overcome male infertility after 40: influence of paternal age on fertility*. Maturitas 78:22-29.
8. Zitzmann M (2013) Effects of age on male fertility Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 27:617-628.
9. El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, et al. (2020) *Seminal and serum leptin levels in male patients with varicocele and isolated asthenozoospermia before and after repair*. Aging Male. 23(5):579-584
10. Owyong M, Ramasamy R. *Epidemiology of oxidative stress in male fertility* (2019) In: Henkel R, Samanta L, Agarwal A.

Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction. London: Academic Press; p. 81–90.

11. Sekhavat L, Moein MR (2010). *The effect of male body mass index on sperm parameters*. Aging Male. 13:155–158
12. Wu Y, Kang X, Zheng H, et al. (2015) *Effect of paternal age on reproductive outcomes of in vitro fertilization*. PLoS One 10:e0135734.
13. Cabral RD, Busin L, Rosito TE, et al. (2014) *Performance of Massachusetts Male Aging Study (MMAS) and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaires in the prediction of free testosterone in patients aged 40 years or older treated in outpatient regimen*. Aging Male. 17:147–154.
14. Morales A, Lunenfeld B (2002) *International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM*. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male 5:74–86.
15. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. (2008) *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males*. Eur J Endocrinol 159:507–514.
16. La Vignera S, Condorelli RA, Cimino L, et al. (2016) *Lateonset hypogonadism: the advantages of treatment with human chorionic gonadotropin rather than testosterone*. Aging Male 19:34–39.
17. La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, et al. (2020) *FSH therapy for idiopathic male infertility: four schemes are better than one*. Aging Male 23(5):750–755
18. Oettel M, Mukhopadhyay AK (2004) *Progesterone: the forgotten hormone in men?* Aging Male 7: 236–257.
19. Santi D, Spaggiari G, Casarini L, et al. (2017) *Central hypogonadism due to a giant, “silent” FSH-secreting, atypical pituitary adenoma: effects of adenoma dissection and short-term Leydig cell stimulation by luteinizing hormone (LH) and human chorionic gonadotropin (hCG)*. Aging Male 20:96–101.

20. Santos HO, Teixeira FJ (2020) *Use of medicinal doses of zinc as a safe and efficient coadjutant in the treatment of male hypogonadism*. Aging Male 23(5):669-678
21. Mruk DD, Cheng CY (2015) *The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation*. Endocr Rev 36:564-591.
22. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, et al. (2015) *Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age*. Fertil Steril 103:1402-1406.
23. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, et al. (2015) *Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring*. Reprod Biol Endocrinol 19;13:35.
24. Gratten J, Wray NR, Peyrot WJ, et al. (2016) *Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations*. Nat Genet 48:718-724.
25. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, et al. (2015) Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 19:22-33.
26. Najafpour A, Aghaz F, Roshankhah S, et al. (2020) *The effect of air dust pollution on semen quality and sperm parameters among infertile men in west of Iran*. Aging Male 23(4):272-278
27. Oliveira JBA, Petersen CG, Mauri AL, Vagnini LD, Baruffi RLR, Franco JG Jr. (2014) *The effects of age on sperm quality: an evaluation of 1,500 semen samples*. JBRA Assist Reprod 18:34-41.
28. Veròn GL, Tissera AD, Bello R, Beltramone F, Estofan G, Molina RI and Hebe Vazquez-Levin M (2018) *Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics*. Fertil and Steril 110:68-74.

29. Gill K, Jakubik-Uljasza J, Rosiak-Gilla A, Grabowskaa M, Matuszewski M and Piasecka M (2020) *Male aging as a causative factor of detrimental changes in human conventional semen parameters and sperm DNA integrity*. The Aging Male 3:1321–1332.
30. Gunes S, Hekim GN, Arslan MA, Asci R. (2016) *Effects of aging on the male reproductive system*. J Assist Reprod Genet 33:441–54.
31. Bhasin S, Valderrábano RJ, Gagliano-Jucá T. Age-Related Changes in the Male Reproductive System. [Updated 2022 Feb 10]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet].
32. Winkle T, Rosenbusch B, Gagsteiger F, Paiss T, Zoller N. (2009) *The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center*. J Assist Reprod Genet 26:41–6
33. Alshahrani S, Agarwal A, Assidi M, et al. (2014) *Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage*. Reprod Biol Endocrinol 12:103.
34. Winkle T, Rosenbusch B, Gagsteiger F, et al. (2009) *The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center*. J Assist Reprod Genet 6:41–46
35. Slotter E, Schmid TE, Marchetti F, Eskenazi B, Nath J, Wyrobek AJ. (2006) *Quantitative effects of male age on sperm motion*. Hum Reprod 21:2868–75.
36. Castellini C, Cordeschi G, Tienforti D and Barbonetti A. (2024) *Relationship between male aging and semen quality: a retrospective study on over 2500 men*. Archives of Gynecology and Obstetrics 309:2843–2852.
37. Colasante A, Minasi MG, Scarselli F, et al. *The aging male: relationship between male age, sperm quality and sperm DNA damage in an unselected population of 3124 men attending the fertility centre for the first time*. Arch Ital Urol Androl. 2019;90:254–259.

38. Veron GL, Tissera AD, Bello R, et al. *Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics*. Fertil Steril. 2018;110:68–75.e4.
39. Chen GX, Li HY, Lin YH, Huang ZQ, Huang PY, Da LC, Shi H, Yang L, Feng YB, Zheng BH (2022) *The effect of age and abstinence time on semen quality: a retrospective study*. AJA 24:73–77
40. Gunes S, Hekim GN, Arslan MA, Asci R. (2016) *Effects of aging on the male reproductive system*. J Assist Reprod Genet 33:441–54.
41. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG and Golding J (2000) *Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men*. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). Hum Reprod 15:1703–1708.
42. Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A and Menezo Y (2008) *Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination*. Reprod Biomed Online 17:392–397.
43. Girsh E, Katz N, Genkin L, Girtler O, Bocker J, Bezdin S and Barr I (2008) *Male age influences oocyte-donor program results*. J Assist Reprod Genet 25:137–143.
44. Elías-Llumbet A, Lira S, Manterola M (2024) *Male aging in germ cells: What are we inheriting?* Genetics and Molecular Biology 47(1):1–20.
45. Sikka SC (2001) *Relative impact of oxidative stress on male reproductive function*. Curr Med Chem 8:851–862
46. Selvaratnam J, Paul C and Robaire B (2015) *Male Rat Germ Cells Display Age-Dependent and Cell-Specific Susceptibility in Response to Oxidative Stress Challenges*. Biol Reprod 93:72.
47. Ozkosem B, Feinstein SI, Fisher AB and O’Flaherty C (2015) *Advancing age increases sperm chromatin damage and impairs fertility in peroxiredoxin 6 null mice*. Redox Biol 5:15–23.

48. Luo L, Chen H, Trush MA, Show MD, Anway MD and Zirkin BR (2006) *Aging and the brown Norway rat Leydig cell antioxidant defense system*. J Androl 27:240-247.
49. Bui AD, Sharma R, Henkel R and Agarwal A (2018) *Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility*. Andrologia 50:e13012
50. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M and Turki RF (2015) *Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring*. Reprod Biol Endocrinol 13:35.
51. Marchetti F, Bishop J, Gingerich J and Wyrobek AJ (2015) *Meiotic interstrand DNA damage escapes paternal repair and causes chromosomal aberrations in the zygote by maternal misrepair*. Sci Rep 5:7689.
52. Aitken RJ (2022) *Role of sperm DNA damage in creating de-novo mutations in human offspring: The 'post-meiotic oocyte collusion' hypothesis*. Reprod Biomed Online 45:109-124.
53. Linschooten JO, Verhofstad N, Gutzkow K, Olsen AK, Yauk C, Oligschlager Y, Brunborg G, van Schooten FJ and Godschalk RW (2013) *Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring*. FASEB J 27:2873-2879.
54. Slama R, Werwatz A, Boutou O, Ducot B, Spira A and Hardle W (2003) *Does male age affect the risk of spontaneous abortion? An approach using semiparametric regression*. Am J Epidemiol 157:815-824.
55. Astolfi P, De Pasquale A and Zonta LA (2004) *Late paternity and stillbirth risk*. Hum Reprod 19:2497-2501.

Sezione
3

**Stile di vita
e fertilità**

1. Alcol e fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Rosa Bifulco

Il consumo di alcol rappresenta un fattore di rischio prevenibile, associato a oltre 200 patologie, tra cui tumori, malattie cardiovascolari, cirrosi epatica e disturbi neuropsichiatrici. Secondo i dati più recenti, causa circa un milione di decessi ogni anno.

L'alcol influisce negativamente anche sulla **fertilità** e, in questo capitolo, approfondiremo in particolare gli effetti del suo consumo sulla **fertilità maschile**. Sebbene il consumo quotidiano di alcol sia diminuito significativamente dagli anni Settanta ad oggi (passando dall'80% al 25%), rappresenta ancora un problema di salute pubblica. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Europa detiene il primato sia per percentuale di consumatori sia per quantità media di alcol ingerita a livello globale (1).

Il legame tra alcol e fertilità è stato oggetto di studio già a partire dal 1985: l'analisi di liquido seminale e dei profili ormonali in 20 uomini con dipendenza da alcol, ha mostrato una riduzione significativa del testosterone, del volume seminale e della concentrazione spermatica rispetto ai soggetti sani (2).

Nel 2005, uno studio condotto su uomini alcolisti cronici ha evidenziato un aumento significativo di FSH, LH ed estradiolo, a fronte di una marcata riduzione del testosterone. Anche il volume seminale, la conta spermatica, la motilità e la percentuale di spermatozoi morfologicamente normali risultavano compromessi (3).

Una meta-analisi del 2011, comprendente 57 studi e quasi 30.000 soggetti, ha confermato l'associazione negativa tra consumo di alcol, volume seminale, morfologia e motilità degli spermatozoi (4).

L'**assunzione cronica** ed eccessiva di alcol si correla dunque a un deterioramento della qualità seminale e ad alterazioni significative del profilo ormonale maschile.

Più controversi sono invece gli effetti del consumo moderato. Uno studio del 2014, condotto su oltre 8.000 uomini sani, non ha riscontrato associazioni negative tra l'assunzione settimanale di circa 8 unità alcoliche e i parametri spermatici. Al contrario, è stato osservato un aumento delle concentrazioni di testosterone (5). Tuttavia, è emersa una correlazione con l'aumento del rischio di aborto spontaneo nelle partner (6).

Anche la **modalità di consumo**, oltre alla quantità, sembra giocare un ruolo determinante. Il consumo cronico e quello occasionale o acuto possono avere impatti differenti. Uno studio del 2015 ha valutato retrospettivamente i parametri spermatici e ormonali di consumatori moderati, distinguendo tra bevitori quotidiani e occasionali. All'interno di ciascun gruppo sono stati poi confrontati soggetti fertili (con concepimento negli ultimi 12 mesi) e infertili (assenza di gravidanza da almeno un anno).

I risultati hanno mostrato che **gli uomini infertili che assumevano alcol quotidianamente presentavano una qualità seminale e un profilo ormonale significativamente peggiori** rispetto agli altri gruppi (7). Inoltre, è stato osservato un aumento del tempo necessario per ottenere una gravidanza nelle coppie in cui l'uomo consumava più di 20 unità alcoliche a settimana (8).

I meccanismi alla base di queste alterazioni non sono ancora del tutto chiariti. Close e colleghi hanno evidenziato una maggiore concentrazione di leucociti nel liquido seminale nei forti consumatori di alcol, suggerendo un possibile stato infiammatorio cronico (9).

Gaspari et al. hanno invece individuato un aumento di danni al DNA spermatico, rilevando la presenza di addotti PAH-DNA nei soggetti che assumevano alcol quotidianamente. Gli addotti rappresentano alterazioni molecolari indotte da idrocarburi policiclici aromatici, sostanze inquinanti ambientali che possono compromettere l'integrità del DNA (10).

Alla luce di queste evidenze, **nei percorsi di ricerca di gravidanza spontanea o assistita (PMA), è consigliabile limitare fortemente, o eliminare del tutto, l'assunzione di alcol.** Tale modifica dello stile di vita può contribuire a migliorare i parametri seminali, l'equilibrio ormonale e ridurre il rischio di aborto.

Il personale sanitario dovrebbe promuovere consapevolezza sui rischi legati all'alcol, informando anche sulle dosi standard di riferimento: **Contenuto alcolico medio per dose standard** (circa 12 g di alcol puro):

- birra: 330 ml;
- vino: 125 ml;
- liquori: 40 ml;
- spumante: 100 ml;
- aperitivi: 60–100 ml;
- cocktail: ~150 ml (variabile).

Limiti raccomandati secondo l'OMS:

- uomini: massimo 2–3 unità al giorno (24–36 g di alcol puro);
- donne: massimo 1–2 unità al giorno (12–24 g di alcol puro).

1. F. Beccaria et al. *L'evoluzione dei consumi alcolici e dei fenomeni alcol-correlati in Italia*. SIGM, 2012.
2. Kucheria K, Saxena R, Mohan D. *Semen analysis in alcohol dependence syndrome*. Andrologia. 1985;17(6):558–563. doi:10.1111/j.1439-0272.1985.tb01714.x
3. Muthusami KR, Chinnaswamy P. *Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality*. Fertil Steril. 2005;84(4):919–924. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.04.025
4. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. *Association between socio-psychobehavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses*. Fertil Steril. 2011;95(1):116–123. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.031
5. Jensen TK et al. *Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones: a cross-sectional study among 1221 young Danish men*. BMJ Open. 2014;4(9):e005462. doi:10.1136/bmjopen-2014-005462
6. Karmon AE et al. *Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and IVF outcomes among fertility patients*. Andrology. 2017;5(2):354–361. doi:10.1111/andr.12310
7. Condorelli RA et al. *Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences*. Andrologia. 2015;47(4):368–379. doi:10.1111/and.12284
8. Hassan MA, Killick SR. *Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity*. Fertil Steril. 2004;81(2):384–392. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.06.027
9. Close CE et al. *Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men*. J Urol. 1990;144(4):900–903. doi:10.1016/S0022-5347(17)39618-0

10. Gaspari L et al. *Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as a marker of DNA damage and infertility*. Mutat Res. 2003;535(2):155-160. doi:10.1016/S1383-5718(02)00297-8

2. Il fumo e la fertilità maschile e come agire a livello alimentare

A cura della Dott.ssa Maria Rosaria Amoroso

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), **nel 2019 circa il 33% della popolazione maschile mondiale faceva uso di tabacco**. Il fumo di sigaretta è fortemente associato a numerose patologie croniche, molte delle quali correlate allo stress ossidativo e a effetti mutageni a livello cellulare. Nonostante l'associazione tra consumo di tabacco e infertilità sia ormai ampiamente documentata, il numero di soggetti fumatori continua a crescere a livello globale (1,2).

Il fumo di sigaretta contiene numerose sostanze tossiche e mutagene, tra cui la nicotina, una molecola psicoattiva, e il suo metabolita attivo, la cotinina. Entrambe sono in grado di attraversare la barriera emato-testicolare, provocando danni diretti alle cellule germinali in tutte le fasi della spermatogenesi (3). Inoltre, composti altamente tossici presenti nel fumo, come benzop, naftalene, idrocarburi policiclici aromatici e metalli pesanti (ad esempio il cadmio), possono compromettere ulteriormente la fertilità maschile (4).

Diverse evidenze scientifiche indicano che il fumo riduce la motilità e la concentrazione spermatica, aumenta la percentuale di spermatozoi morfologicamente anomali e induce alterazioni genetiche, epigenetiche e proteiche (5). È stato inoltre dimostrato un effetto mutageno e aneugenico sulle cellule germinali e sugli spermatozoi stessi (6).

Una recente meta-analisi, che ha incluso 10.823 uomini infertili (di cui 5.257 fumatori e 5.566 non fumatori), ha mostrato che i fumatori presentano un'incidenza del 26% di oligospermia, una

maggiore frequenza di anomalie morfologiche spermatiche e uno squilibrio del profilo ormonale riproduttivo (7). Inoltre, è emersa una chiara associazione dose-dipendente tra il numero di sigarette fumate e la gravità del danno spermatico (8).

Uno degli effetti più frequentemente documentati nei soggetti fumatori è lo **sbilanciamento ormonale**, caratterizzato da una riduzione dei livelli sierici di testosterone e da un incremento dei valori di ormone luteinizzante (LH) e prolattina (9). A queste alterazioni si associa anche un disordine enzimatico che coinvolge la **sorbitolo reduttasi** e la **lattato deidrogenasi**, enzimi cruciali per il corretto svolgimento della spermatogenesi e per la maturazione degli spermatozoi (10). Nei fumatori, inoltre, è spesso osservata una significativa **frammentazione del DNA spermatico** (11).

Il meccanismo molecolare alla base di queste alterazioni è principalmente attribuibile a un aumento dello **stress ossidativo**. L'accumulo patologico di specie reattive dell'ossigeno (ROS) può provocare rotture nei filamenti di DNA, perossidazione lipidica, disfunzione mitocondriale e danni ossidativi al materiale genetico. Gli spermatozoi risultano particolarmente vulnerabili agli effetti tossici dei ROS, in quanto dotati di un contenuto citoplasmatico estremamente limitato in antiossidanti e di ridotti meccanismi endogeni di riparazione del DNA. Questa condizione favorisce la **permanenza del danno ossidativo** durante tutto il processo di spermatogenesi (12,13).

Un ulteriore fattore di vulnerabilità è rappresentato dalla **ricchezza in acidi grassi polinsaturi (PUFA)** delle membrane spermatiche, che le rende particolarmente suscettibili alla **perossidazione lipidica** indotta dai ROS. Tale processo può determinare la rottura e la disintegrazione delle membrane cellulari spermatiche (15).

L'esposizione a **interferenti endocrini ambientali**, spesso co-presenti nel fumo di sigaretta, può inoltre compromettere l'integrità genomica degli spermatozoi, rompendo i legami tra le proteine istoniche e il DNA, con effetti negativi sulla compattezza e la stabilità del genoma (14). Particolarmente allarmante è l'evidenza del ruolo del tabacco come **agente mutageno**: studi recenti dimostrano che le **mutazioni germinali indotte nei padri fumatori** possono essere **trasmesse alla progenie** (16).

Inoltre, in modelli animali murini, è stato osservato che anche l'esposizione a **fumo passivo** è in grado di indurre **mutazioni ereditarie** a carico del DNA spermatico (6).

A livello cellulare, uno dei meccanismi molecolari più implicati nel danno indotto dal tabacco è l'attivazione della **chinasi Cdk1**, responsabile dell'arresto del ciclo cellulare nella transizione S-G2. Questo fenomeno si traduce in un aumento della frammentazione del DNA, accompagnato da una riduzione della motilità spermatica progressiva e della concentrazione spermatica (17).

Infine, dati preliminari ottenuti da studi su **modelli animali** suggeriscono che anche l'utilizzo della **sigaretta elettronica**, il cui impiego è in aumento negli ultimi anni per la presunta maggiore sicurezza, possa provocare **danni comparabili a quelli indotti dal fumo tradizionale** (18).

L'alimentazione gioca un ruolo determinante nella protezione contro i danni indotti dal fumo di sigaretta. In particolare, la supplementazione con micronutrienti ad azione antiossidante può modulare lo stato redox degli spermatozoi, contribuendo al miglioramento della loro qualità e vitalità (19).

Antiossidanti come glutathione, N-acetilcisteina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10, licopene, zinco, selenio e rame sono in grado di contrastare lo stress ossidativo (19) e di migliorare i parametri spermatici, soprattutto nei soggetti affetti da infertilità idiopatica (20).

Tra i diversi pattern alimentari, la dieta mediterranea si conferma la più efficace nel promuovere la salute riproduttiva maschile. Le evidenze scientifiche ne supportano il ruolo protettivo anche in relazione al consumo di specifici gruppi alimentari — frutta e verdura, pesce e frutti di mare, cereali integrali, prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi — e alla riduzione dell'apporto di carni rosse, il cui contenuto in ferro è stato associato a un aumento del danno ossidativo sul DNA spermatico (21).

Caratterizzata da un elevato consumo di frutta fresca e ortaggi di stagione, cereali integrali, legumi, frutta secca e pesce, con olio extravergine di oliva quale principale fonte di lipidi, **la**

dieta mediterranea è ricca in fibre, acidi grassi monoinsaturi e composti antiossidanti e povera in acidi grassi saturi. I vegetali di stagione rappresentano una fonte preziosa di sostanze con azione antiossidante e antinfiammatoria, capaci di modulare lo stato redox sia attraverso l'attività scavenger nei confronti dei ROS, sia mediante la regolazione dell'espressione genica. Questi composti bioattivi possono favorire un miglioramento dei parametri seminali, ridurre la frammentazione del DNA spermatico e preservare l'integrità della cromatina, incrementando la concentrazione, la motilità e la vitalità degli spermatozoi (21).

Tra i micronutrienti maggiormente indagati in relazione alla fertilità maschile vi è lo zinco, essenziale per lo sviluppo testicolare e per il mantenimento della funzione spermatica fisiologica. Una sua carenza può determinare ipogonadismo, insufficiente sviluppo dei caratteri sessuali secondari e ridotta spermatogenesi. Il liquido seminale rappresenta uno dei compartimenti corporei con la più alta concentrazione di zinco, la cui carenza compromette le difese antiossidanti e rende le cellule spermatiche maggiormente vulnerabili al danno ossidativo (22). In considerazione della particolare suscettibilità dei fumatori a tale danno, è raccomandabile garantire un adeguato apporto di zinco attraverso il consumo regolare di alimenti quali pesce, frutta secca e semi oleosi, legumi, uova, pollame e carne di agnello. Una dieta ricca in zinco può contribuire a ridurre il danno spermatico indotto dal fumo di sigaretta (23).

Anche il miele è stato oggetto di studi per il suo potenziale beneficio sulla salute riproduttiva, grazie alla presenza di numerosi composti bioattivi e antiossidanti — sia enzimatici che non — tra cui vitamina C, catalasi, flavonoidi, alcaloidi, carotenoidi e quercetina, oltre alla pinocembrina, antiossidante caratteristico del miele. In modelli animali, la somministrazione di miele ha dimostrato la capacità di attenuare i danni riproduttivi indotti dal fumo di sigaretta, sebbene i meccanismi molecolari responsabili debbano ancora essere chiariti (24).

Ulteriori potenzialità emergono dal **tè verde**, particolarmente ricco in **epigallocatechina gallato (EGCG)**, che rappresenta circa il 30% del suo peso secco. Sebbene non sia stato ancora completamente elucidato l'impatto dell'assunzione di tè verde sulla fertilità maschile, l'EGCG si conferma una molecola

di elevato interesse nutraceutico per i soggetti fumatori, grazie alle sue spiccate proprietà antiossidanti (25).

In conclusione, la dieta mediterranea rappresenta il modello alimentare più efficace per contrastare il danno ossidativo indotto dal fumo di sigaretta e promuovere la salute riproduttiva maschile.

1. Temidayo S Omolaoye, Omar El Shahawy, Bongekile T Skosana, Thomas Boillat, Tom Loney, Stefan S du Plessis, *The mutagenic effect of tobacco smoke on male fertility*. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Sep 18;29(41):62055–62066. doi: 10.1007/s11356-021-16331-x
2. Pizzol D, Foresta C, Garolla A, Demurtas J , Trott M , Bertoldo A, Smith L, *Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis*. Environ Sci Pollut Res. 2021;28:4095–4103. doi: 10.1007/s11356-020-11589-z.
3. Beal MA, Yauk CL, Marchetti F. *From sperm to offspring: assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts*. Mutat Res – Rev Mutat Res. 2017;773:26–50. doi: 10.1016/j.mrrev.2017.04.001.
4. Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. *The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility*. Asian J Androl. 2015;17:954–960. doi: 10.4103/1008-682X.150847.
5. Pereira CS, Juchniuk De Vozzi MS, Dos Santos SA, Aparecida M, Vasconcelos C, de Paz C, Squire JA, Martelli L, *Smoking-induced chromosomal segregation anomalies identified by FISH analysis of sperm*. Mol Cytogenet .2014; 7:. 10.1186/s13039-014
6. Marchetti F, Rowan-Carroll A, Williams A, Polyzos A, Berndt-Weis ML, Yauk CL *Sidestream tobacco smoke is a male germ cell mutagen*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:12811–12814. doi: 10.1073/pnas.1106896108.
7. Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, Teeluck AR, Soogund MZS, Pursun M, Huang F. *Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis*. BMC Public Health. 2019 Jan 8;19(1):36. doi: 10.1186/s12889-018-6319-3.
8. Asare-Anane H, Bannison SB, Ofori EK, Ateko RO, Bawah AT, Amanquah SD, Oppong SY, Gandau BB, Ziem JB. *Tobacco smoking is associated with decreased semen quality*. Reprod Health. 2016 Aug 5;13(1):90. doi: 10.1186/s12978-016-0207-z.

9. Xue Y, Morris M, Ni L, Guthrie SK, Zubieta JK, Gonzalez K, McConnell DS, Domino EF. *Venous plasma nicotine correlates of hormonal effects of tobacco smoking*. Pharmacol Biochem Behav. 2010;95:209–215. doi: 10.1016/j.pbb.2010.01.007.
10. Abdul-Ghani R, Qazzaz M, Dabdoub N, Muhammad R, Abdul-Ghani AS. *Studies on cigarette smoke induced oxidative DNA damage and reduced spermatogenesis in rats*. J Environ Biol. 2014;35:943–947.
11. La Maestra S, De Flora S, Micale RT. *Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa*. Int J Hyg Environ Health. 2015 Jan;218(1):117–22. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.08.006.
12. Fullston T, McPherson NO, Zander-Fox D, Lane M. *The most common vices of men can damage fertility and the health of the next generation*. J Endocrinol. 2017;234:F1–F6. doi: 10.1530/JOE-16-0382.
13. Attia AM, el-Dakhly MR, Halawa FA, Ragab NF, Mossa MM. *Cigarette smoking and male reproduction*. Arch Androl. 1989;23(1):45–9. doi: 10.3109/01485018908986788.
14. Jeng HA Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. Front Public Health. 2014 Jun 5;2:55. doi: 10.3389/fpubh.2014.00055.
15. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. *Smoking and male infertility: an evidence-based review*. World J Mens Health. 2015;33:143. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.3.143.
16. Linschooten JO, Verhofstad N, Gutzkow K, Olsen AK, Yauk C, Oligschläger Y, Brunborg G, van Schooten FJ, Godschalk RW. *Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring*. FASEB J. 2013;27:2873–2879. doi: 10.1096/fj.13-227694.
17. Cui X, Jing X, Wu X, Wang Z, Li Q. *Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the downregulation of Chk1 in sperm*. Mol Med Rep. 2016;14:753–761. doi: 10.3892/mmr.2016.5318.

18. Debbie Montjean,, Marie-Hélène Godin Pagé, Marie-Claire Bélanger, Moncef Benkhalifa, Pierre Miron *An Overview of E-Cigarette Impact on Reproductive Health* Life (Basel). 2023 Mar 18;13(3):827. doi: 10.3390/life13030827
19. Barati E, Nikzad H, Karimian M. *Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management*. Cell Mol Life Sci. 2020;77:93–113. doi: 10.1007/s00018-019-03253-8.
20. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. *Antioxidants for male subfertility*. Cochrane Database Syst. Rev. 2019
21. Danielewicz A., Morze J., Przybyłowicz M., Przybyłowicz K.E. *Association of the Dietary Approaches to Stop Hypertension, Physical Activity, and Their Combination with Semen Quality: A Cross-Sectional Study*. Nutrients. 2019;12:39. doi: 10.3390/nu12010039.
22. Abasalt Hosseinzadeh Colagar, Eisa Tahmasbpour Marzony, Mohammad Javad Chaichi *Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men* Nutr Res. 2009 Feb;29(2):82–8. doi: 10.1016/j.nutres.2008.11.007.
23. Patrícia Carvalho Garcia I, Renata Carolina Piffer, Daniela Cristina Cecatto Gerardin, Michele Kimie Sankako, Rodrigo Otávio Alves de Lima, Oduvaldo Câmara Marques Pereira *Could zinc prevent reproductive alterations caused by cigarette smoke in male rats?* Reprod Fertil Dev. 2012;24(4):559–67. doi: 10.1071/RD10063.
24. Mohamed M, Sulaiman SA, Sirajudeen KN. *Protective effect of honey against cigarette smoke induced-impaired sexual behavior and fertility of male rats*. Toxicol Ind Health. 2013 Apr;29(3):264–71. doi: 10.1177/0748233711432568
25. Roychoudhury S, Agarwal A, Virk G, Cho CL. *Potential role of green tea catechins in the management of oxidative stress-associated infertility* Reprod Biomed Online. 2017 May;34(5):487–498. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.02.006.

3. L'esercizio fisico e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Iolanda Frangella

La letteratura scientifica è concorde nel riconoscere **all'attività fisica** numerosi benefici per il mantenimento e il miglioramento dello stato di salute generale, soprattutto rispetto a uno stile di vita sedentario. Studi recenti dimostrano che **anche l'attività fisica moderata esercita un impatto favorevole sulla fertilità maschile**, intervenendo su vari aspetti: riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione sistemica, modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), controllo del peso corporeo e, di conseguenza, miglioramento della qualità spermatica.

I **soggetti fisicamente attivi** mostrano, rispetto ai sedentari, parametri seminali migliori, tra cui maggiore motilità e morfologia normale degli spermatozoi, nonché una minore incidenza di danni al DNA spermatico (1,2).

L'**infiammazione cronica** è un noto fattore di rischio per la riduzione della qualità seminale e per la comparsa di disfunzioni endocrine con impatto negativo sulla fertilità maschile. L'attività fisica regolare contribuisce a ridurre la concentrazione di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), sia nel plasma sia nel liquido seminale (3), e ad abbassare i livelli di proteina C-reattiva (CRP). Inoltre, promuove la produzione di citochine antinfiammatorie come IL-10 e TGF- β , che esercitano un effetto protettivo sulla barriera emato-testicolare e sulle cellule di Sertoli, con conseguente miglioramento della funzione testicolare (4). L'attività fisica sembra favorire anche la funzionalità delle cellule del Sertoli e delle cellule di Leydig.

Per quanto riguarda le cellule del Sertoli, l'esercizio:

- **migliora il rilascio di fattori di crescita testicolari**, necessari alla spermatogenesi (6);
- **riduce l'apoptosi precoce**, grazie alla diminuzione dell'infiammazione (7);
- **protegge le cellule dallo stress ossidativo**, mediante il rafforzamento della barriera emato-testicolare (8).

Per le cellule di Leydig, l'attività fisica moderata:

- **aumenta la sensibilità all'LH**, migliorando la sintesi di testosterone (5);
- **riduce lo stato infiammatorio a livello testicolare** (7).

Dati ottenuti da modelli animali confermano che l'attività fisica regolare preserva la morfologia e la densità delle cellule di Leydig, favorendo la produzione di testosterone (10). La **sedentarietà**, in particolare se associata all'obesità, è correlata a un'aumentata attività dell'aromatasi, enzima che converte il testosterone in estrogeni. L'esercizio fisico contrasta questo processo, contribuendo al mantenimento di un rapporto ormonale favorevole tra androgeni ed estrogeni.

Uno studio di **Vaamonde et al.** ha documentato un miglioramento della concentrazione e motilità spermatica in uomini obesi che hanno praticato 24 settimane di esercizio aerobico (7). Tuttavia, un'attività fisica eccessiva o associata a restrizione calorica protratta, può sortire effetti opposti, con aumento del cortisolo, riduzione dei livelli di testosterone e possibile ipogonadismo secondario (6).

Lo **stress ossidativo** rappresenta un fattore chiave nella compromissione della qualità del liquido seminale. È determinato dall'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che danneggiano le membrane spermatiche, favoriscono la frammentazione del DNA e riducono la motilità degli spermatozoi, compromettendo così la capacità fecondante (10). **L'esercizio fisico moderato stimola l'espressione di enzimi antiossidanti**, quali superossido dismutasi (SOD), catalasi (CAT) e glutathione perossidasi (GPx), contribuendo a proteggere gli spermatozoi dai danni ossidativi (7,11). Studi condotti su uomini praticanti attività di resistenza, hanno

evidenziato livelli aumentati di SOD nel liquido seminale, correlati a una migliore qualità spermatica (7). Inoltre, l'attività fisica moderata incrementa l'attività della catalasi nei testicoli, riducendo i danni da stress ossidativo (7).

A livello mitocondriale, **l'attività fisica migliora l'efficienza della catena di trasporto degli elettroni nei mitocondri spermatici**, favorendo una maggiore produzione di ATP (9).

Gli uomini fisicamente attivi presentano una migliore efficienza mitocondriale testicolare rispetto ai soggetti sedentari. Si osserva anche una riduzione della produzione mitocondriale di ROS, con conseguente minor rischio di frammentazione del DNA spermatico (9,10).

Un altro meccanismo protettivo riguarda il **microcircolo testicolare**, che risulta migliorato grazie a:

- **un'aumentata sintesi di ossido nitrico (NO)**, con conseguente vasodilatazione e incremento del flusso ematico testicolare (6);
- **una più efficace perfusione dei tubuli seminiferi**, con miglior trasporto dei nutrienti essenziali alla spermatogenesi (7).

Studi recenti indicano che l'allenamento continuo a intensità moderata offre maggiori benefici sul bilancio ossidanti/antiossidanti nel plasma seminale, rispetto ad allenamenti ad alta intensità, sia continui sia a intervalli (11).

Alcuni esercizi, però, potrebbero risultare controproducenti: attività specifiche come il sollevamento pesi o il ciclismo intenso, sono state associate a una riduzione della qualità seminale. Il **ciclismo prolungato**, in particolare, è stato correlato a un peggioramento della concentrazione e della motilità spermatica, probabilmente per l'aumento della temperatura scrotale e per gli effetti pro-infiammatori sistemici (12,13). **Triatleti mostrano parametri peggiori di morfologia e concentrazione rispetto ad altri sportivi**, come i nuotatori o soggetti fisicamente attivi, suggerendo che un esercizio molto faticoso possa compromettere la spermatogenesi, l'integrità del DNA spermatico e persino la capacità antiossidante del liquido seminale (1,14). Negli atleti di **endurance**, una bassa disponibilità energetica può compromettere le prestazioni e i livelli

di testosterone. In particolare, l'ipogonadismo da esercizio è associato a disfunzione erettile e disturbi dell'eiaculazione, condizioni anch'esse correlate alla riduzione dei livelli di testosterone (15,16).

Numerosi studi hanno descritto effetti avversi sulla spermatogenesi in seguito a esercizi intensi e ripetuti (17). In caso di esercizio fisico estremo, la qualità seminale e la funzione testicolare possono risultare compromesse da diversi meccanismi patogenetici: aumento della temperatura scrotale(18), stress ossidativo, frammentazione del DNA(18) e soppressione della secrezione di gonadotropine(19).

Alla luce di quanto esposto, **non tutti i tipi di esercizio fisico risultano benefici per la salute riproduttiva maschile**. Sebbene le attività a intensità da bassa a moderata abbiano mostrato effetti favorevoli sulla funzione gonadica, è ancora necessario identificare il tipo e il carico ottimale di esercizio più adatto a migliorare non solo la salute generale, ma anche quella riproduttiva, soprattutto nei soggetti con comorbidità metaboliche come diabete e obesità (20,21).

1. Vaamonde D, Da Silva Grigoletto ME, Garcia-Manso JM, Barrera N, Vaamonde-Lemos R. *Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men.* Eur J Appl Phys. 2012;112:3267–3273. doi: 10.1007/s00421-011-2304-6.
2. Lalinde-Acevedo PC, BJM M-T, Agarwal A, du Plessis SS, Ahmad G, Cadavid AP. *Physically Active Men Show Better Semen Parameters than Their Sedentary Counterparts.* Int J Fertil Steril. 2017;11:156–165. doi: 10.22074/ijfs.2017.4881.
3. Behzad Hajizadeh Maleki, Bakhtyar Tartibian *High-intensity interval training modulates male factor infertility through anti-inflammatory and antioxidative mechanisms in infertile men: A randomized controlled trial.* Cytokine. 2023 Aug;168:156250. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156250.
4. Bin Sun , Carmen Messerlian, Zhong-Han Sun et al. *Physical activity and sedentary time in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors.* Hum. Reprod. 2019 Dec 1;34(12):2330–2339. doi: 10.1093/humrep/dez226.
5. Jone Ibañez-Perez, Borja Santos-Zorroza , Elixabet Lopez-Lopez. *Impact of physical activity on semen quality among men from infertile couples.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Jun;237:170–174. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.024.
6. Nima Gharahdaghi, Bethan E Phillips, Nathaniel J Szewczyk , Ken Smith, Daniel J Wilkinson, Philip J Atherton. *Links Between Testosterone, Oestrogen, and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis and Resistance Exercise Muscle Adaptations.* Front Physiol 2021 Jan 15;11:621226. doi: 10.3389/fphys.2020.621226.
7. Vaamonde, D., Da Silva-Grigoletto, M.E., García-Manso, J.M., Barrera, N., Vaamonde-Lemos, R., & Romero-Martínez, S. *Effect of exercise on testicular function in males: A systematic review.* Sports Medicine, 2018 48(12), 2803–2829. Doi: 10.1007/s40279-018-1006-7.

8. Fijak, M., Pilatz, A., Hedger, M.P., Nicolas, N., Bhushan, S., Michel, V., & Meinhardt, A. *Inflammatory pathways in testicular autoimmunity*. Journal of Reproductive Immunology 2018 125, 32-40. doi: 10.1016/j.jri.2017.11.003.
9. Kraemer, W.J., & Ratamess, N.A. *Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training*. Sports Medicine 2020 50(4), 657-671. doi: 10.1007/s40279-019-01222-3.
10. Agarwal, A., Majzoub, A., Baskaran, S., Panner Selvam, M.K., Cho, C.L., Henkel, R., & Shah, R. *Sperm DNA fragmentation: A new guideline for clinicians*. World Journal of Men's Health, 2019 37(3), 261-275. Doi: 10.5534/wjmh.190055.
11. Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. *Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise* Free. Radical Biol Med. 2001;31:911-922. doi: 10.1016/S0891-5849(01)00667-0.
12. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrazi M. *The effects of three different exercise modalities on markers of male reproduction in healthy subjects: a randomized controlled trial*. Reproduction. 2017;153:157-174. doi: 10.1530/REP-16-0318.
13. Jung A, Strauss P, Lindner HJ, Schuppe HC. Influence of moderate cycling on scrotal temperature. Int J Androl. 2008;31:403-407. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00783.x.
14. Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, Fernandez JM, Algar-Santacruz C, García-Manso JM. *Findings on sperm alterations and DNA fragmentation, nutritional, hormonal and antioxidant status in an elite triathlete. Case report*. Rev Andal Med Deporte. 2014;7:143-148 doi.org/10.1016/j.ramde.2014.07.001.
15. Behzad Hajizadeh Maleki, Bakhtyar Tartibian, Mohammad Chehrazi. *The effects of three different exercise modalities on markers of male reproduction in healthy subjects: a randomized controlled trial*. Reproduction 2017 Feb;153(2):157-174. doi: 10.1530/REP-16-0318.

16. Andrea Sansone, Francesco Romanelli, Emmanuele A Jannini, Andrea Lenzi. *Hormonal correlations of premature ejaculation*. Endocrine 2015 Jun; 49(2):333-8. doi: 10.1007/s12020-014-0520-7.
17. M J De Souza, B E Miller. *The effect of endurance training on reproductive function in male runners. A 'volume threshold' hypothesis*. Sports Med 1997 Jun;23(6):357-74. doi: 10.2165/00007256-199723060-00003.
18. Saleh R, Agarwal A. *Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice*. J Androl. 2002;23:737-752. doi.org/10.1002/j.1939-4640.2002.tb02324.x
19. Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. *The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study*. J Endocrinol. 2009;200:259-271. doi: 10.1677/JOE-08-0477.
20. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. *Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men*. Br J Sports Med. 2015;49:265-270. doi: 10.1136/bjsports-2012-091644.
21. Farhanah Mohd Hamim, Damayanthi Durairajanayagam, Suzanna Binti Daud, Harbindar Jeet Singh. *Physical activity and male reproductive function*. Reprod Fertil Dev 2025 Feb;37:RD24196. doi: 10.1071/RD24196.

4. Attività fisica, integrazione di EAA e fertilità maschile

A cura del Dott. Massimiliano Mazzilli

Negli ultimi anni, l'attenzione della ricerca scientifica si è concentrata sull'impatto dello **stile di vita** sulla fertilità maschile. Fattori come **attività fisica, alimentazione e bilancio ormonale** influenzano direttamente la qualità dello sperma. Studi recenti hanno dimostrato che un esercizio fisico regolare e moderato può migliorare i parametri seminali. Parallelamente, **la nutrizione gioca un ruolo chiave** nella regolazione della spermatogenesi, con particolare attenzione agli **aminoacidi essenziali (EAA)**, fondamentali per la maturazione e la motilità degli spermatozoi.

L'esercizio fisico è noto per i suoi effetti benefici sulla salute generale, ma solo di recente sono stati confermati i suoi effetti sulla fertilità maschile. La meta-analisi di *Lo Giudice et al* (1). (2024) su oltre 1500 uomini ha evidenziato miglioramenti significativi nei parametri seminali:

- concentrazione spermatica;
- motilità totale degli spermatozoi;
- numero totale di spermatozoi;
- morfologia normale degli spermatozoi;
- tasso di gravidanza e nascite.

Uno dei meccanismi chiave di questi benefici è la capacità dell'attività fisica di **ridurre il tessuto adiposo in eccesso**, migliorando il profilo ormonale e riducendo l'apoptosi delle cellule spermatiche, favorendo così una **produzione ottimale di testosterone**.

Questi risultati sono stati confermati dallo studio di *Belladelli et al.* (2), che ha dimostrato che **l'esercizio moderato riduce**

lo stress ossidativo e migliora i livelli di testosterone, mentre un'attività fisica eccessiva può compromettere la qualità dello sperma. In particolare, discipline di **endurance** come il **ciclismo su lunghe distanze**, senza adeguato recupero, sono state associate a una **riduzione della motilità spermatica e un aumento del danno al DNA spermatico**.

La combinazione di **esercizi aerobici e con sovraccarichi** risulta l'ideale per migliorare i parametri seminali:

- aerobico moderato: 150 minuti a settimana;
- allenamento con sovraccarichi: 2-3 volte a settimana.

Merita un cenno, "l'altro lato della medaglia": l'eccesso di esercizio fisico o, se vogliamo, la mancanza di un adeguato recupero, genera un sequestro energetico a discapito dell'efficienza della funzione riproduttiva.

Il livello di **testosterone** dell'organismo è correlato positivamente al livello di **massa magra appendicolare** del corpo, negativamente a quello della **massa grassa** in uomini giovani, per cui un eccesso di dispendio energetico in allenamento non compensato a livello alimentare può portare a una carenza muscolare con le conseguenze del caso (3). In runner maschi che si allenavano con volumi di corsa pari a 100-140 Km/settimana, si sono riscontrati livelli di testosterone a riposo inferiori del 20-30% rispetto a uomini sedentari sani (4). È essenziale mantenere un livello sano di grasso corporeo, monitorando anche la qualità del sonno, essenziale per l'aspetto del recupero (5).

Già in passato, uomini sedentari con livelli ormonali normali allenati per sei mesi fino ad un **volume di corsa** di circa 60 Km/settimana, hanno riportato una significativa riduzione di testosterone (6). Secondo alcuni autori potrebbe essere addirittura un adattamento vantaggioso negli atleti di endurance, perché consentirebbe un assestamento antropometrico selettivo con una minore massa muscolare complessiva, quindi una minore massa corporea da spostare in avanzamento (7). Aspetto affascinante quanto complesso, per cui serve costantemente un lavoro in team per monitorare la performance e la salute in questi soggetti mantenendo un equilibrio di **composizione corporea** e un adatto **rapporto massa muscolare/**

grassa, sia per la prestazione sia in ottica salute a lungo termine. Non significa di certo che bisogna evitare l'allenamento aerobico, ma solo personalizzarne i volumi e le intensità.

È un aspetto che ancora sfugge quello della carenza di grasso corporeo, mascherato da benessere fisico, ma così come sappiamo che l'obesità ha un impatto negativo sulla fertilità maschile attraverso un'alterata funzionalità testicolare che passa anche dalla resistenza all'insulina, con cambiamenti epigenetici che possono anche essere trasferiti alla prole attraverso meccanismi molecolari che compromettono la riproduzione (infiammazione cronica, stress ossidativo, ipogonadismo, ecc.), questo si può verificare anche per un eccesso di allenamento/riduzione di apporto calorico, intrapresi come azione di miglioramento della salute (8).

A supporto dell'esercizio fisico, l'alimentazione gioca un ruolo chiave nel supportare la fertilità maschile. Gli **spermatozoi** sono cellule con un **elevato dispendio energetico**, grazie alla loro **coda ricca di mitocondri**, che forniscono energia per il movimento. La spermatogenesi avviene nei **tubuli seminiferi dei testicoli**, dove gli spermatozoi maturano e sintetizzano le proteine necessarie. Tuttavia, una volta maturi, non possono più produrre nuove proteine, rendendo fondamentale un adeguato apporto di nutrienti durante la loro formazione (9)

Diverse ricerche hanno dimostrato che alcuni **aminoacidi essenziali** sono fondamentali per la qualità dello sperma (10):

- l'**arginina** è essenziale per la spermatogenesi: diete carenti ne compromettono la produzione, mentre la sua integrazione ne aumenta numero e motilità (11);
- **disordini metabolici legati agli aminoacidi** possono causare oligo-astenospermia, riducendo numero e motilità degli spermatozoi (10);
- **gli aminoacidi liberi** nel plasma seminale sono circa **800 volte più concentrati** rispetto agli spermatozoi stessi e sono correlati positivamente a numero e motilità spermatica (12);
- uomini con spermatozoi poco mobili hanno livelli bassi di Triptofano e Alanina, mentre quelli con morfologia spermatica anormale presentano livelli ridotti di Aspartato e Glutammato.

Un recente studio ha analizzato gli effetti dei **BCAA (aminoacidi a catena ramificata)** sulla qualità spermatica. L'integrazione di **Valina** ha mostrato effetti negativi, riducendo la vitalità e la qualità degli spermatozoi. Tuttavia, la Leucina si è dimostrata benefica:

- migliora la qualità dello sperma e la spermatogenesi (13);
- aumenta il volume testicolare e la motilità spermatica (14);
- stimola la produzione di testosterone, favorendo la maturazione degli spermatozoi (15).

Combinare un corretto piano di allenamento con una strategia nutrizionale mirata è un metodo efficace per **ottimizzare la fertilità maschile**. Uno stile di vita sano non solo preserva la salute riproduttiva, ma ha benefici estesi a tutto il benessere dell'uomo.

1. Lo Giudice A, Asmundo MG, Cimino S, Morgia G, Cocci A, Falcone M, Sokolakis I, Capogrosso P, Morgado A, Russo GI; EAU-YAU Sexual and Reproductive Health Group. *Effects of Physical Activity on Fertility Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. World J Mens Health. 2024 Jul;42(3):555-562.
2. Belladelli F, Basran S, Eisenberg ML. *Male Fertility and Physical Exercise*. World J Mens Health. 2023 Jul;41(3):482-488.
3. Ye J, Zhai X, Yang J, Zhu Z. Association between Serum Testosterone Levels and Body Composition among Men 20-59 Years of Age. Int J Endocrinol. 2021 Sep 20;2021:7523996.
4. Hackney AC, Szczepanowska E, Viru AM. *Basal testicular testosterone production in endurance-trained men is suppressed*. Eur J Appl Physiol. 2003 Apr;89(2):198-201.
5. Zamir A, Ben-Zeev T, Hoffman JR. *Manipulation of Dietary Intake on Changes in Circulating Testosterone Concentrations*. Nutrients. 2021 Sep 25;13(10):3375.
6. De Souza, M.J., Miller, B.E. *The Effect of Endurance Training on Reproductive Function in Male Runners*. Sports Med 23, 357-374 (1997).
7. Hackney AC. *The male reproductive system and endurance exercise*. Med Sci Sports Exerc. 1996 Feb;28(2):180-9.
8. Barbagallo F, Condorelli RA, Mongioì LM, Cannarella R, Cimino L, Magagnini MC, Crafa A, La Vignera S, Calogero AE. *Molecular Mechanisms Underlying the Relationship between Obesity and Male Infertility*. Metabolites. 2021 Dec 4;11(12):840.
9. Johnson GD, Sandler E, Lalancette C, Hauser R, Diamond MP, Krawetz SA. *Cleavage of rRNA ensures translational cessation in sperm at fertilization*. Mol Hum Reprod. 2011 Dec;17(12):721-6.
10. Boguenet M, Bouet PE, Spiers A, Reynier P, May-Panloup P. *Mitochondria: their role in spermatozoa and in male infertility*. Hum Reprod Update. 2021 Jun 22;27(4):697-719.

11. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, Carey Satterfield M, Smith SB, Spencer TE, Yin Y. *Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease*. Amino Acids. 2009 May;37(1):153–68.
12. Boguenet, M., Bocca, C., Bouet, P.E., et al. *Metabolomic signature of the seminal plasma in men with severe oligoasthenospermia*. Andrology. 2020; 8(6): 1859–1866.
13. Zhang, J., Huang, Z., Chen, M., et al. *Urinary metabolome identifies signatures of oligozoospermic infertile men*. Fertil Steril. 2014; 102(1): 44–53.e12
14. Lin, Y., Li, J., Wang, K., et al. *Effects of dietary L-leucine supplementation on testicular development and semen quality in boars*. Front Vet Sci. 2022; 9: 904653.
15. Hoffmann, A., Manjowk, G.M., Wagner, I.V., et al. *Leptin within the subphysiological to physiological range dose dependently improves male reproductive function in an obesity mouse model*. Endocrinology. 2016; 157:2461–8.1

5. Obesità e fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Valentina Galiazzo

L'obesità, intesa come Indice di massa corporea (BMI) superiore a 30 kg/m², è associata a diversi problemi di salute come ipertensione, ipercolesterolemia, apnee notturne, diabete di tipo II, insulino resistenza e si ripercuote negativamente anche sulla fertilità negli uomini.

Numerosi studi hanno dimostrato quanto **l'obesità provochi alterazioni nelle secrezioni ormonali, disfunzioni erettili, elevate temperature scrotali** e, di conseguenza, un peggioramento della qualità del liquido seminale e del numero di spermatozoi. In particolare, negli uomini obesi l'ormone maschile androstenedione prodotto dal surrene, viene convertito dagli adipociti in **estrone**, ormone con attività estrogenica. Questo spiega in parte la maggior quantità di ormoni femminili circolanti nell'uomo obeso. (1,2)

Diversi studi dimostrano poi una **correlazione diretta tra aumento del BMI e riduzione dei livelli di testosterone** (ormone maschile per eccellenza) nel sangue. Questa diminuzione dei livelli di testosterone si correla direttamente con un aumento dei tassi di infertilità (2). Altri studi hanno evidenziato una relazione stretta tra aumento del BMI e:

Si osserva una **diminuzione della concentrazione spermatica**, ovvero una riduzione del numero di spermatozoi per millilitro di seme. In particolare, l'incidenza di oligozoospermia (bassa concentrazione di spermatozoi nel liquido seminale) e astenozoospermia (ridotta motilità degli spermatozoi) aumenta progressivamente con l'incremento del BMI: dal 5,3% e 4,5% negli uomini normopeso, al 9,5% e 8,9% nei soggetti in sovrappeso, fino a raggiungere il 15,6% e il 13,3% negli uomini obesi. (3) A questo si aggiunge che per ogni 9kg di sovrappeso corporeo, le possibilità per un uomo di diventare infertile aumentano del 10%. (4)

Tra le cause principali di infertilità provocata dall'obesità, si riscontrano quindi:

- anormali livelli di androgeni;
- eccessiva produzione di leptina;
- maggiore produzione di resistina;
- apnee notturne.

Vediamo in modo specifico:

- il grasso in eccesso è associato a basse percentuali di testosterone libero nel sangue e in molti obesi di sesso maschile è stata riscontrata un'alta concentrazione di estrogeni. Caratteristiche provocate da un'**iperattività dell'enzima aromatasi**, presente in alte percentuali nel tessuto adiposo bianco. **L'enzima converte gli androgeni in estradiolo**, il principale regolatore endocrino prodotto dalle ovaie;
- in un organismo maschile, il mancato controllo del livello di ormoni sessuali femminili può ridurre alcuni importanti funzioni riproduttive, come l'efficienza testicolare e la genesi degli spermatozoi (spermatogenesi);
- **quando lo steroide viene prodotto in quantità eccessiva può ridurre il livello di androgeni** e, poiché i suoi recettori si trovano nel tessuto testicolare, questo può ripercuotersi direttamente sulla funzionalità dello sperma;
- **maggiore produzione di resistina**: proteina collegata all'insulino resistenza. L'iperinsulinemia è connessa all'inibizione della spermatogenesi, e produce anche un deterioramento del Dna spermatico, che non solo provoca una riduzione nella fertilità, ma anche una maggiore incidenza di aborti spontanei nelle partner;
- **apnee notturne**: un problema spesso trascurato ma rilevante - che interessa circa due terzi degli uomini obesi - è rappresentato dalle apnee ostruttive del sonno, caratterizzate da ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori durante il riposo notturno. Queste alterazioni respiratorie sembrano interferire con il fisiologico aumento dei livelli di testosterone che avviene durante il sonno, contribuendo così a possibili anomalie nella spermatogenesi.

I meccanismi attraverso cui l'obesità influisce sulla fertilità maschile sono molteplici e complessi:

- **stress ossidativo:** l'eccesso di tessuto adiposo può aumentare la produzione di radicali liberi ROS, che danneggiano le cellule spermatiche compromettendo la motilità e la vitalità degli spermatozoi;
- **infiammazione cronica:** l'obesità è associata a uno stato di infiammazione cronica di basso grado, che può compromettere la funzione testicolare poiché può alterare la funzione delle cellule di Leydig e di Sertoli, essenziali per la spermatogenesi;
- **alterazioni ormonali:** come già accennato, lo squilibrio tra testosterone ed estrogeni può avere un impatto negativo sulla spermatogenesi. Il tessuto adiposo, in particolare quello addominale, svolge un ruolo endocrino attivo, convertendo il testosterone in estradiolo attraverso l'enzima aromatasi. Questo squilibrio ormonale può sopprimere la produzione di **GnRH** (ormone di rilascio delle gonadotropine), **FSH** (ormone follicolo-stimolante) e **LH** (ormone luteinizzante), con conseguente riduzione della spermatogenesi;
- **aumento della temperatura scrotale:** l'eccesso di grasso addominale può aumentare la temperatura nello scroto, danneggiando le cellule germinali.

Fortunatamente, **molti degli effetti negativi dell'obesità sulla fertilità maschile sono reversibili con la perdita di peso.** Modifiche dello stile di vita, come l'adozione di una dieta sana ed equilibrata e la pratica regolare di attività fisica, possono determinare miglioramenti significativi nella qualità del liquido seminale, nella funzione riproduttiva e, di conseguenza, nella fertilità maschile.

In particolare, la dieta mediterranea si è dimostrata efficace nell'aumentare la concentrazione e la motilità degli spermatozoi, oltre a migliorare le probabilità di concepimento sia spontaneo che mediante tecniche di riproduzione assistita. Si stima che una riduzione del peso corporeo pari al 5-10% comporti un miglioramento complessivo dei parametri seminali, del profilo ormonale e della funzione erettile (7,8).

1. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. *Obesity and infertility*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007
2. *Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report* - Human Reproduction, aprile 2005
3. Håkonsen et al. *Impact of obesity on male fertility*, 2011
4. Chad Austin Service 1, Dhruv Puri 2, Sultan Al Azzawi 2, Tung-Chin Hsieh 2, Darshan P Patel 2 *The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review*. Fertil Steril 2023 Dec;120(6):1098-1111. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.10.017.Epub 2023 Oct 14.
5. *Leptin and Androgens in Male Obesity: Evidence for Leptin Contribution to Reduced Androgen Levels* - The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999
6. Sofia Amjad, Mukhtiar Baig, Nida Zahid, Sundus Tariq, Rehana Rehman, *Association between leptin, obesity, hormonal interplay and male infertility*. Andrologia 2019 Feb;51(1):e13147. doi: 10.1111/and.13147. Epub 2018 Sep 25.
7. Karayiannis et al., 2017: *Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility*
8. Ferramosca A, Zara V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int J Mol Sci. 2022 Feb 25;23(5):2542. doi: 10.3390/ijms23052542

6. Il sottopeso e fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Tiziana Persico

L'**infertilità maschile è una malattia multifattoriale** (1), influenzata da componenti di tipo biologiche, genetiche, ambientali, come gli interferenti endocrini, e fattori legati allo stile di vita e/o comportamentali, in cui il peso corporeo riveste un ruolo cruciale. Negli ultimi anni, è emerso un **crescente interesse sul rapporto tra il sottopeso e la fertilità maschile** (7), un aspetto che spesso non riceve la stessa attenzione riservata all'obesità, sebbene la sua incidenza stia aumentando, in particolare in contesti caratterizzati da abitudini alimentari scorrette e stili di vita stressanti. Tuttavia non è ancora chiaro o, meglio, ci sono ancora pochissimi studi su come un bassissimo IMC possa influenzare la fertilità e quindi, se gli uomini in condizioni di sottopeso abbiano o meno una fertilità, che dir si voglia, nella norma.

Questo capitolo si propone di **analizzare i meccanismi fisiologici, endocrinologici e nutrizionali** che collegano il sottopeso alla fertilità maschile, investigando su come il sottopeso possa influire sulle capacità riproduttive dell'uomo, esplorandone i meccanismi fisiologici alla base di questi effetti e valutando le strategie nutrizionali più opportune.

Secondo i criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), **il sottopeso viene definito come una condizione in cui l'indice di massa corporea (IMC) è inferiore a 18,5 kg/m²** e, seppur generalmente associato a patologie legate alla malnutrizione e ai disturbi del comportamento alimentare, il sottopeso può avere ripercussioni significative anche sulla fertilità maschile.

Il **sottopeso**, di fatti, **influisce profondamente sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi** (6) (HPG), che regola la produzione di ormoni sessuali e la stessa spermatogenesi. In condizioni di malnutrizione e/o di restrizione calorica, **l'organismo attua una**

serie di adattamenti per preservare le funzioni vitali, ma ciò può interferire con la fertilità.

Nel caso in cui un uomo si trovi in una condizione di sottopeso, o abbia uno stile alimentare non adeguato che ne determina un'eccessiva perdita di massa corporea, si possono innescare un **insieme di risposte fisiologiche che influenzano negativamente questo sistema.**

Il principale ormone coinvolto nella fertilità maschile è il **testosterone**, prodotto principalmente dai testicoli sotto la stimolazione dell'ormone luteinizzante (LH), rilasciato dall'ipofisi. In caso di sottopeso, la **riduzione dell'apporto calorico e l'alterazione dei nutrienti possono ridurre la produzione di testosterone** (4), con un impatto diretto sulla qualità seminale.

Inoltre, i livelli di **FSH**, ormone follicolo-stimolante che stimola la spermatogenesi, possono ridursi compromettendo la produzione delle cellule spermatiche.

Studi recenti hanno dimostrato che **negli uomini con IMC inferiore a 18,5 kg/m², i livelli di testosterone sono significativamente più bassi** (2) rispetto a quelli degli uomini con peso nella norma, con conseguenti riduzioni della motilità e della concentrazione degli spermatozoi (5). La **disfunzione ipotalamica**, che porta a una produzione insufficiente di gonadotropine - *gli ormoni implicati nella spermatogenesi* - è una delle cause principali di infertilità nei soggetti sottopeso.

Studi condotti su uomini con **disturbi alimentari**, come l'anorexia nervosa, hanno mostrato una riduzione significativa della concentrazione spermatica e della motilità, con tassi di fertilità notevolmente inferiori rispetto ai soggetti con un peso corporeo sano. Questo suggerisce che il sottopeso, oltre a ridurre la produzione ormonale, compromette anche la qualità degli spermatozoi stessi.

Di fatti, una dieta che non apporta sufficientemente le calorie utili (3) a soddisfare il fabbisogno giornaliero dell'individuo e nutrienti essenziali, come vitamine, minerali e grassi sani, può ridurre il numero totale di spermatozoi e compromettere la motilità e la morfologia degli stessi. Queste alterazioni non solo aumentano il rischio di infertilità, poiché spermatozoi

di bassa qualità hanno meno probabilità di fertilizzare l'ovocita, ma aumentano anche lo **stress ossidativo**, una condizione in cui l'equilibrio tra specie reattive dell'ossigeno e difese antiossidanti è alterato a favore delle prime.

L'alimentazione carente di nutrienti essenziali, come vitamine antiossidanti (A, C, E) e minerali (selenio, zinco), può aggravare questa situazione. **Il danno al DNA spermatogenico è stato correlato a una riduzione della motilità degli spermatozoi**, compromettendo ulteriormente la loro capacità di fecondare l'ovocita e a un aumento dei tassi di aborto spontaneo nelle coppie che tentano di concepire naturalmente. Alcuni studi hanno dimostrato che gli uomini con basso peso corporeo e una dieta carente di antiossidanti naturali sono più suscettibili a danni al DNA degli spermatozoi, riducendo così la fertilità.

Un aspetto cruciale, e oserei dire, determinante nell'ambito della salute a 360° e della fertilità, è **l'alimentazione**. La restrizione calorica e una dieta che non rispetta il fabbisogno calorico e nutrizionale dell'uomo, quindi sbilanciata sia in termini di macronutrienti e micronutrienti come zinco, vitamina D e acidi grassi omega-3, può influenzare direttamente la qualità seminale, riducendo la produzione di testosterone.

Inoltre, gli uomini che presentano un sottopeso, spesso vivono **stress emotivo**, che può avere un impatto negativo sulla fertilità. Questo perché lo stress può aumentare i livelli di **cortisolo** (1), ormone che, se in eccesso, può inibire la produzione di testosterone, aggravando ulteriormente i problemi legati alla fertilità.

Specificamente, disturbi alimentari come l'anoressia nervosa e la bulimia possono essere correlati al sottopeso, con effetti devastanti non solo sulla salute generale, ma anche sulla salute riproduttiva.

Il trattamento del sottopeso in relazione alla fertilità maschile (4) richiede un **approccio multidisciplinare** che comprenda modifiche dietetiche, consulenze psicologiche e, in alcuni casi, trattamenti ormonali.

Un **intervento nutrizionale mirato**, volto a ripristinare un peso corporeo sano e bilanciato, è fondamentale per migliorare la qualità seminale. Inoltre, è importante valutare la presenza di eventuali carenze vitaminiche e minerali, che possono essere corrette attraverso integratori o modifiche della dieta.

Concludendo, quindi, il sottopeso rappresenta un fattore di rischio significativo per la fertilità maschile, che può compromettere la qualità seminale attraverso meccanismi endocrini, nutrizionali e fisiologici complessi. Gli effetti negativi sulla produzione di spermatozoi, sulla qualità seminale e sul sistema endocrino sono ormai ben documentati.

È fondamentale che gli uomini con un peso corporeo inferiore alla norma siano consapevoli delle implicazioni per la loro salute riproduttiva e cerchino un supporto medico e nutrizionale adeguato. Interventi precoci, basati su una corretta alimentazione, il recupero ponderale e, se necessario, il supporto ormonale, possono significativamente migliorare non solo la qualità seminale, ma anche aumentare le possibilità di concepimento.

1. Anderson, R. A., & Baird, D. T. (2002). *Fertility in men: the effects of age and lifestyle*. Human Reproduction Update, 8(3), 322-334.
2. Dohle, G. R., & Smit, M. (2008). *Impact of obesity and overweight on male fertility*. Fertility and Sterility, 90(4), 1251-1259.
3. Zhuang, X., Zhang, W., & Zhou, Y. (2015). *Dietary patterns and male infertility: the role of nutrition*. Frontiers in Endocrinology, 6, 76.
4. Gizzo, S., et al. (2013). *The impact of malnutrition on male fertility: A review*. Journal of Endocrinological Investigation, 36(6), 479-487.
5. Gracia, C. R., & Freeman, E. (2009). *The influence of body mass index and nutrition on fertility*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 30(2), 158-162.
6. Tesarik, J., & Greco, E. (2004). *Male infertility and its treatment: An overview*. Human Reproduction, 19(5), 1080-1091.
7. Sioulis, S., & Tzanidakis, G. (2011). *The impact of underweight on male fertility*. International Journal of Andrology, 34(1), 10-15.

7. Lo stress e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Livia Galletti

Hans Selye, fisiologo ungherese, è considerato il pioniere degli studi sullo **stress**. La sua ricerca si è concentrata su come l'organismo, umano e animale, risponda a differenti tipi di agenti stressanti — fisici, tossici o psicologici. In particolare, Selye definì lo stress come *“la risposta non specifica dell'organismo a qualsiasi richiesta di cambiamento”* (1).

Più in generale, lo **stress** può essere descritto come **qualsiasi stimolo in grado di alterare l'omeostasi**, ovvero l'equilibrio dinamico interno dell'organismo, causando disagio fisico, emotivo o psicologico (1,2). In condizioni di stress, l'organismo modifica il proprio assetto comportamentale e fisiologico allo scopo di ripristinare tale equilibrio.

Oltre agli stressori fisici — come traumi o incidenti — gli stressori psicologici, quali contrattempi, pressioni lavorative o frustrazioni relazionali, rappresentano tra i principali fattori perturbanti nella vita quotidiana (3,4).

Un concetto chiave per comprendere l'adattamento allo stress è quello di **allostasi**, introdotto negli anni '80 da *Bruce McEwen*, neuroendocrinologo, ed *Eliot Stellar*, fisiologo. L'allostasi descrive la capacità dell'organismo di mantenere la stabilità attraverso il cambiamento, attivando risposte adattative a fronte di sollecitazioni ambientali (5).

Le ricerche di *McEwen* e *Stellar* hanno evidenziato come il carico allostatico indotto dallo stress possa influenzare in modo marcato la struttura del cervello, alterandone le funzioni (5). Ogni elemento che compromette l'allostasi è definito **stressor**, e l'organismo mette in atto una serie di meccanismi — la cosiddetta risposta allo stress — per ripristinarla (4).

Dal punto di vista fisiologico, la risposta allo stress si articola in due fasi:

- una **risposta rapida**, mediata dal sistema nervoso simpatico e dall'asse simpato-adreno-midollare (SAM);
- una **risposta lenta**, regolata dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (6).

Il sistema nervoso autonomo, che regola funzioni come battito cardiaco, salivazione, digestione e rilascio di adrenalina, è coinvolto nella risposta allo stress attraverso due componenti: **simpatico** e **parasimpatico**.

Il **sistema nervoso simpatico** si attiva per fronteggiare uno stimolo stressogeno (4). Esso governa le cosiddette “**quattro F**” **ancestrali**: fight, flight, fright, fornication (lotta, fuga, paura, eccitazione sessuale). La sua attivazione induce il rilascio di adrenalina dalle ghiandole surrenali e di noradrenalina dalle terminazioni nervose periferiche e centrali (7). Questa risposta immediata innesca la successiva attivazione dell'HPA. L'**ipotalamo**, stimolato da un input stressogeno fisico o psicologico, rilascia CRH (corticotropin-releasing hormone), che agisce sull'ipofisi anteriore, inducendo la secrezione di ACTH (adrenocorticotropic hormone). L'ACTH stimola quindi le surrenali a produrre **glucocorticoidi**, principalmente **cortisolo** (6).

L'interazione tra SAM, sistema simpatico e asse HPA, comporta modificazioni metaboliche e comportamentali transitorie, funzionali all'adattamento (6). Tuttavia, in condizioni di **stress cronico**, la prolungata attivazione del sistema simpatico e l'elevata concentrazione di glucocorticoidi possono condurre a disfunzioni metaboliche, immunitarie e riproduttive (6).

STRESS E ASSE RIPRODUTTIVO MASCHILE

Le gonadi, l'ipotalamo e l'ipofisi sono collegati dall'**asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG)**, essenziale per la riproduzione: regola lo sviluppo puberale, la produzione ormonale steroidea e la spermatogenesi (8-10).

Nell'ipotalamo, i neuroni che secernono **GnRH** (gonadotropin-releasing hormone) stimolano l'ipofisi a produrre **LH** (che promuove la sintesi di testosterone) e **FSH** (che regola la spermatogenesi) (11,12). La secrezione pulsatile del GnRH può

essere influenzata da stimoli ambientali, come luce, suoni o la presenza di un partner sessuale (9).

In caso di **stress acuto**, l'inibizione della funzione riproduttiva è **rapida ma reversibile**: la produzione di GnRH si blocca temporaneamente, con recupero dopo la cessazione dello stress (4,13). Diversamente, lo **stress cronico** è clinicamente correlato a **infertilità maschile** (9). La soppressione cronica del GnRH porta a un calo di LH e FSH e a una marcata riduzione della funzione riproduttiva.

Questo avviene anche a causa dell'induzione del **GnIH** (gonadotropin inhibitory hormone), stimolato dalla noradrenalina rilasciata nella prima fase della risposta allo stress (10). Il **GnIH inibisce l'asse HPG a più livelli**: riduce LH e FSH, stimola il rilascio di corticosteroidi e potrebbe agire direttamente sui testicoli, dove sono espressi i suoi recettori (9,11). È stato dimostrato che il GnIH e i suoi recettori sono presenti sia a livello ipotalamico che testicolare, amplificando l'inibizione riproduttiva (14).

Anche i neuroni che producono GnIH e CRH si connettono con il **nucleo paraventricolare ipotalamico**, regolando l'attivazione dell'HPA (12). In condizioni di stress acuto o cronico, i livelli di cortisolo e GnIH risultano aumentati (11,15), con un effetto inibitorio sinergico sull'asse HPG.

INTERAZIONE CON ASSE TIROIDEO E SPERMATOGENESI

Lo stress cronico può interferire anche con l'**asse ipotalamo-ipofisi-tiroide** (HPT). L'eccesso di glucocorticoidi inibisce la conversione della tiroxina (T4) in triiodotironina (T3), contribuendo all'ulteriore attivazione del GnIH, che a sua volta sopprime la funzione tiroidea (13,14). Questo meccanismo rafforza gli effetti negativi dello stress sulla funzione riproduttiva maschile.

Inoltre, il GnIH inibisce la secrezione di **kisspeptina**, proteina chiave per lo **sviluppo puberale**. Ciò può comportare un ritardo puberale in adolescenti cronicamente stressati (9). Nel lungo termine, lo stress cronico contribuisce alla **degenerazione delle cellule germinali**, alterazioni della spermatogenesi e deterioramento della qualità seminale (9).

La spermatogenesi è regolata da una rete complessa di segnali ormonali. Il GnIH, oltre a compromettere l'equilibrio dell'asse HPG, **induce infiammazione, stress ossidativo e riduzione della motilità spermatica** (15,16).

DISFUNZIONE ERETTILE E IMPATTO PSICOSESSUALE

Lo stress cronico è direttamente associato alla **disfunzione erettile**, attraverso alterazioni strutturali del **corpo cavernoso** del pene (17,18). Nel breve termine, una moderata attivazione dello stress può essere persino motivante e contribuire a mantenere tono dell'umore e benessere generale (16,19). Tuttavia, quando lo stress è persistente, attiva i meccanismi maladattativi già descritti (3).

Inoltre, lo stress cronico altera le risposte immunitarie e metaboliche (20), aumenta la suscettibilità alle infezioni (14), e compromette in modo rilevante la salute riproduttiva maschile (9). Può portare a **riduzione della libido, eiaculazione disfunzionale, ipofertilità e peggioramento della qualità seminale** (15,16).

Infine, è essenziale ricordare che l'**infertilità stessa rappresenta uno stress cronico**, legato a pressioni sociali, fallimenti riproduttivi, procedure mediche complesse e costose. Questo può instaurare un circolo vizioso, in cui lo stress e l'infertilità si autoalimentano (21,22).

1. Selye.H.(1956) *The stress of Life*. Mc Graw-Hill (Paperback), New York
2. McEwen BS, Stellar E. *Stress and the individual. Mechanisms leading to disease*. Arch Intern Med. 1993 Sep 27;153(18):2093-101. PMID: 8379800.
3. Sapolsky RM, *Perchè alle zebre non viene l'ulcera?* 2014, Castelveccchi Editore
4. González CR, González B. *Exploring the stress impact in the paternal germ cells epigenome: can catecholamines induce epigenetic reprogramming?* Front Endocrinol (2021) 11:630948. doi:10.3389/fendo.2020.630948
5. Carter JR, Goldstein DS. *Sympathoneural and adrenomedullary responses to mental stress*. Compr Physiol (2014), 119–46. doi:10.1002/cphy.c140030
6. Domes G, Linnig K, von Dawans B. *Gonads under stress: A systematic review and meta-analysis on the effects of acute psychosocial stress on gonadal steroids secretion in humans*. Psychoneuroendocrinology. 2024 Jun;164:107004. doi:10.1016/j.psyneuen.2024.107004.
7. King SB, Toufexis DJ, Hammack SE. *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), stress, and sex hormones*. Stress (Amsterdam Netherlands) (2017) 20(5):465–75. doi:10.1080/10253890.2017.1336535
8. Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, Akhigbe RE and Chinni SV. *Irisin, energy homeostasis and male reproduction*. Front Physiol (2021) 12:746049. doi:10.3389/fphys.2021.746049
9. Odetayo AF, Akhigbe RE, Bassey GE, Hamed MA, Olayaki LA. *Impact of stress on male fertility: role of gonadotropin inhibitory hormone*. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 8;14:1329564. doi:10.3389/fendo.2023.1329564.
10. Tobar Y, Aleksandrova Y, Fukahori Y, Tsutsui K, Meddle SL. *Gonadotropin-inhibitory hormone as a regulator of social*

interactions in vertebrates. Front Neuroendocrinol (2022) 64:100954. doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100954

11. Oishi H, Klausen C, Bentley GE, Osugi T, Tsutsui K, Gilks CB, et al. *The human gonadotropin-inhibitory hormone ortholog RFamide-related peptide-3 suppresses gonadotropin-induced progesterone production in human granulosa cells*. Endocrinology (2012) 153(7):3435–45. doi: 10.1210/en.2012-1066

12. Kirby ED, Geraghty AC, Ubuka T, Bentley GE, Kaufer D. *Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats*. Proc Natl Acad Sci United States America (2009) 106(27):11324–9. doi: 10.1073/pnas.0901176106

13. Rodrigues MS, Fallah HP, Zanardini M, Malafaia G, Habibi HR, Nóbrega RH. *Interaction between thyroid hormones and gonadotropin inhibitory hormone in ex vivo culture of zebrafish testis: An approach to study multifactorial control of spermatogenesis*. Mol Cell Endocrinol (2021) 532:111331. doi: 10.1016/j.mce.2021.111331

14. Mohapatra SS, Mukherjee J, Banerjee D, Das PK, Ghosh PR, Das K. *RFamide peptides, the novel regulators of mammalian HPG axis: A review*. Vet World (2021) 14 (7):1867–73. doi: 10.14202/vetworld.2021.1867-1873

15. Marques JVO, Boguszewski CL. *Fertility issues in aggressive pituitary tumors*. Rev Endocr Metab Disord (2020) 21:225–33. doi: 10.1007/s11154-019-09530-y

16. Demirtaş Şahin T, Yazir Y, Utkan T, Gacar G, Halbutoğulları ZS, Gocmez SS. *Depression induced by chronic stress leads to penile cavernosal dysfunction: protective effect of anti-TNF- α treatment*. Can J Physiol Pharmacol (2018), 1–10. doi: 10.1139/cjpp-2017-0778

17. Nargund VH. *Effects of psychological stress on male fertility*. Nat Rev Urol (2015) 12(7):373–82. doi: 10.1038/nrurol.2015.112

18. Bao J, Bedford MT. *Epigenetic regulation of the histone-to-protamine transition during spermiogenesis*. Reprod (Cambridge England) (2016) 151(5):R55–70. doi: 10.1530/REP-15-0562
19. Radley J, Morilak D, Viau V, Campeau S. *Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress related CNS disorders*. Neurosci Biobehav Rev (2015) 58:79–91. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.018
20. Ilacqua A, Izzo G, Emerenziani GP, Baldari C, Aversa A. *Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility*. Reprod Biol Endocrinol. 2018 Nov 26;16(1):115. doi: 10.1186/s12958-018-0436-9.
21. De Souza DB, Silva D, Cortez CM, Costa WS, Sampaio FJ. *Effects of chronic stress on penile corpus cavernosum of rats*. J Androl (2012) 33(4):735–759. doi: 10.2164/jandrol.111.014225
22. McEwen BS. *Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain*. Physiol Rev (2007) 87:873–904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006

Sezione

4

Fattori ambientali

1. Gli interferenti endocrini e l'infertilità maschile

A cura della Dott.ssa Maria Carmela Padula

Negli ultimi decenni si è osservato un **aumento significativo dell'incidenza di disturbi riproduttivi maschili** nei Paesi industrializzati e in via di sviluppo. Queste condizioni comprendono non solo l'**infertilità**, ma anche patologie come il **tumore testicolare** e **malformazioni congenite**, quali criptorchidismo e ipospadia.

La comunità scientifica ha ipotizzato che un ruolo rilevante in tali fenomeni possa essere svolto dall'**esposizione a interferenti endocrini (IE) durante le fasi critiche dello sviluppo** — fetale, neonatale e adulta — in virtù della loro capacità di alterare i processi di sviluppo e la funzione riproduttiva (1–6).

Gli **interferenti endocrini sono sostanze esogene di varia natura chimica**, in grado di interferire con il funzionamento del sistema endocrino, il quale regola, attraverso la secrezione di ormoni, numerosi meccanismi molecolari e cellulari dell'organismo. Molti IE esercitano effetti tireogenici, estrogenici o antiandrogenici, disturbando l'omeostasi ormonale e il corretto sviluppo delle gonadi e delle vie seminali.

Si stima che esistano oltre mille sostanze con attività endocrina, comprendenti sia composti naturali che di sintesi. **Le principali fonti di esposizione includono:**

- solventi industriali e loro sottoprodotti (es. bifenili policlorurati - PCB, e bifenili polibromurati - PBB);
- plastiche e plastificanti, come il bisfenolo A (BPA) e gli ftalati;
- pesticidi come il DDT (diclorodifeniltricloroetano) e fungicidi come la vinclozolina;
- diossine e micotossine;

- agenti farmacologici come il dietilstilbestrolo (DES);
- fitoestrogeni, tra cui genisteina e cumestrolo;
- metalli pesanti, quali arsenico, cadmio, piombo e mercurio.

Una caratteristica comune della maggior parte degli IE è la loro **lipofilia**, che ne favorisce il bioaccumulo sia nella catena alimentare che nel tessuto adiposo umano, dove possono perdurare a lungo ed esercitare effetti negativi anche a distanza di tempo (1-7).

L’esposizione agli **interferenti endocrini (IE)** è stata associata alla disregolazione di numerosi processi fisiologici fondamentali per il mantenimento della fertilità maschile. Tra i principali effetti riportati in letteratura, si evidenziano (1,3-5,8,9):

- riduzione della concentrazione e della conta spermatica;
- alterazione della qualità del liquido seminale e dell’integrità del DNA spermatico;
- modificazioni della morfologia e della motilità degli spermatozoi;
- disturbi dello sviluppo dei genitali maschili, inclusi difetti congeniti.

I meccanismi d’azione e gli effetti avversi attribuiti ai principali interferenti endocrini sulla salute riproduttiva maschile sono riassunti nella tabella seguente, elaborata sulla base dei dati disponibili in letteratura (1):

INTERFERENTE ENDOCRINO	MECCANISMO D'AZIONE	IMPATTO SULLA SALUTE RIPRODUTTIVA MASCHILE
Bisfenolo A	Agonista debole del recettore degli estrogeni (ER)	Diminuzione della quantità e della qualità della produzione spermatica, criptorchidismo, ipospadia, riduzione della distanza anogenitale
PCB (Bifenili policlorurati)	Agonista del recettore degli estrogeni (ER)	Riduzione della lunghezza del pene, ritardo della maturazione sessuale, riduzione della fertilità
Diossina	Agonista del recettore degli idrocarburi arilici (AHR)	Alterazione dei livelli sierici di testosterone e riduzione della concentrazione di sperma, riduzione della distanza anogenitale
Ftalato	Ridotta sintesi di testosterone nei testicoli fetali	Riduzione della distanza anogenitale, riduzione dei parametri del liquido seminale
Pesticidi e metaboliti	Agonista del recettore degli estrogeni (ER) / Antagonista debole del recettore degli androgeni (AR)	Diminuzione della quantità e della qualità spermatica, cancro, ipospadia, criptorchidismo
DES (Dietilstilbestrolo)	Agonista del recettore degli estrogeni (ER)	Ipospasia, criptorchidismo, micropene, cisti dell'epididimo

La maggior parte degli interferenti endocrini (IE) presenta una struttura chimica simile a quella degli ormoni endogeni, condizione che consente loro di interagire con i recettori ormonali dell'organismo. Il meccanismo d'azione inizialmente descritto è il cosiddetto **mimetismo ormonale**, attraverso il quale gli IE agiscono come ligandi imperfetti, attivando o inibendo la funzione di recettori ormonali nucleari, quali:

- recettori degli **estrogeni (ER)**;
- recettori degli **androgeni (AR)**;
- recettori del **progesterone (PR)**;
- recettori dei **retinoidi (RAR)**;
- recettori della **tiroide (TR)**.

Tuttavia, **studi più recenti hanno rivelato che gli IE possono alterare anche la sintesi, la secrezione e il metabolismo degli ormoni**, interferendo con la funzione delle ghiandole endocrine e modificando i livelli degli ormoni circolanti. Possono inoltre agire attraverso meccanismi non classici, come:

- recettori non steroidei;
- co-attivatori trascrizionali;
- vie enzimatiche implicate nella biosintesi e nel metabolismo degli steroidi;
- modulazione del segnale intracellulare.

Gli effetti avversi sono spesso più evidenti negli uomini, in quanto molti IE possiedono attività anti-androgenica o funzione estrogenica, interferendo con l'equilibrio ormonale maschile. Alcuni IE mostrano meccanismi d'azione complessi e multifasici. Ad esempio, il **DDT** agisce come **agonista estrogenico**, mentre uno dei suoi metaboliti esercita un'**attività anti-androgenica**.

Studi condotti su modelli cellulari e animali hanno inoltre evidenziato la capacità di alcuni IE di **alterare i pattern epigenetici**, interferendo con:

- la metilazione del DNA;
- le modificazioni istoniche;
- l'espressione del trascrittoma non codificante.

Sebbene tali alterazioni non modifichino la sequenza nucleotidica del DNA, possono produrre effetti trasmissibili alle generazioni successive. Sono stati, ad esempio, documentati cambiamenti nei pattern di metilazione del DNA in cellule prostatiche e testicolari a seguito di esposizione a composti come bisfenolo A (BPA) e vinclozolina (1-11).

ESPOSIZIONE AGLI INTERFERENTI ENDOCRINI: IMPLICAZIONI METABOLICHE, RIPRODUTTIVE E STRATEGIE PREVENTIVE

Negli ultimi anni è stato identificato un sottogruppo specifico di interferenti endocrini denominati “**obesogeni**”, in grado di alterare l’omeostasi di diversi sistemi biologici, tra cui il microbiota intestinale e il tessuto adiposo, favorendo l’adipogenesi, l’accumulo lipidico e lo sviluppo dell’obesità. Tali alterazioni metaboliche possono condurre a disregolazioni endocrine, in quanto gli adipociti esprimono l’enzima aromatasi, responsabile della conversione degli androgeni in estrogeni, con potenziali effetti negativi anche transgenerazionali (9-11). Numerose evidenze scientifiche recenti hanno evidenziato l’impatto dell’esposizione agli IE nel periodo peri-concezionale, su diversi aspetti della fertilità maschile, tra cui:

- livelli di ormoni riproduttivi;
- qualità dei gameti e degli embrioni;
- time to pregnancy nella popolazione generale.

Concentrazioni più elevate di IE sono state rilevate in individui o coppie con problemi di fertilità, a supporto dell’associazione positiva tra esposizione agli IE e subfertilità. Tale relazione rafforza l’urgenza di **tutelare in particolare le donne in gravidanza**, per prevenire effetti negativi a carico della prole (1,3,6,8).

Nonostante il crescente corpo di dati, l’eterogeneità chimica degli IE, la complessità dei meccanismi d’azione, il diverso timing di esposizione, la possibile latenza degli effetti, l’interazione additiva o sinergica tra più composti, la variabilità interindividuale e il ruolo del background genetico contribuiscono alla **non omogeneità dei risultati negli studi scientifici**.

Tuttavia, al netto di tali criticità metodologiche, **la letteratura più recente supporta l'esistenza di una relazione sostanziale tra esposizione a IE e riduzione della fertilità e fecondità maschile adulta** (1–11).

Considerando che la fonte primaria di esposizione per l'uomo e per gli animali è rappresentata dall'ingestione di alimenti contaminati (oltre a vie inalatorie, orali e cutanee), risulta fondamentale adottare misure preventive in ambito nutrizionale, tra cui:

- **seguire una dieta varia ed equilibrata**, preferibilmente basata su alimenti a chilometro zero e non ultra processati;
- **ridurre il consumo di alimenti e bevande confezionati in plastica**, evitando in particolare l'uso eccessivo di contenitori plastici a contatto con fonti di calore.

In conclusione, l'**esposizione cronica a sostanze tossiche ambientali**, con potenziale effetto negativo sulla fertilità, rappresenta una delle principali minacce per la salute riproduttiva del nostro tempo. Gli interferenti endocrini costituiscono un fattore di rischio modificabile, non solo per la fertilità maschile e femminile, ma per la salute globale dell'individuo. Per questo motivo, sono stati attivati numerosi programmi di valutazione del rischio e strategie di tutela in ambito di biosicurezza alimentare e ambientale.

È compito degli operatori sanitari **promuovere la consapevolezza tra i pazienti riguardo alle fonti di esposizione agli IE**, incoraggiando l'adozione di misure preventive individuali, volte a minimizzare il rischio e a preservare la salute riproduttiva e sistemica.

1. Lymperi S, Giwercman A. *Endocrine disruptors and testicular function*. Metabolism. 2018 Sep;86:79–90. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.022.
2. Chiang C, Mahalingam S, Flaws JA. *Environmental Contaminants Affecting Fertility and Somatic Health*. Semin Reprod Med. 2017 May;35(3):241–249. doi: 10.1055/s-0037-1603569.
3. Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep;35(5):101567. doi: 10.1016/j.beem.2021.101567. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. *Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention*. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Mar;21(1):127–147. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z.
4. Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K, Moskal J, Kościński J, Krela-Kaźmierczak I, Lewandowska AM, Abou Hjeily B, Gut P, Hoffmann K, Van Gool S, Sawicka-Gutaj N, Ruchała M. *The influence of various endocrine disruptors on the reproductive system*. Endokrynol Pol. 2023;74(3):221–233. doi: 10.5603/EP.a2023.0034.
5. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. *Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility*. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2004 Dec;59(6):375–82. doi: 10.1590/s0041-87812004000600011.
6. Mauduit C, Siddeek B, Benahmed M. *Origine développementale et environnementale de l'infertilité masculine--Rôle des perturbateurs hormonaux* (Developmental and environmental origin of male infertility: role of endocrine disruptors). Med Sci (Paris). 2016 Jan;32(1):45–50. French. doi: 10.1051/medsci/20163201008.
7. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. *Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(8):703–718.

8. Green MP, Harvey AJ, Finger BJ, Tarulli GA. *Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period*. Environ Res. 2021 Mar;194:110694. doi: 10.1016/j.envres.2020.110694.
9. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. *Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention*. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Mar;21(1):127–147. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z.
10. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. *Endocrine disruptors and obesity*. Nat Rev Endocrinol. 2015 Nov;11(11):653–61. doi: 10.1038/nrendo.2015.163.
11. Mohajer N, Du CY, Checkcinco C, Blumberg B. *Obesogens: How They Are Identified and Molecular Mechanisms Underlying Their Action*. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Nov 25;12:780888. doi: 10.3389/fendo.2021.780888. PMID: 34899613; PMCID: PMC8655100.

2. Patologie andrologiche e inquinamento ambientale

A cura della Dott.ssa Francesca Ruggiero

Negli ultimi decenni si è osservato come i **fattori ambientali potrebbero avere un ruolo significativo sul peggioramento della qualità spermatica e su alcune patologie**, contribuendo all'aumento dell'infertilità maschile. Parliamo di particelle presenti nell'ambiente (in forma solida, liquida o gassosa), naturali o artificiali, provenienti principalmente dall'attività dell'uomo, come i trasporti e le emissioni industriali e agricole. Gli **impianti siderurgici**, presenti in molte aree industriali rilasciano sostanze tossiche nell'ambiente con impatto negativo sulla salute. A questo si aggiungono quelle aree (come la terra dei fuochi) con un **impatto ambientale allarmante**, a causa dello smaltimento illegale di rifiuti urbani, tossici e industriali, pratiche di discarica, traffico, agricoltura intensiva. Gli inquinanti atmosferici contengono metalli pesanti come, per esempio, piombo, mercurio e cadmio che possono contribuire alla riduzione della motilità degli spermatozoi, alterarne la morfologia e possono anche determinare cambiamenti nel DNA dello sperma (1).

L'**apparato riproduttivo** può essere influenzato dall'esposizione a molti **fattori di rischio fisici** (come rumore, calore, vibrazioni e radiazioni a radiofrequenza) e **chimici**, con conseguenti effetti pato-fisiologici. I risultati di alcuni studi riportano una correlazione tra il rumore e la riduzione dei livelli di testosterone e tra il calore e il peggioramento del volume, morfologia, numero e motilità degli spermatozoi (2).

Diversi studi hanno fornito prove di un'associazione tra l'esposizione a livelli elevati di inquinamento atmosferico e l'aumento del danno al DNA spermatico, esercitando tali effetti attraverso i ROS (specie reattive dell'ossigeno). I **ROS** sono prodotti naturalmente nel corpo e sono essenziali per diverse fasi della fecondazione. Tuttavia, **la sovrapproduzione e lo squilibrio portano a stress ossidativo e alterazioni di proteine, lipidi e DNA**, soprattutto in alte concentrazioni, poiché gli spermatozoi non possono prevenire o riparare il danno (3).

Lo **stress ossidativo**, indotto dai radicali liberi dell'ossigeno, è un fattore importante per lo sviluppo dell'infertilità maschile a causa dell'elevatissimo tasso di divisione cellulare e del consumo di ossigeno mitocondriale nel tessuto testicolare. Il tessuto testicolare e l'apparato riproduttivo maschile sono dunque particolarmente suscettibili allo stress ossidativo. **L'esposizione ai raggi X, alle tossine e alle sostanze chimiche** presenti nell'ambiente può esacerbare lo stress ossidativo e indurre l'apoptosi delle cellule germinali e successivamente la spermatogenesi. Le tossine ambientali possono causare stress ossidativo testicolare e di conseguenza disturbi nella spermatogenesi (4).

L'inquinamento atmosferico può promuovere lo stress ossidativo influenzando la membrana lipidica dello sperma e generare radicali liberi, con conseguente riduzione dei parametri del liquido spermatico. Una delle fonti ambientali più importanti di ROS è lo **stress termico genitale**. L'esposizione al calore radiante per un lungo periodo porta a ipertermia scrotale e a una produzione eccessiva di ROS. Un'altra fonte ambientale di ROS è **l'elevata presenza di ftalati, l'inquinamento atmosferico e i metalli pesanti**. Tra i metalli pesanti, il cadmio e il piombo sembrano causare stress ossidativo testicolare e possono anche danneggiare il DNA spermatico, favorendo la riduzione dei parametri del seme (5).

Si è visto che uomini che soffrono di varicocele presentano livelli più elevati di ROS e, gli effetti ossidativi dei ROS sullo sperma, determinano una frammentazione del DNA spermatico più elevato (6). La concentrazione sopra fisiologica di ROS influenza i tipici parametri dello sperma come la motilità dello sperma, la capacitazione, la reazione acrosomiale e la penetrazione dell'ovocita, tutti cruciali per il concepimento.

Un'elevata presenza di stress ossidativo potrebbe innescare o esacerbare uno stato infiammatorio del tratto riproduttivo maschile, con conseguente riduzione della concentrazione, della motilità e delle funzioni degli spermatozoi (7).

1. Liana Bosco, Tiziana Notari, Giovanni Ruvolo, Maria C Roccheri, Chiara Martino, Rosanna Chiappetta, Domenico Carone, Giosuè Lo Bosco, Laura Carrillo, Salvatore Raimondo, Antonino Guglielmino, Luigi Montano. *Sperm DNA fragmentation: An early and reliable marker of air pollution*. Environ Toxicol Pharmacol. 2018 Mar;58:243-249. doi: 10.1016/j.etap.2018.02.001.
2. Soleiman Ramezanifar 1, Sona Beyrami 1, Younes Mehrifar, Ehsan Ramezanifar, Zahra Soltanpour, Mahshid Namdari, Noradin Gharari. *Occupational Exposure to Physical and Chemical Risk Factors: A Systematic Review of Reproductive Pathophysiological Effects in Women and Men. A Review*. Saf Health Work. 2023 Mar;14(1):17-30. doi: 10.1016/j.shaw.2022.10.005.
3. Anett Szabó, Szilárd Váncsa, Péter Hegyi, Alex Váradi, Attila Forintos, Teodóra Filipov, Júlia Ács, Nándor Ács, Tibor Szarvas, Péter Nyirády, Zsolt Kopa. *Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis*. Reprod Biol Endocrinol. 2023 Jan 18;21(1):5. doi: 10.1186/s12958-023-01054-0.
4. Nematollah Asadi, Mahmoud Bahmani, Arash Kheradmand, Mahmoud Rafeian-Kopaei. *The Impact of Oxidative Stress on Testicular Function and the Role of Antioxidants in Improving it: A Review*. J Clin Diagn Res. 2017 May;11(5):IE01-IE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/23927.9886.
5. Erfaneh Barati, Hossein Nikzad1, Mohammad Karimian. *Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. Review*. Cellular and Molecular Life Sciences. 2020 Jan;77(1):93-113. doi: 10.1007/s00018-019-03253-8.
6. Guilherme Jacom Abdulmassih Wood, João Paulo Greco Cardoso, Davi Vischi Paluello, Thiago Fagundes Nunes, Marcello Cocuzza. *Varicocele-Associated Infertility and the Role of Oxidative Stress on Sperm DNA Fragmentation*. Front Reprod Health. 2021 Oct 29;3:695992. doi: 10.3389/frph.2021.695992.

7. Sulagna Dutta, Pallav Sengupta, Petr Slama, Shubhadeep Roychoudhury. *Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction*. Int J Mol Sci. Review. 2021 Sep 17;22(18):10043. doi: 10.3390/ijms221810043.

Sezione

5

Nutrizione e integrazione

VITAMINE E MINERALI

1. Le vitamine utili alla fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Martina Mazzeo

Il **benessere della fertilità maschile** non passa esclusivamente dalla quantità e qualità degli spermatozoi, ma anche da fattori nutrizionali e dal corretto apporto di vitamine: alcuni micronutrienti svolgono un ruolo essenziale nella protezione da stress ossidativo, nella sintesi del DNA e nella motilità spermatica.

Ma quali sono gli elementi più importanti per fertilità maschile?

Di seguito, una sintesi delle principali vitamine coinvolte nella salute riproduttiva maschile.

VITAMINA C: IL PRIMO SCUDO CONTRO LO STRESS OSSIDATIVO

Gli spermatozoi sono cellule molto sensibili allo stress ossidativo, responsabile del danneggiamento della struttura e della riduzione della motilità. La **vitamina C**, con il suo enorme potente antiossidante, può contrastare questo processo, migliorando la qualità del liquido seminale (1).

Alcuni studi dimostrano come un adeguato apporto di vitamina C sia in grado di ridurre la frammentazione del DNA spermatico e aumentare la concentrazione spermatica.

Dove trovarla? **Agrumi, fragole, kiwi, peperoni e verdure a foglia verde.**

Occorre tenere a mente che l'**assorbimento** della vitamina C può essere influenzato da alcuni fattori, come lo stress cronico o il consumo eccessivo di alcol e fumo: ecco perché una dieta varia e colorata aiuta a garantirne un apporto adeguato, ottimizzandone l'efficacia.

VITAMINA E: PROTEGGE LE MEMBRANE SPERMATICHE

Un'altra vitamina fondamentale per la fertilità maschile è la **vitamina E**, che ha il compito di proteggere la membrana degli spermatozoi dai danni ossidativi: alcuni studi ci hanno dimostrato che, associata alla vitamina C, è in grado di ridurre la frammentazione del DNA spermatico e migliorare la motilità (2,3).

Questo importante antiossidante, contribuisce inoltre alla **protezione delle cellule testicolari** dallo stress ambientale, migliorando così la qualità generale dello sperma. Una dieta povera di vitamina E potrebbe predisporre a una maggiore vulnerabilità agli agenti inquinanti e ai radicali liberi, compromettendo la funzione riproduttiva.

Dove trovarla? **Olio extravergine d'oliva**, frutta secca (noci, mandorle, nocciole), **semi e verdure a foglia verde**.

VITAMINA D: UN AIUTO PER LA MOTILITÀ SPERMATICA?

Negli ultimi anni, la **vitamina D** ha attirato l'attenzione anche in ambito riproduttivo: livelli bassi possono correlarsi ad una minore motilità spermatica (4,5), e questo potrebbe dipendere dalla sua implicazione nella regolazione del calcio, essenziale per il movimento degli spermatozoi. L'**esposizione solare** è il modo migliore per garantirne un buon apporto. Tuttavia, nei mesi invernali, la capacità dei raggi solari di stimolare la sintesi cutanea di vitamina D è ridotta, soprattutto alle nostre latitudini, e questo rende ancora più importante un'attenzione alla dieta.

Dove trovarla? La vitamina D è presente in **pesce grasso, uova e latticini fortificati**.

È doveroso però ricordare che **solo il 20% del fabbisogno di vitamina D viene garantito dall'alimentazione, mentre l'altro 80% viene soddisfatto dall'adeguata esposizione al sole**: una semplice passeggiata all'aria aperta può essere utile non solo per la fertilità, ma anche per il benessere generale. Ancora, alcune condizioni come sovrappeso e obesità influenzano negativamente i livelli di vitamina D, rendendo necessaria una maggiore attenzione alla sua integrazione e al monitoraggio periodico.

VITAMINE DEL GRUPPO B: FONDAMENTALI PER LA SPERMATOGENESI

Le vitamine del **gruppo B**, in particolare l'**acido folico (B9)** e la **vitamina B12** sono coinvolte nella sintesi del DNA e nella produzione di spermatozoi sani. Alcuni studi hanno evidenziato che la combinazione di acido folico e zinco può aumentare in modo importante la concentrazione spermatica (6).

Dove trovarle? La vitamina B12 è abbondante in **carne rossa**, mentre l'acido folico si trova in **legumi, verdure a foglia verde e cereali integrali**.

VITAMINA A: ESSENZIALE PER LA SPERMATOGENESI

Fin dall'infanzia è importante un'adeguata assunzione di **vitamina A**, poiché la formazione di un sistema riproduttivo sano inizia già nelle prime fasi dello sviluppo. Assicurare il fabbisogno raccomandato è cruciale per la maturazione degli spermatozoi e per il corretto funzionamento dei testicoli. Il derivato attivo della vitamina A, l'acido retinoico, regola i processi di crescita e sviluppo delle cellule spermatiche (8,9). Stati di carenza possono compromettere la produzione di spermatozoi e ridurne la qualità.

Dove trovarla? Fonti vegetali sono tutte le **verdure e i frutti di colore arancione-giallo** come **carote, zucca**; mentre fonti animali sono **fegato, latte e uova**.

Come è ormai evidente, **le vitamine giocano un ruolo fondamentale nella fertilità maschile**: proteggono gli spermatozoi, ne migliorano la qualità e ne favoriscono la produzione. Una dieta equilibrata, ricca di frutta, verdura, proteine magre e grassi salutari, rappresenta il primo passo per assicurare un adeguato apporto di questi nutrienti. Nei casi in cui l'alimentazione da sola non sia sufficiente, può essere utile considerare un'integrazione mirata, sempre sotto la guida di un professionista.

1. Agarwal A, et al. *Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature*. Reprod Biomed Online. 2004.
2. Greco E, et al. *Reduction of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment*. J Androl. 2005.
3. Suleiman SA, et al. *Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E*. J Androl. 1996.
4. Blomberg Jensen M. *Vitamin D and male reproduction*. Nat Rev Endocrinol. 2014.
5. Arman Arab, et al. *The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis*. Int J Surg, 2019
6. Boxmeer JC, et al. *Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized trial*. Fertil Steril. 2009.
7. Banihani SA. *Vitamin B12 and semen quality*. Biomolecules. 2020.
8. Hogarth CA, et al. *Retinoic acid and spermatogenesis: insights from the study of mutant mice*. Hum Reprod Update. 2011.
9. Raverdeau M, et al. *Retinoic acid signaling and male germ cell development*. Spermatogenesis. 2012

2. Vitamine del Gruppo B e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Simona Brigandì

Le **vitamine del gruppo B** fanno parte delle **vitamine idrosolubili**, ossia quelle vitamine che non vengono accumulate dall'organismo, quindi vanno assunte tramite la dieta.

Sono essenziali per numerosi processi fisiologici, inclusi quelli legati alla salute riproduttiva. Il gruppo B comprende la B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B5 (acido pantotemico), B6 (piridossina), B8 (biotina), B9 (acido folico) e B12 (cobalamina).

Ma cosa sappiamo riguardo al loro impatto sulla fertilità maschile? La salute riproduttiva maschile dipende da vari fattori, tra cui la qualità e la motilità degli spermatozoi, la produzione ormonale e l'integrità del DNA spermatogenico.

Vediamo meglio nello specifico le singole vitamine e il loro effetto sulla salute del sistema riproduttivo maschile.

La **vitamina B1**, svolge un ruolo fondamentale nella salute riproduttiva degli uomini, è fondamentale anche per la sintesi delle proteine e degli acidi nucleici, entrambi cruciali per la corretta divisione cellulare e la maturazione degli spermatozoi. Quindi, potrebbe influire sulla spermatogenesi, ovvero la produzione di spermatozoi nei testicoli. Inoltre possiede anche proprietà antiossidanti e sappiamo che lo stress ossidativo è un fattore che danneggia gli spermatozoi, riducendo la loro motilità e integrità del DNA, quindi la tiamina potrebbe ridurre l'effetto negativo dei radicali liberi e migliorare la qualità del seme.

Sebbene non esistano ancora ampie ricerche specifiche sull'effetto diretto della vitamina B1 sulla fertilità maschile,

diversi studi suggeriscono che **una carenza di tiamina possa influire negativamente sulla salute riproduttiva maschile**, mentre l'integrazione vitaminica con altre vitamine del gruppo B possa migliorare la motilità e la concentrazione degli spermatozoi(1)(2)(3)(4). La vitamina B1 è presente in vari alimenti, tra cui:

- cereali integrali, come riso, avena, farro;
- legumi come fagioli, lenticchie, ceci;
- carne magra, come maiale, manzo;
- frutta come agrumi e uva;
- frutta secca: noci, mandorle.

La vitamina B2 è anche coinvolta in vari processi biologici, come produzione di energia e motilità spermatica, protezione contro lo stress ossidativo, spermatogenesi e salute testicolare. L'integrazione con vitamina B2 ha portato a **miglioramenti significativi**, soprattutto nei soggetti con carenza nutrizionale (5).

Un altro studio ha analizzato l'effetto delle vitamine del gruppo B, inclusa la vitamina B2, sulla qualità del seme di uomini con infertilità idiopatica (6). Importante anche la correlazione tra lo stress ossidativo e la qualità del seme (7), dove si nota che la vitamina B2, come parte del sistema antiossidante, potrebbe ridurre i danni ossidativi agli spermatozoi.

La vitamina B2 è abbondante in diversi alimenti:

- latticini, come latte, formaggi, yogurt;
- fegato e carne magra di manzo e maiale;
- pesce, come salmone e trota;
- uova, in particolare nei tuorli;
- legumi, come fagioli, lenticchie, piselli;
- cereali integrali, come avena, quinoa, riso integrale;
- verdure a foglia verde, come spinaci e cavolo riccio.

Anche la vitamina B3 si pensa possa avere effetti positivi sulla qualità del seme, sulla motilità degli spermatozoi e sulla salute riproduttiva, contribuendo a ridurre lo stress ossidativo e a proteggere gli spermatozoi dai danni causati dai radicali liberi (8)(9). Anche l'integrazione di niacina porta a un miglioramento complessivo nella fertilità maschile (10).

È presente in molti alimenti di origine animale e vegetale:

- pollo, tacchino, manzo;
- tonno, salmone, trota;
- cereali integrali come avena, riso, quinoa;
- legumi come fagioli, lenticchie, piselli;
- frutta come avocado;
- frutta secca come noci, semi di girasole;
- funghi, in particolare nei funghi shiitake.

Alcune ricerche suggeriscono che le **vitamine B5** (acido pantotenico), **B6** (piridossina) e **B8** (biotina) possano svolgere ruoli significativi nella salute riproduttiva maschile (11)(12)(13).

L'**acido folico** (vitamina B9) sebbene sia più conosciuto per il suo ruolo nella prevenzione di difetti del tubo neurale durante la gravidanza, ha effetti anche sulla salute maschile.

È essenziale per la sintesi del DNA e la divisione cellulare e viene comunemente assunto tramite alimenti come:

- verdure a foglia verde;
- legumi;
- agrumi;
- cereali fortificati.

Infatti è fondamentale per la produzione di spermatozoi sani. Un basso livello di folato potrebbe compromettere la capacità degli spermatozoi di replicare il proprio DNA in modo corretto, aumentando il rischio di anomalie cromosomiche. **Alcuni studi infatti suggeriscono che una maggiore assunzione di acido folico potrebbe migliorare la motilità degli spermatozoi**, fattore cruciale per la fecondazione dell'ovulo. Inoltre, la vitamina B9 potrebbe contribuire a migliorare la morfologia spermatica, riducendo il numero di spermatozoi anormali.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'assunzione di acido folico in combinazione con altre vitamine del gruppo B o con zinco, migliora la qualità del seme negli uomini con infertilità idiopatica (14) (15) (16).

L'**infertilità maschile è una problematica crescente**, spesso legata a fattori come il calo dei livelli di testosterone, influenzati

da uno stile di vita e un'alimentazione non corretta, più ricca di grassi e zuccheri raffinati e meno ricca di nutrienti essenziali.

L'integrazione di vitamina B12 potrebbe poi essere considerata parte di un approccio nutrizionale personalizzato per gli uomini con infertilità, specialmente nei casi in cui si riscontrano livelli subottimali di testosterone (17).

Non è stata trovata, invece, alcuna associazione significativa tra la vitamina B12 e altri ormoni riproduttivi come FSH, LH, prolattina ed estradiolo. Questo suggerisce che l'effetto della vitamina B12 potrebbe essere specificamente legato alla produzione di testosterone e non influenzare direttamente la funzione degli altri ormoni riproduttivi, che regolano i processi come la spermatogenesi.

La **carenza di vitamina B12** può essere causata da una dieta insufficiente di alimenti ricchi di B12 (come carne, pesce, uova e latticini), da disordini gastrointestinali che compromettono l'assorbimento della vitamina (come la celiachia o la malattia di Crohn), o dall'uso prolungato di farmaci che interferiscono con l'assorbimento della vitamina (come gli inibitori della pompa protonica).

Numerosi studi hanno esaminato la relazione tra la carenza di vitamina B12 e la fertilità maschile (18) (19).

Una considerazione va fatta anche sull'**alimentazione vegana**, che esclude tutti i prodotti di origine animale, è sempre più diffusa per motivi etici, ambientali e di salute. Tuttavia, alcune preoccupazioni sono state sollevate riguardo al suo impatto sulla salute riproduttiva, in particolare sulla **fertilità maschile**. I vegani potrebbero essere a rischio di carenze nutrizionali che potrebbero influenzare negativamente la qualità del seme e la fertilità, soprattutto per quanto riguarda nutrienti essenziali come la vitamina B12, la vitamina D, lo zinco, l'acido folico e gli acidi grassi omega-3.

È stato mostrato che i vegani avevano livelli significativamente più bassi di alcune sostanze nutritive essenziali per la spermatogenesi, tra cui la vitamina B12, il ferro e lo zinco, rispetto agli uomini che seguivano una dieta onnivora. Inoltre hanno una motilità spermatica inferiore e una concentrazione di

spermatozoi significativamente più bassa, sebbene i risultati non fossero completamente uniformi (20).

L'integrazione di vitamina B12 nella dieta di uomini vegani con carenza di questa vitamina, ha mostrato un miglioramento significativo nella qualità dello sperma, con un aumento della motilità e della concentrazione degli spermatozoi, suggerendo che l'integrazione di vitamina B12 possa aiutare a mitigare gli effetti negativi di una dieta vegana sulla fertilità maschile (21).

Le carenze di vitamine del gruppo B sono un problema nutrizionale globale che colpisce sia i paesi sviluppati che quelli in via di sviluppo.

La prevenzione e il trattamento delle carenze di queste vitamine sono essenziali per migliorare la salute pubblica, ridurre le malformazioni congenite e prevenire gravi patologie neurologiche e cardiovascolari e problematiche sempre più in aumento, come l'infertilità. Interventi come la **fortificazione degli alimenti, l'integrazione e l'educazione nutrizionale** sono fondamentali per ridurre il carico di malattie legate a queste carenze (22).

1. Cengiz H, et al. *The role of vitamin B1 supplementation in male infertility: A randomized controlled trial*. Journal of Clinical Nutrition, 2019.
2. Dastgheib L, et al. *Effects of vitamin B complex supplementation on sperm quality in men with idiopathic infertility*. International Journal of Andrology, 2018.
3. Ozdemir H, et al. *The impact of vitamin B1 on sperm motility in men with low sperm quality*. Fertility and Sterility, 2020.
4. Williams J, et al. *Vitamin B1, folate, and fertility: A review of their role in male reproductive health*. Biology of Reproduction, 2017.
5. Adhikari D, et al. *Vitamin B2 deficiency and its association with sperm quality: A cross-sectional study*. Asian Journal of Andrology, 2018.
6. Lien YJ, et al. *Effect of vitamin B complex supplementation on sperm quality in men with idiopathic infertility*. Journal of Andrology and Reproductive Medicine, 2017.
7. Krolow S, et al. *The role of antioxidants in male fertility: Vitamin B2 in particular*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2019.
8. Zohdy M, et al. *The effect of niacin supplementation on sperm quality and fertility parameters in men*. Andrologia, 2019.
9. Sharma R, et al. *Niacin and its role in oxidative stress reduction and male fertility*. Journal of Reproductive Medicine, 2017.
10. Kim H, et al. *Vitamin B3 and male infertility: An assessment of its role in sperm quality*. Fertility and Sterility, 2020.
11. Akinmoladun, Afolabi, et al. *The role of pantothenic acid in improving sperm quality in men with infertility*. Andrologia, 2021.

12. Tanaka, T., et al. *Vitamin B6 and male fertility: The impact of vitamin B6 on sperm quality and oxidative stress*. Journal of Reproductive Medicine, 2008.
13. Haug, A., et al. *Biotin and male fertility: A review of biotin's role in sperm production and function*. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2014.
14. Jäger, R., Purpura, M., & Ebert, T. (2014). *The effect of folate supplementation on sperm quality in men with infertility*. International Journal of Andrology, 37(3), 213-219.
15. Zeng, X., Wang, Q., & Yang, J. (2018). *The role of zinc and folic acid supplementation in improving semen quality in infertile men: A randomized controlled trial*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 35(8), 1431-1438.
16. Farnia S, et al. *Effect of folic acid and zinc supplementation on sperm quality in men with infertility: A randomized controlled trial*. International Journal of Andrology, 2018.
17. Rastegar Panah M, Jarvi K, Lo K, El-Sohemy A. *Vitamin B12 Is Associated with Higher Serum Testosterone Concentrations and Improved Androgenic Profiles Among Men with Infertility*. The Journal of Nutrition, 2024, DOI: 10.1016/j.tjnut.2024.06.013
18. Borges, E., et al. (2013). *Association between serum vitamin B12 levels and sperm motility*. Andrologia, 45(1), 25-30.
19. Chandra, S. S., et al. (2015). *Folate, Vitamin B12, and Homocysteine in Male Infertility*. International Journal of Reproductive BioMedicine, 13(8), 463-468.
20. Gonzalez, S. et al. (2017). *The effects of vegan diet on male fertility: A systematic review*. Journal of Nutrition and Health, 35(4), 281-287.
21. Singh, P., et al. (2015). *Effect of vitamin B12 supplementation on sperm quality in vegan men: A randomized controlled trial*. Fertility and Sterility, 104(3), 624-629.
22. FAO/WHO. (2017). *Nutrition for health and development: A global agenda for the twenty-first century*.

3. Zinco e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Farnaz Rahimi, Dott.ssa Agnese Gambetta

Lo **zinco** è un oligoelemento essenziale, il secondo più abbondante nell'organismo umano dopo il ferro. È **coinvolto in oltre 300 reazioni enzimatiche**, possiede proprietà antimicrobiche e antiossidanti e funge da cofattore per enzimi come la superossido dismutasi (SOD), che neutralizzano le specie reattive dell'ossigeno. Inoltre, da molti anni è noto come lo zinco sia un elemento importante per la **salute riproduttiva maschile**, poiché direttamente implicato nella regolazione della spermatogenesi e nella produzione di testosterone.

Ma quanto influisce realmente lo zinco sulla fertilità maschile? Quali conseguenze ha una sua carenza e quali benefici può offrire la sua integrazione? In questo capitolo analizziamo il legame tra zinco, salute e fertilità maschile alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

FONTI ALIMENTARI E BIODISPONIBILITÀ

Il **contenuto medio di zinco** nel corpo umano è di circa 1,5g nella donna e 2,5g nell'uomo, la maggior parte si trova immagazzinato nel muscolo scheletrico e nell'osso. Viene assimilato tramite la dieta e le principali fonti alimentari includono carne di manzo, pollame, frutti di mare, cereali e legumi, frutta secca e semi. Anche latte, latticini e formaggi ne contengono quantità discrete (1).

Il **fabbisogno giornaliero** di zinco per un uomo adulto, secondo la Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), è di circa 10 mg, con un'assunzione raccomandata di **12 mg** per tenere conto di fattori che ne influenzano l'assorbimento. Si tratta di un elemento piuttosto abbondante in natura, tuttavia, **alcuni componenti della dieta**, come fibre e fitati (presenti nei cereali integrali e nei legumi), **possono ridurre la biodisponibilità**.

Inoltre, dobbiamo ricordare che l'impoverimento del suolo e l'allevamento intensivo rendono gli alimenti moderni sempre meno ricchi di questi micronutrienti essenziali (2).

INFERTILITÀ E STRESS OSSIDATIVO

Lo **stress ossidativo** è un fattore chiave nel declino della fertilità maschile, coinvolgendo dal 30% all'80% degli uomini con problemi di infertilità. Infatti, le specie reattive dell'ossigeno (ROS) possono danneggiare la qualità, la motilità e l'integrità genomica degli spermatozoi. In tale contesto l'integrazione di micronutrienti antiossidanti ha dimostrato effetti positivi (3),(4).

Lo zinco svolge anche un ruolo essenziale nello sviluppo delle **cellule germinali**, essendo coinvolto nei processi di maturazione degli spermatozoi, nella motilità e nella capacità fecondante. Come antiossidante, **protegge inoltre le cellule germinali da infezioni e danni cromosomici** e, non da ultimo, contribuisce alla regolazione della produzione e del trasporto del testosterone. Bassi livelli di zinco nel liquido seminale sono associati a una ridotta qualità degli spermatozoi (5),(6), (7), (8).

EVIDENZE SCIENTIFICHE SULL'INTEGRAZIONE DI ZINCO NELLE COPPIE CON INFERTILITÀ

Alcuni studi su modelli animali indicano che la supplementazione di zinco riduce lo stress ossidativo e migliora i livelli di testosterone (9),(10). Tuttavia, gli studi sull'uomo hanno dato **risultati contrastanti**.

Uno **studio del 2023, pubblicato sull'Irish Journal of Medical Science**, ha valutato l'effetto della combinazione di pentossifillina e zinco in uomini con infertilità idiopatica. I risultati hanno mostrato miglioramenti nella concentrazione e nella motilità degli spermatozoi e una riduzione dei fattori infiammatori. In particolare, lo zinco sembra **proteggere il DNA spermatico dalla frammentazione**, un effetto non osservato con la sola pentossifillina (11).

Uno studio controllato randomizzato, pubblicato nel 2020 sulla rivista **Human Reproduction Open**, ha analizzato l'efficacia di un **complesso antiossidante** contenente vitamina C, vitamina E e zinco in **200 coppie** con subfertilità da fattore maschile, sottoposte a fecondazione assistita (ART). Lo studio ha confrontato i parametri spermatici, il tasso di gravidanza e il

numero di nati vivi tra i soggetti che assumevano il supplemento e quelli che non lo assumevano, senza rilevare miglioramenti significativi nei parametri valutati nel gruppo trattato. L'unico parametro che ha mostrato un effetto positivo è stato il tasso di gravidanza clinica ottenuta tramite ICSI (12).

Anche il **trial MOXI** (2015-2018), sebbene condotto su un campione ristretto (174 uomini con livelli adeguati di zinco nel plasma, facenti parte di coppie con accertata infertilità legata al fattore maschile), ha confrontato un **complesso multivitaminico** antiossidante contenente zinco con un placebo, senza riscontrare miglioramenti significativi nei parametri spermatici né della fertilità di coppia (13), (14).

Tuttavia, se finora si era trattato di studi condotti in piccoli centri, su campioni ridotti, in realtà anche **il più grande studio clinico** multicentrico randomizzato sull'argomento, il **trial "FAZST"** (2013-2017), che ha analizzato l'effetto della supplementazione di 30 mg di zinco e 5 mg di acido folico su 2370 uomini con infertilità, **non ha evidenziato miglioramenti significativi** nei parametri spermatici né nel tasso di gravidanze a termine a seguito della supplementazione (15), (16).

CONCLUSIONI

Per concludere, ad oggi, gli studi sugli effetti diretti dello zinco sulla fertilità maschile sono ancora limitati e, perciò, **non esiste un consenso unanime** sulla sua supplementazione in questo ambito. Come suggeriscono le maggiori evidenze, una dieta varia ed equilibrata e uno stile di vita sano restano tra le strategie migliori per potenziare la salute riproduttiva e il successo delle tecniche di fecondazione assistita (17), (18).

Tuttavia, anche se al momento non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'integrazione di zinco a tutti gli uomini con infertilità, misurare i livelli ematici di questo minerale può essere utile, poiché una sua carenza può compromettere la salute riproduttiva. In caso di deficit, l'integrazione mirata può contribuire a correggere il problema. In conclusione, potrebbe essere utile per le coppie con infertilità consultare professionisti della nutrizione, per valutare la necessità di modifiche allo stile di vita, nonché i fabbisogni individuali di vitamine e oligoelementi e monitorare gli effetti di un'eventuale integrazione (19), (20).

1. NIH 2022 <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
2. SINU, tabella LARN 2014. <https://sinu.it/tabella-larn-2014/>
3. De Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. *Antioxidants for male subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 4;5(5):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub5. PMID: 35506389; PMCID: PMC9066298.
4. Wróblewski M, Wróblewska W, Sobiesiak M. *The Role of Selected Elements in Oxidative Stress Protection: Key to Healthy Fertility and Reproduction*. Int J Mol Sci. 2024 Aug 29;25(17):9409. doi: 10.3390/ijms25179409. PMID: 39273356; PMCID: PMC11395468.
5. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. *The Role of Zinc in Male Fertility*. Int J Mol Sci. 2020 Oct 21;21(20):7796. doi: 10.3390/ijms21207796. PMID: 33096823; PMCID: PMC7589359.
6. Taravati A, Tohidi F. *Association between seminal plasma zinc level and asthenozoospermia: a meta-analysis study*. Andrologia. 2016 Aug;48(6):646-53. doi: 10.1111/and.12494. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26541500.
7. Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, Sun B, Wang Q, Wu Q, Li L. *Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis*. Sci Rep. 2016 Mar 2;6:22386. doi: 10.1038/srep22386. PMID: 26932683; PMCID: PMC4773819.
8. Vickram S, Rohini K, Srinivasan S, Nancy Veenakumari D, Archana K, Anbarasu K, Jeyanthi P, Thanigaivel S, Gulothungan G, Rajendiran N, Srikumar PS. *Role of Zinc (Zn) in Human Reproduction: A Journey from Initial Spermatogenesis to Childbirth*. Int J Mol Sci. 2021 Feb 22;22(4):2188. doi: 10.3390/ijms22042188. PMID: 33671837; PMCID: PMC7926410.
9. Li Z, Li Y, Zhou X, Cao Y, Li C. *Preventive effects of*

supplemental dietary zinc on heat-induced damage in the epididymis of boars. J Therm Biol. 2017 Feb;64:58–66. doi: 10.1016/j.jtherbio.2017.01.002. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28166946.

10. Ma J, Han R, Li Y, Cui T, Wang S. *The Mechanism of Zinc Sulfate in Improving Fertility in Obese Rats Analyzed by Sperm Proteomic Analysis.* Biomed Res Int. 2020 May 4;2020:9876363. doi: 10.1155/2020/9876363. PMID: 32462040; PMCID: PMC7222545.

11. Dadgar Z, Shariatzadeh SMA, Mehranjani MS, Kheirolah A. *The therapeutic effect of co-administration of pentoxifylline and zinc in men with idiopathic infertility.* Ir J Med Sci. 2023 Feb;192(1):431–439. doi: 10.1007/s11845-022-02931-0. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182288.

12. Treasa Joseph, Mariano Mascarenhas, Reka Karuppusami, Muthukumar Karthikeyan, Aleyamma T Kunjummen, Mohan S Kamath, *Antioxidant pretreatment for male partner before ART for male factor subfertility: a randomized controlled trial,* Human Reproduction Open, Volume 2020, Issue 4, 2020, hoaa050, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa050>

13. Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS, Diamond MP, Krawetz SA, Usadi R, Baker VL, Coward RM, Huang H, Wild R, Masson P, Smith JF, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; *Reproductive Medicine Network. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial.* Fertil Steril. 2020 Mar;113(3):552–560.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.008. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32111479; PMCID: PMC7219515.

14. Knudtson JF, Sun F, Coward RM, Hansen KR, Barnhart KT, Smith J, Legro RS, Diamond MP, Krawetz SA, Zhang H, Usadi R, Baker VL, Santoro N, Steiner AZ. *The relationship of plasma antioxidant levels to semen parameters: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial.* J Assist Reprod Genet. 2021 Nov;38(11):3005–3013. doi: 10.1007/s10815-021-02301-2. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34455507; PMCID: PMC8609082

15. Li X, Zeng YM, Luo YD, He J, Luo BW, Lu XC, Zhu LL. *Effects of folic acid and folic acid plus zinc supplements on*

the sperm characteristics and pregnancy outcomes of infertile men: A systematic review and meta-analysis. Heliyon. 2023 Jul 13;9(7):e18224. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18224. PMID: 37539255; PMCID: PMC10395467.

16. Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, Carrell DT, Perkins NJ, Johnstone E, Lamb D, Chaney K, Van Voorhis BJ, Ryan G, Summers K, Hotaling J, Robins J, Mills JL, Mendola P, Chen Z, DeVilbiss EA, Peterson CM, Mumford SL. *Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2020 Jan 7;323(1):35-48. doi: 10.1001/jama.2019.18714. Erratum in: JAMA. 2020 Mar 24;323(12):1194. doi: 10.1001/jama.2020.2066. PMID: 31910279; PMCID: PMC6990807.

17. Purewal S, Chapman SCE, van den Akker OBA. *A systematic review and meta-analysis of lifestyle and body mass index predictors of successful assisted reproductive technologies.* J Psychosom Obstet Gynaecol. 2019 Mar;40(1):2-18. doi: 10.1080/0167482X.2017.1403418. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29172958.

18. Lan L, Harrison CL, Misso M, Hill B, Teede HJ, Mol BW, Moran LJ. *Systematic review and meta-analysis of the impact of preconception lifestyle interventions on fertility, obstetric, fetal, anthropometric and metabolic outcomes in men and women.* Hum Reprod. 2017 Sep 1;32(9):1925-1940. doi: 10.1093/humrep/dex241. PMID: 28854715.

19. Zečević N, Veselinović A, Perović M, Stojšavljević A. *Association Between Zinc Levels and the Impact of Its Deficiency on Idiopathic Male Infertility: An Up-to-Date Review.* Antioxidants (Basel). 2025 Jan 29;14(2):165. doi: 10.3390/antiox14020165. PMID: 40002352; PMCID: PMC11851646.

20. Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomás N, Vizmanos B, Bulló M, Salas-Salvadó J. *The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.* Adv Nutr. 2018 Nov 1;9(6):833-848. doi: 10.1093/advances/nmy057. PMID: 30462179; PMCID: PMC6247182.

Sezione
5

Nutrizione e integrazione

INTEGRATORI E SOSTANZE BIOATTIVE

1. Inositoli e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Elena Martucci

Il **Mio-inositolo** e il **D-chiro-inositolo** sono composti naturali coinvolti in molti pathways biologici. Dalla scoperta del loro coinvolgimento nella trasduzione del segnale endocrino, la loro integrazione è stata spesso utilizzata nella gestione di diverse patologie ginecologiche ed endocrinologiche, ma anche di problematiche attinenti alla sfera maschile. Attualmente, **entrambi sono alternative ben tollerate ed efficaci ai classici sensibilizzanti dell'insulina** e sono trattamenti utili nella prevenzione e nel trattamento di disturbi metabolici e riproduttivi, come la sindrome dell'ovaio policistico, il diabete mellito gestazionale e disturbi della fertilità maschile. (1)

Come osservato negli individui di sesso femminile, anche **nel sistema riproduttivo maschile il mio-inositolo risulta avere una concentrazione maggiore** che nel flusso sanguigno: ciò fa presupporre che questo composto abbia anche una funzione fondamentale nei meccanismi riproduttivi del maschio.

Numerosi studi supportano questa ipotesi: nei topi transgenici con bassi livelli di mio-inositolo nell'epididimo è stata osservata una ridotta fertilità. (2).

Nello spermatozoo, il mio-inositolo si comporta come secondo messaggero, modulando i livelli intracellulari di ioni Calcio che regolano il metabolismo ossidativo mitocondriale e la produzione di energia (3). Nelle cellule germinali maschili, infatti, i mitocondri svolgono un ruolo chiave facilmente intuibile per la motilità, la reazione acrosomiale e la fecondazione (3). Ecco perché, in funzione di ciò, uno **stato mitocondriale sano** e, di conseguenza, un **elevato potenziale di membrana mitocondriale** sono considerati caratteristiche importanti e/o risultati di trattamento auspicabili per un liquido seminale di buona qualità (4).

Il mio-inositolo è stato utilizzato con successo per trattare gli uomini con problematiche di infertilità, in particolare l'**oligoastenoteratozoospermia**, un disturbo derivante da una bassa conta spermatica, (oligozoospermia), una ridotta motilità (astenozoospermia) e anomalie morfologiche negli spermatozoi (teratozoospermia) (5).

Uno studio in vitro ha confrontato i campioni appartenenti a soggetti affetti da oligoastenoteratospermia e a soggetti sani: i liquidi seminali sono stati sottoposti a microscopia a contrasto di fase per valutare la motilità degli spermatozoi, trattati con inositolo 2 mg/ml e quindi sottoposti a microscopia elettronica per studiare la morfologia dei campioni biologici e le modificazioni indotte su di essi dal trattamento con inositolo. Nei campioni di soggetti affetti da oligoastenoteratospermia, **gli spermatozoi appaiono interamente ricoperti da un materiale fibroso amorfo**, che conferisce un'eccessiva viscosità al liquido seminale e riduce o impedisce la mobilità cellulare. In tali campioni, inoltre, **i mitocondri appaiono alterati**, soprattutto nelle creste, marcatamente danneggiate. Dopo il trattamento con inositolo, i campioni patologici mostrano chiaramente l'assenza del materiale amorfo (forse dovuta a una variazione del pH del liquido seminale) e i mitocondri sono morfologicamente più simili a quelli dei campioni di controllo, con meno danni a carico delle creste mitocondriali (6).

Lo **studio di Condorelli del 2020** ha osservato che il **D-chiro-inositolo in vitro** migliora la funzione mitocondriale degli spermatozoi, valutata in termini di aumento di potenziale di membrana mitocondriale. Infatti, sia nel caso di campioni normospermici che astenospermici, il D-chiro-inositolo **ha ridotto la percentuale di spermatozoi con basso potenziale di membrana in modo dose-dipendente, e ha aumentato la percentuale di spermatozoi con alto potenziale**. Gli stessi autori dello studio, però, segnalano che **il potenziale di membrana non è il solo parametro che rappresenta una buona funzione mitocondriale**, e che un suo valore eccessivamente alto potrebbe addirittura peggiorare la motilità e la qualità degli spermatozoi, aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno e alterando il delicato equilibrio redox, fondamentale per una buona qualità spermatica (7).

Diversi studi su pazienti sottoposti a procedure di fecondazione in vitro hanno riportato che, dopo l'incubazione con mio-inositolo, la conta e la motilità spermatica sono migliorate, così come è aumentata la percentuale di fecondazione, sia nei pazienti normali che in quelli con diagnosi di oligoastenotermatospermia (8, 9). Oltre a migliorare le caratteristiche del liquido seminale, la somministrazione di mio-inositolo ha anche **riequilibrato i livelli di ormoni riproduttivi chiave**, come LH, FSH e Inibina-B (10).

Il D-chiro-inositolo è utilizzato anche nei **disturbi da iperestrogenismo e ipoandrogenismo negli uomini**, in virtù della sua capacità di modulazione dell'attività aromatasica e di conseguente regolazione dei livelli di testosterone, soprattutto negli uomini in sovrappeso o obesi (11).

Ulteriori risultati interessanti sono emersi da uno studio condotto da *Montanino Oliva e colleghi*, in cui gli autori hanno effettuato in uomini con sindrome metabolica e bassa motilità degli spermatozoi, un'integrazione con un **mix di mio-inositolo, L-carnitina, L-arginina, vitamina E, selenio e acido folico due volte al giorno**. Dopo tre mesi di trattamento, sono stati osservati effetti positivi sulla sensibilità all'insulina e sui parametri seminali. In particolare, si è registrato un miglioramento significativo nella concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi. (12).

Quattro anni dopo, lo stesso autore, ha valutato **l'impatto del mio-inositolo sulla motilità degli spermatozoi in vagina**: su 86 coppie arruolate per lo studio, 43 sono state trattate con ovuli vaginali contenenti mio-inositolo, mentre le altre 43 coppie, rappresentanti il gruppo di controllo, hanno ricevuto ovuli placebo. Il trattamento con mio-inositolo ha migliorato significativamente la motilità totale degli spermatozoi e aumentato la percentuale di cellule con motilità progressiva. È interessante notare che il trattamento con mio-inositolo ha avuto un impatto benefico non solo sui parametri seminali, ma anche sulla qualità del muco cervicale, riducendone la viscosità. Di conseguenza, il 18,60% delle coppie sottoposte al trattamento ha ottenuto una gravidanza, a fronte del 6,97% registrato nel gruppo di controllo (13).

Recentemente, l'efficacia dell'integrazione di mio-inositolo negli uomini oligoastenoteratospermici è stata confermata in vitro e in vivo, da uno studio su diversi parametri dello sperma, come la motilità e la sopravvivenza, nonché il metabolismo del glucosio e dei lipidi. Oltre all'aumento della motilità e al miglioramento della sopravvivenza degli spermatozoi, il mio-inositolo ha influenzato positivamente il loro metabolismo del glucosio e dei lipidi (14).

Il mio-inositolo è inoltre in grado di proteggere il liquido seminale dalle alterazioni indotte dalla crioconservazione, come la frammentazione del DNA spermatico e l'apoptosi cellulare (15).

1. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, Laganà AS, Chan SY, Bevilacqua A, Pkhaladze L, Benvenga S, Stringaro A, Barbaro D, Appetecchia M, Aragona C, Bezerra Espinola MS, Cantelmi T, Cavalli P, Chiu TT, Copp AJ, D'Anna R, Dewailly D, Di Lorenzo C, Diamanti-Kandarakis E, Hernández Marín I, Hod M, Kamenov Z, Kandaraki E, Monastra G, Montanino Oliva M, Nestler JE, Nordio M, Ozay AC, Papalou O, Porcaro G, Prapas N, Roseff S, Vazquez-Levin M, Vucenik I, Wdowiak A. *Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches*. Int J Mol Sci. 2021 Sep 30;22(19):10575. doi: 10.3390/ijms221910575. PMID: 34638926; PMCID: PMC8508595.
2. Yeung, C.H.; Anapolski, M.; Setiawan, I.; Lang, F.; Cooper, T.G. *Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic Mice*. J. Androl. 2004, 25, 216–223.
3. De Luca, M.N.; Colone, M.; Gambioli, R.; Stringaro, A.; Unfer, V. *Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols*. Antioxidants 2021, 10, 1283
4. Condorelli, R.A.; La Vignera, S.; Bellanca, S.; Vicari, E.; Calogero, A.E. *Myoinositol: Does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility?* Urology 2012
5. Colone, M.; Marelli, G.; Unfer, V.; Bozzuto, G.; Molinari, A.; Stringaro, A. *Inositol activity in oligoasthenoteratospermia—an in vitro study*. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010, 14, 891–896.
6. Martínez-Heredia, J.; de Mateo, S.; Vidal-Taboada, J.M.; Ballescà, J.L.; Oliva, R. *Identification of proteomic differences in asthenozoospermic sperm samples*. Hum. Reprod. 2008, 23, 783–791.
7. Condorelli, R.A.; Barbagallo, F.; Calogero, A.E.; Cannarella, R.; Crafa, A.; La Vignera, S. *D-Chiro-Inositol Improves Sperm Mitochondrial Membrane Potential: In Vitro Evidence*. J. Clin. Med. 2020, 9, 1373.

8. Artini, P.G.; Casarosa, E.; Carletti, E.; Monteleone, P.; Di Noia, A.; Di Berardino, O.M. *In vitro effect of myo-inositol on sperm motility in normal and oligoasthenospermia patients undergoing in vitro fertilization*. Gynecol. Endocrinol. 2017, 33, 109–112.
9. Gulino, F.A.; Leonardi, E.; Marilli, I.; Musmeci, G.; Vitale, S.G.; Leanza, V.; Palumbo, M.A. *Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: In vivo study*. Gynecol. Endocrinol. 2016, 32, 65–68.
10. Calogero, A.E.; Gullo, G.; La Vignera, S.; Condorelli, R.A.; Vaiarelli, A. *Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: A prospective double-blind randomized placebo-controlled study*. Andrology 2015, 3, 491–495.
11. Dinicola S, Unfer V, Soulage CO, Yap-Garcia MIM, Bevilacqua A, Benvenga S, Barbaro D, Wdowiak A, Nordio M, Dewailly D, Appetecchia M, Aragona C, Espinola MSB, Bizzarri M, Cavalli P, Colao A, D'Anna R, Vazquez-Levin MH, Hernández Marin I, Kamenov Z, Laganà AS, Monastra G, Montanino Oliva M, Cenk Özay A, Pintaudi B, Porcaro G, Pustotina O, Pkhaladze L, Prapas N, Roseff S, Salehpour S, Stringaro A, Tugushev M, Unfer V, Vucenik I, Facchinetti F. *Chiro-Inositol in Clinical Practice: A Perspective from the Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research (EGOI)*. Gynecol Obstet Invest. 2024;89(4):284-294. doi: 10.1159/000536081. Epub 2024 Feb 19. PMID: 38373412; PMCID: PMC11309080.
12. Montanino Oliva, M.; Minutolo, E.; Lippa, A.; Iaconianni, P.; Vaiarelli, A. *Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome*. Int. J. Endocrinol. 2016, 2016, 1674950.
13. Montanino Oliva, M.; Buonomo, G.; Carra, M.C.; Lippa, A.; Lisi, F. *Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development*. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020, 24, 2704–2709.

14. Santoro M., Aquila S., Russo G. *Sperm performance in oligoasthenoteratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol*. Syst. Biol. Reprod. Med. 2021;67:50–63. doi: 10.1080/19396368.2020.1826067
15. Mohammadi F., Varanloo N., Heydari Nasrabadi M., Vatannejad A., Amjadi F.S., Javedani Masroor M., Bajelan L., Mehdizadeh M., Aflatoonian R., Zandieh Z. *Supplementation of sperm freezing medium with myoinositol improve human sperm parameters and protects it against DNA fragmentation and apoptosis*. Cell Tissue Bank. 2019;20:77–86. doi: 10.1007/s10561-018-9731-0.

2. Gli antiossidanti utili alla fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Maria Mercedes Zonca

Uno dei principali fattori che compromettono la fertilità maschile è rappresentato dallo **stress ossidativo**, condizione che deriva da un disequilibrio tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la capacità dell'organismo di contrastarne gli effetti mediante sistemi antiossidanti endogeni ed esogeni.

Gli **spermatozoi** sono particolarmente sensibili all'azione dannosa dei **radicali liberi**. L'ossidazione degli **acidi grassi polinsaturi** contenuti nelle membrane spermatiche può alterarne la fluidità e la funzionalità causando danni strutturali, compromissione dell'integrità del DNA e riduzione della motilità. Livelli elevati di ROS sono stati frequentemente associati a infertilità maschile, varicocele e altre condizioni patologiche che compromettono la qualità del liquido seminale (1).

Negli ultimi anni, numerose evidenze scientifiche hanno messo in luce il ruolo protettivo esercitato dagli **antiossidanti** nei confronti della salute riproduttiva maschile. Questi composti, presenti in una vasta gamma di alimenti e disponibili anche in forma di integratori, contribuiscono alla neutralizzazione dei ROS e alla **prevenzione dei danni ossidativi**. Il loro impiego è associato a un miglioramento dei parametri spermatici e a un incremento delle probabilità di concepimento (2).

Diversi fattori possono contribuire all'incremento dello **stress ossidativo** nell'uomo, interferendo negativamente con la salute riproduttiva:

- **alimentazione inadeguata**: una dieta povera di micronutrienti antiossidanti e ricca di grassi saturi e zuccheri semplici favori-

sce l'eccessiva produzione di ROS e l'infiammazione sistemica;

- **fumo di sigaretta e consumo di alcol:** entrambi sono responsabili dell'aumento di radicali liberi e della compromissione della qualità seminale;
- **esposizione a inquinanti ambientali:** metalli pesanti, pesticidi e altre sostanze tossiche possono determinare un aumento dello stress ossidativo a livello del tessuto testicolare;
- **obesità e sedentarietà:** l'eccesso di tessuto adiposo è una fonte costante di infiammazione cronica e ROS, con effetti negativi sulla spermatogenesi;
- **stress psico-emotivo e privazione del sonno:** influenzano negativamente la regolazione ormonale, determinando un aumento dei livelli di cortisolo e una riduzione della qualità spermatica.

Per contrastare l'impatto dello stress ossidativo sulla fertilità maschile è fondamentale adottare uno stile di vita sano, supportato da un'alimentazione ricca di **composti antiossidanti**. Numerosi antiossidanti hanno dimostrato effetti benefici sulla qualità seminale e sulla fertilità maschile. Di seguito, una panoramica dei principali composti attivi di rilevanza clinica:

COENZIMA Q10

Il **Coenzima Q10 (CoQ10)**, noto anche come **ubichinone**, è una molecola endogena lipofila presente in diverse strutture cellulari, incluso il **liquido seminale**, dove svolge funzioni cruciali di tipo **metabolico** e **antiossidante**. È stato osservato che i livelli di CoQ10 nel plasma seminale risultano correlati positivamente con la **motilità** e la **concentrazione spermatica** (3).

Bassi livelli di CoQ10 sono stati riscontrati in diverse condizioni associate a infertilità maschile, tra cui l'**astenozoospermia** (ridotta motilità degli spermatozoi) e il **varicocele** (4).

L'integrazione di CoQ10 si è dimostrata un'opzione terapeutica promettente per migliorare i parametri seminali, grazie ai seguenti meccanismi:

- **azione antiossidante:** Il CoQ10 protegge gli spermatozoi dallo stress ossidativo, limitando il danno a carico dei **lipidi di membrana** e del **DNA nucleare**;

- **ruolo energetico:** Coinvolto nella catena di trasporto degli elettroni mitocondriali, il CoQ10 è essenziale per la produzione di **ATP**, necessaria per garantire un'adeguata motilità spermica;
- **miglioramento della motilità:** Studi clinici hanno dimostrato che l'integrazione con **200 mg/die** di CoQ10 per un periodo di **6 mesi**, migliora significativamente la motilità e la concentrazione degli spermatozoi in pazienti affetti da astenozoospermia idiopatica (5).

GLUTATIONE/ NAC

Il **glutathione** è un tripeptide contenente **cisteina**, **glicina** e **acido glutammico**, dotato di una potente attività **antiossidante intracellulare**. Questa molecola svolge un ruolo fondamentale nella **detossificazione cellulare**, legandosi a sostanze tossiche e composti esogeni al fine di neutralizzarli ed eliminarli.

La **N-acetilcisteina (NAC)** è un precursore della cisteina e, di conseguenza, del glutathione. In condizioni di **stress ossidativo**, i livelli endogeni di glutathione tendono a ridursi, ed è proprio in tali contesti che l'integrazione di NAC si rivela utile per **ripristinare le riserve intracellulari** di glutathione (6).

Diversi studi clinici hanno evidenziato che la **somministrazione quotidiana di 600 mg di NAC**, per periodi compresi tra 3 e 6 mesi (7), ha un impatto positivo sia sui parametri seminali che sul bilancio ossidativo-antiossidante in uomini con **infertilità idiopatica**. In particolare, sono stati osservati i seguenti benefici (8):

- incremento del **volume del liquido seminale**;
- aumento significativo della **motilità degli spermatozoi**;
- **riduzione della viscosità** del liquido seminale;
- miglioramento della **morfologia spermatica**.

Nel noto studio di **Safarinejad et al.**, condotto su 468 pazienti con oligoastenozoospermia idiopatica, l'assunzione combinata di **600 mg di NAC e 200 µg di selenio** per 26 settimane, ha determinato un **miglioramento significativo di tutti i parametri seminali**. L'effetto sinergico tra NAC e selenio ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto alla somministrazione singola dei due composti (9).

Dal punto di vista nutrizionale, **cisteina e NAC** sono naturalmente presenti in vari alimenti proteici, tra cui **carne, pesce, frutti di mare, pollame, uova, cereali integrali, broccoli, cipolle e legumi** (10).

LICOPENE

Il **licopene** è uno dei più potenti antiossidanti appartenenti alla famiglia dei **carotenoidi**, presenti in abbondanza in frutta e ortaggi dai colori vivaci, come **pomodori e derivati (salsa, passata, concentrato), anguria, pompelmo rosa, albicocche e papaya**. I carotenoidi includono anche alfa-tocoferolo, alfa-carotene, beta-carotene, beta-criptoxantina e luteina (10).

Numerosi studi hanno dimostrato che la **supplementazione di licopene** in dosaggi compresi tra **4 e 8 mg/die** per periodi variabili da **3 a 12 mesi**, è associata a diversi benefici sulla funzione riproduttiva maschile, tra cui:

- **miglioramento della qualità spermatica**, con effetti positivi su concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi;
- **protezione del DNA spermatico**, grazie alla capacità del licopene di ridurre la frammentazione del DNA e il danno ossidativo (11).

È importante sottolineare che la **biodisponibilità del licopene è influenzata da numerosi fattori**: età, sesso, stato ormonale, abitudini di vita (come fumo e consumo di alcol) e composizione della dieta. Ad esempio, fumo e alcol ne riducono significativamente la concentrazione corporea, mentre la **cottura dei pomodori** — specialmente in presenza di grassi come l'olio d'oliva — **aumenta l'assorbimento del licopene fino a 2,5 volte, grazie alla sua natura lipofila**.

RUOLO DELLA DIETA E DELL'INTEGRAZIONE NELLA PROTEZIONE DALLO STRESS OSSIDATIVO

Una **dieta ricca di alimenti antiossidanti** rappresenta un supporto naturale ed efficace per preservare la qualità dello sperma e contrastare lo stress ossidativo, contribuendo in modo determinante al mantenimento della fertilità maschile.

Tuttavia, in alcune circostanze, può essere opportuno ricorrere a una **supplementazione mirata**:

- in presenza di **carenze nutrizionali**, dovute a diete sbilanciate o povere di frutta, verdura e grassi salutari;
- in caso di **stili di vita sfavorevoli**, come abuso di fumo, alcol o esposizione a inquinanti ambientali, che aumentano la produzione di ROS e il fabbisogno di antiossidanti;
- con l'**avanzare dell'età**, quando la sintesi endogena di sostanze antiossidanti — come il Coenzima Q10 — tende fisiologicamente a ridursi;
- in presenza di **patologie andrologiche o infertilità idiopatica**, dove la letteratura scientifica supporta l'efficacia dell'integrazione nel migliorare i parametri seminali, specialmente in soggetti con elevato stress ossidativo.

1. Takalani, N.B., et al., *Role of oxidative stress in male infertility*. Reprod Fertil, 2023. 4(3). doi: 10.1530/RAF-23-0024.
2. Beygi, Z., et al., *Role of Oxidative Stress and Antioxidant Supplementation in Male Fertility*. Curr Mol Med, 2021. 21(4): p. 265-282. doi: 10.2174/1566524020999200831123553.
3. Alahmar, A.T., et al., *Coenzyme Q10 Improves Sperm Parameters, Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Infertile Patients with Idiopathic Oligoasthenozoospermia*. World J Mens Health, 2021. 39(2): p. 346-351. doi: 10.5534/wjmh.190145. Epub 2020 Jan 20.
4. Balercia, G., et al., *Coenzyme Q10 and male infertility*. J Endocrinol Invest, 2009. 32(7): p. 626-32. doi: 10.1007/BF03346521. Epub 2009 May 21.
5. Safarinejad, M.R., *Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men*. J Urol, 2009. 182(1): p. 237-48. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121. Epub 2009 May 17.
6. Atkuri, K.R., J.J. Mantovani, and L.A. Herzenberg, *N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency*. Curr Opin Pharmacol, 2007. 7(4): p. 355-9. doi: 10.1016/j.coph.2007.04.005. Epub 2007 Jun 29.
7. Ciftci, H., et al., *Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status*. Urology, 2009. 74(1): p. 73-6. doi: 10.1016/j.urology.2009.02.034. Epub 2009 May 9.
8. Zhou, Z., et al., *The role of N-acetyl-cysteine (NAC) orally daily on the sperm parameters and serum hormones in idiopathic infertile men: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Andrologia, 2021. 53(2): p. e13953. doi: 10.1111/and.13953. Epub 2021 Jan 6.

9. Safarinejad, M.R. and S. Safarinejad, *Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study*. J Urol, 2009. 181(2): p. 741-51. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.015. Epub 2008 Dec 16.
10. Saleh, R., et al., *Antioxidant therapy for infertile couples: a comprehensive review of the current status and consideration of future prospects*. Front Endocrinol (Lausanne), 2024. 15: p. 1503905. doi: 10.3389/fendo.2024.1503905.
11. Durairajanayagam, D., et al., *Lycopene and male infertility*. Asian J Androl, 2014. 16(3): p. 420-5. doi: 10.4103/1008-682X.126384.

3. Carnitina e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Valentina Furlan

INTRODUZIONE

La **carnitina**, nota anche come L-carnitina, è un composto derivato dagli amminoacidi, essenziale per il metabolismo energetico cellulare. La sua funzione principale consiste nel trasporto degli acidi grassi a lunga catena nei mitocondri, dove vengono ossidati per **produrre energia**. Questo processo è cruciale per numerose funzioni fisiologiche, tra cui la spermatogenesi e la maturazione degli spermatozoi (1). Nel corpo umano, **circa il 75% della carnitina deriva dalla dieta** (carne rossa, pesce, pollame, latticini), **mentre il restante 25% è prodotto endogenamente nel fegato a partire da lisina e metionina**, con il contributo di niacina, vitamina B6, vitamina C e ferro (2). Anche il rene gioca un ruolo fondamentale, contribuendo al riassorbimento della carnitina e al mantenimento dell'omeostasi (3).

Un adulto con alimentazione onnivora assume in media tra i 60 e i 180 mg di carnitina al giorno, mentre in chi segue una dieta vegana l'apporto si riduce drasticamente a circa 10-12 mg/die (4). La produzione endogena varia da 11 a 34 mg al giorno (5).

METABOLISMO E RUOLO ENERGETICO DELLA CARNITINA

Dopo l'assorbimento intestinale, la L-carnitina entra in circolo e viene distribuita ai diversi tessuti (6). Il suo ruolo principale è quello di **facilitare il trasporto degli acidi grassi nei mitocondri**, attraverso l'azione degli enzimi CPT1 e CPT2 (Carnitina Palmitoil Transferasi 1 e 2) (7, 8).

La carnitina interviene anche nel metabolismo degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), che devono essere prima parzialmente metabolizzati nei perossisomi per poter essere ossidati nei mitocondri. Inoltre, interagisce con il reticolo endoplasmatico, contribuendo alla sintesi e al trasporto

delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) (9). Partecipa alla regolazione del **rapporto Acetil-CoA/CoA**, influenzando il metabolismo dei carboidrati e promuovendo la chetogenesi in condizioni di digiuno (10). Oltre al ruolo energetico, la L-carnitina possiede proprietà antiossidanti, modulando l'ossido nitrico, proteggendo le membrane cellulari dallo stress ossidativo e migliorando la funzionalità mitocondriale (11, 12).

L-CARNITINA E FERTILITÀ MASCHILE

La L-carnitina è altamente concentrata nel tratto riproduttivo maschile, in particolare nell'epididimo (fino a 60 mM), suggerendo un ruolo chiave nella maturazione e nella motilità degli spermatozoi (13, 14).

Nel testicolo, è trasportata nel lume dell'epididimo da trasportatori specifici della famiglia OCTN, localizzati nelle cellule del Sertoli e nell'epitelio dei tubuli seminiferi (15). Una volta rilasciata nel lume, viene assorbita passivamente dagli spermatozoi, favorendone la motilità e la vitalità (16).

Oltre a fungere da substrato energetico, la carnitina stabilizza la membrana plasmatica, riduce il consumo di ossigeno e previene la reazione acrosomiale precoce. Inoltre, agisce contro l'apoptosi, rimuovendo l'eccesso di Acetil-CoA (17).

Il suo effetto antiossidante **protegge gli spermatozoi dallo stress ossidativo e migliora la qualità del liquido seminale**, aumentando le probabilità di concepimento sia naturale che assistito (18, 19).

INTEGRAZIONE DI L-CARNITINA E IMPLICAZIONI CLINICHE

Numerosi studi hanno indagato l'efficacia dell'integrazione di L-carnitina nei soggetti con infertilità idiopatica. Già venti anni fa, si è osservato che l'assunzione di L-carnitina migliora l'ossidazione lipidica nelle cellule del Sertoli, aumentando l'efficienza energetica (20). Altri studi hanno evidenziato che **dosi di 1 grammo al giorno per tre mesi** possono migliorare significativamente la motilità spermatica in soggetti con alterazioni idiopatiche (21).

Anche se la dose ottimale non è ancora ben definita, **l'integrazione con 1-3 grammi al giorno per 3-6 mesi si è dimostrata efficace nel migliorare i parametri seminali**, ridurre lo stress ossidativo e regolare i livelli ormonali (22).

Gli studi disponibili non segnalano effetti collaterali rilevanti, ma dosi superiori ai 3 g/die possono provocare disturbi gastrointestinali, vertigini, cefalea e, in soggetti predisposti, crisi convulsive (23, 24).

L'integrazione deve comunque essere valutata caso per caso da un professionista sanitario, tenendo conto di allergie, farmaci in uso e condizioni cliniche preesistenti. Inoltre, la risposta individuale al trattamento è variabile, e sono necessarie ulteriori ricerche per definire con precisione le dosi, la durata e i soggetti che possono trarne maggiore beneficio.

CONCLUSIONI

La L-carnitina svolge un ruolo essenziale nella regolazione del metabolismo energetico e della funzione riproduttiva maschile. Grazie alla sua azione sul metabolismo lipidico, alla sua funzione antiossidante e al suo impatto sulla qualità spermatica, l'integrazione con L-carnitina rappresenta una strategia promettente per supportare la fertilità maschile.

1. Agarwal A, Said TM. *Carnitines and male infertility*. Reprod Biomed Online. 2004;8(4):376–384. doi:10.1016/s1472-6483(10)60920-0
2. Fielding R, Riede L, Lugo JP, Bellamine A. *L-carnitine supplementation in recovery after exercise*. Nutrients. 2018;10(3):349. doi:10.3390/nu10030349
3. Reuter SE, Evans AM. *Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects*. Clin Pharmacokinet. 2012;51(9):553–572. doi:10.1007/BF03261931
4. Evans AM, Fornasini G. *Pharmacokinetics of L-carnitine*. Clin Pharmacokinet. 2003;42(11):941–967. doi:10.2165/00003088-200342110-00002
5. Pekala J, et al. *L-carnitine—metabolic functions and meaning in humans life*. Curr Drug Metab. 2011;12(7):667–678. doi:10.2174/138920011796504536
6. Hamilton JW, Li BUK, Shug AL, Olsen WA. *Carnitine transport in human intestinal biopsy specimens*. Gastroenterology. 1986;91(1):10–16. doi:10.1016/0016-5085(86)90432-4
7. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. *Carnitine transport and fatty acid oxidation*. Biochim Biophys Acta. 2016;1863(10):2422–2435. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.01.023
8. Indiveri C, et al. *The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: function, structure and physiopathology*. Mol Aspects Med. 2011;32(4–6):223–233. doi:10.1016/j.mam.2011.05.002
9. Ramsay RR. *The role of the carnitine system in peroxisomal fatty acid oxidation*. Am J Med Sci. 1999;318(1):28–35. doi:10.1097/00000441-199907000-00005
10. Console L, et al. *Carnitine traffic in cells. Link with cancer*. Front Cell Dev Biol. 2020;8:583850. doi:10.3389/fcell.2020.583850
11. Van Veldhoven PP. *Biochemistry and genetics of inherited*

disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. J Lipid Res. 2010;51(10):2863–2895. doi:10.1194/jlr.R005959

12. Li JL, et al. *Effects of L-carnitine against oxidative stress in human hepatocytes: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor alpha.* J Biomed Sci. 2012;19:32. doi:10.1186/1423-0127-19-32

13. Vicari E, Calogero AE. *Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostates-vesiculo-epididymitis.* Hum Reprod. 2001;16(11):2338–2342. doi:10.1093/humrep/16.11.2338

14. Lenzi A, et al. *Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function.* Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992;64(2):187–196. PMID:1509274

15. Enomoto A, et al. *Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition.* J Biol Chem. 2002;277(39):36262–36271. doi:10.1074/jbc.M203815200

16. Chiu MN, et al. *The role of carnitine in the male reproductive system.* Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:177–188. doi:10.1196/annals.1320.016

17. Kobori Y, et al. *Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoastheno-teratozoospermia syndrome following supplementation with L-Arginine and Pycnogenol.* Arch Ital Urol Androl. 2015;87(3):190–193. doi:10.4081/aiua.2015.3.190

18. Modanloo M, Shokrzadeh M. *Analyzing mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis: potential role of L-carnitine.* Iran J Kidney Dis. 2019;13(2):74–86. PMID:30958087

19. Palmero S, et al. *Metabolic effects of L-carnitine on prepubertal rat Sertoli cells.* Horm Metab Res. 2000;32(2):87–90. doi:10.1055/s-2007-978596

20. Khademi A, et al. *The effects of L-carnitine on sperm parameters in smoker and non-smoker patients with idiopathic sperm abnormalities*. J Assist Reprod Genet. 2005;22(11-12):395-399. doi:10.1007/s10815-005-9001-4
21. Ma L, Sun Y. *Comparison of L-carnitine vs. CoQ10 and Vitamin E for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(13):4698-4704. doi:10.26355/eurev_202207_29194
22. Mateus FG, et al. *L-carnitine and male fertility: is supplementation beneficial?* J Clin Med. 2023;12(18):5796. doi:10.3390/jcm12185796
23. Alesci S, et al. *Carnitine: lessons from one hundred years of research*. Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:ix-xi. doi:10.1196/annals.1320.001
24. Mateus FG, Moreira S, Martins AD, Oliveira PF, Alves MG, Pereira ML., *L-Carnitine and Male Fertility: Is Supplementation Beneficial?* J Clin Med. 2023 Sep 6;12(18):5796. doi: 10.3390/jcm12185796. PMID: 37762736 Free PMC article.Review.

4. Arginina e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Annalisa Figurato

INTRODUZIONE

L'infertilità colpisce il 10-15% delle coppie a livello globale e il coinvolgimento maschile riguarda la metà dei casi, principalmente a causa dell'oligoastenoratozoospermia (OAT), un'alterazione di quasi tutti i parametri relativi agli spermatozoi:

- numero (oligo);
- motilità insufficiente (asteno);
- malformazioni evidenti a causa di alterazioni del DNA (terato).

La fertilità maschile è influenzata da diversi fattori, tra cui lo stile di vita, la dieta e la salute generale. Tra i nutrienti che possono contribuire alla qualità dello sperma, la L-arginina è una delle più studiate, sia per gli effetti sulla regolazione del danno ossidativo sia per il miglioramento della qualità mitocondriale spermatica.

COS'È LA L-ARGININA?

La **L-arginina** è un amminoacido presente in alimenti come carne, pesce, latticini, noci e legumi. Questo amminoacido semi-essenziale svolge un ruolo chiave nella sintesi dell'ossido nitrico (NO), una molecola che favorisce la vasodilatazione, il corretto flusso sanguigno, e la funzionalità spermatica attraverso il miglioramento dello stato mitocondriale (1).

ARGININA E SPERMATOGENESI

Diversi studi hanno dimostrato che la **L-arginina** può influenzare positivamente la spermatogenesi attraverso la produzione di ossido nitrico, molecola coinvolta in numerose vie di segnale tra cui quella che regola la fusione tra lo spermatozoo e la cellula uovo.

Tra i suoi benefici principali, nei diversi studi esaminati, sono emersi:

- **la diminuzione del grado di frammentazione spermatica con conseguente aumento del tasso di gravidanza (2)**, specie in combinazione con altri micronutrienti (L-carnitina, coenzima Q10, zinco, vitamina E, acido folico, glutathione e selenio);
- **aumento del volume dello sperma**: l'arginina è un precursore della sintesi delle proteine necessarie per la produzione di sperma;
- **miglioramento della motilità spermatica (3)**: una maggiore disponibilità di ossido nitrico può migliorare il movimento degli spermatozoi, facilitando il loro percorso verso la cellula uovo;
- **incremento della conta spermatica**: alcune ricerche suggeriscono che l'integrazione con L-arginina possa contribuire a un aumento del numero degli spermatozoi;
- **effetto antiossidante**: l'arginina può ridurre lo stress ossidativo, un fattore che può danneggiare l'integrità del codice genetico e portare a malformazioni spermatiche ed embrionali.



Fonte immagine (1)

MODALITÀ DI ASSUNZIONE

La L-arginina può essere assunta **attraverso la dieta o tramite integratori. Le dosi utilizzate negli studi variano tra 1,5 e i 3 grammi al giorno**, spesso in associazione con altre molecole (antiossidanti quali, taurina, estratto di corteccia di pino marittimo (4), Vitamina E e C, zinco, selenio, acido folico), nonché sottoforma di **precursori** che ne consentono la sintesi organica, come la **citrullina**. Uno studio osservazionale ha valutato l'effetto di una combinazione di L-citrullina, betaina e fosfoserina sulla qualità dello sperma in uomini con oligospermia lieve. I risultati preliminari suggeriscono che questa combinazione potrebbe migliorare i parametri spermatici e influenzare positivamente la fertilità maschile. Tuttavia, gli autori sottolineano la necessità di ulteriori ricerche con campioni più ampi per confermare questi risultati.

Inoltre, **la citrullina è stata associata al miglioramento della funzione erettile** grazie alla sua capacità di aumentare la produzione di ossido nitrico, che promuove la vasodilatazione e il flusso sanguigno al pene. Questo effetto potrebbe contribuire indirettamente a migliorare la fertilità maschile. È sempre consigliato **consultare un medico** prima di iniziare un'integrazione, soprattutto in presenza di patologie cardiovascolari o altre condizioni mediche.

CONTROINDICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

Sebbene sia generalmente sicura, **l'assunzione eccessiva di L-arginina può causare effetti collaterali come disturbi gastrointestinali, ipotensione e squilibri metabolici** in persone predisposte. Lo stesso vale per la **citrullina**, per la quale si consiglia di non superare i 10g/die. Inoltre, chi assume farmaci per la pressione o per il cuore dovrebbe prestare particolare attenzione.

CONCLUSIONI

La L-arginina e i suoi precursori (L-citrullina) possono essere un **valido alleato per migliorare la fertilità maschile**, grazie agli effetti positivi sulla produzione e sulla qualità dello sperma, oltre che sulla motilità spermatica e fecondazione. Tuttavia, per ottenere benefici concreti, è opportuno integrarla all'interno di uno stile di vita sano, abbinata ad un'alimentazione equilibrata e ad un'adeguata attività fisica.

1. Otasevic et al. 2014; *New insights into male (in)fertility: the importance of NO*, British Journal of Pharmacology, Volume 172, Issue 6, Pages 1455-1467
2. Markus Lipovac et al., 2021; *The effect of micronutrient supplementation on spermatozoa DNA integrity in subfertile men and subsequent pregnancy rate*; Gynecol Endocrinol, 37(8):711-715.
3. Woo-Sung Kwon et al. 2013, *Vasopressin effectively suppresses male fertility*, PLoS One, (1):e54192.doi: 10.1371/journal.pone.0054192. Epub
4. R Stanislavov I, P Rohdewald, 2014, *Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L-arginine, L-citrullin, roburins and Pycnogenol*, Minerva Urol Nefrol, 66(4):217-23.

Sezione
5

Nutrizione e integrazione

FITOTERAPICI

1. Maca e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Ludovica Marcellini Herculani Gaddi

INTRODUZIONE

La *Lepidium meyenii* Walp., comunemente nota come **maca**, è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle *Brassicaceae*, originaria delle Ande del Perù (1). Storicamente utilizzata per migliorare la fertilità e la vitalità, è oggi oggetto di numerosi studi per le sue potenziali **proprietà adattogene, energizzanti e afrodisiache** (2,3).

La parte utilizzata è la **radice**, disponibile in varie colorazioni (gialla, rossa, nera) (1,4) e ricca di composti bioattivi come alcaloidi, glucosinolati, macamidi, macaeni, steroli vegetali, polifenoli e aminoacidi essenziali (2,5). La composizione chimica della maca varia in funzione della cultivar, della zona di coltivazione e del metodo di essiccazione.

FISIOLOGIA DELLA FERTILITÀ MASCHILE E FATTORI DI RISCHIO

La fertilità maschile dipende dalla corretta produzione di spermatozoi morfologicamente normali e funzionalmente attivi, un processo noto come spermatogenesi. Questo processo è regolato da un equilibrio ormonale delicato tra LH, FSH e testosterone, nonché dall'integrità del testicolo e dei suoi annessi. Numerosi fattori possono compromettere la fertilità maschile:

- alterazioni ormonali;
- varicocele;
- infezioni uro-genitali;
- esposizione a tossici ambientali o lavorativi;
- obesità, fumo, alcol;
- stress ossidativo e infiammazione cronica.

PROPRIETÀ DELLA MACA SULLA FERTILITÀ MASCHILE

Gli effetti della maca sulla fertilità maschile sono stati ampiamente indagati in modelli animali e, in misura minore, in studi clinici sull'uomo.

Alcuni trial clinici hanno mostrato **miglioramenti nei parametri seminali** (volume, concentrazione, motilità, morfologia) **dopo 12 settimane di supplementazione con estratto secco di maca** (3,4).

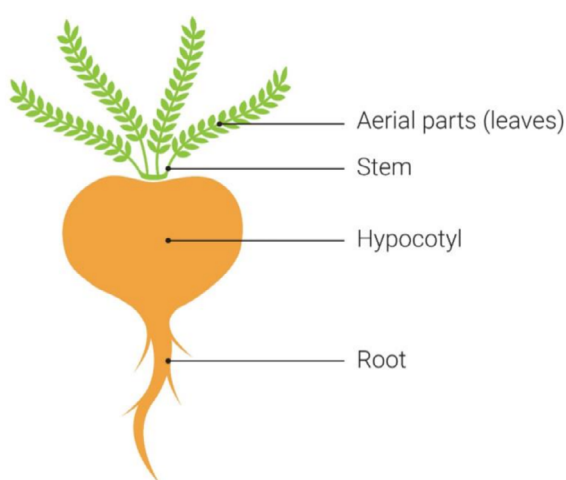


Figura 1. Le parti della pianta di maca (6)

L'azione della maca sembra essere indipendente dai livelli di testosterone, suggerendo un **meccanismo non androgeno-mediato** (7,8). Le ipotesi più accreditate riguardano:

- un miglioramento della qualità mitocondriale e dell'attività energetica;
- un effetto antiossidante che protegge le cellule germinali dallo stress ossidativo;
- un aumento della libido e del benessere psicofisico, mediato dall'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

EFFETTO ANTINFIAMMATORIO E ANTIOSSIDANTE

La maca contiene polifenoli, macamidi e flavonoidi in grado di ridurre la perossidazione lipidica e la produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno). Questo effetto è stato documentato sia in vitro sia in modelli animali (2,5).

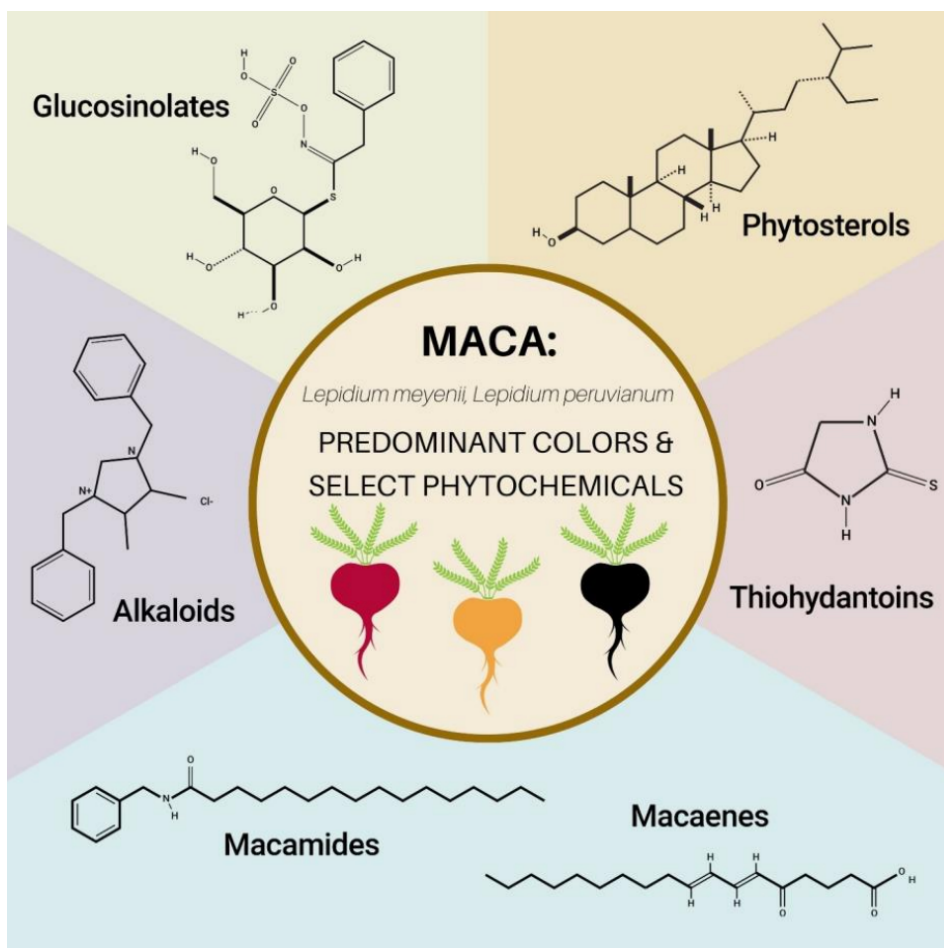


Figura 2. Colori della maca e relativi fitochimici (1)

In particolare, l'estratto metanolico di maca ha dimostrato di **aumentare l'attività di enzimi antiossidanti endogeni** (SOD, CAT, GPx), contribuendo alla protezione del DNA spermatico.

TIPI DI MACA E DIFFERENZE DI ATTIVITÀ

Le diverse varietà di maca (gialla, rossa, nera) sembrano avere effetti differenti:

- la **maca nera** è la più efficace nel migliorare la spermatogenesi;
- la **maca rossa** ha dimostrato effetti protettivi sulla prostata e sull'osso;
- la **maca gialla** è la più comune, ma con minore potenza farmacologica.

Phenotype	Health Benefits
Black	• Antidepressant • Antioxidant • Anti-inflammatory • Blood glucose reduction • Bone health • Cognition • Energy • Libido enhancer • Metabolic health • Mitochondrial biogenesis • Muscle health • Photoprotection • Physical fitness and endurance • Prostate health • Social deficits in Autistic Spectrum Disorders (ASD) • Sperm production and motility • Tolerance to high altitudes and environmental stress
Red	• Antidepressant • Anti-inflammatory • Antioxidant • Bone health • Cognition • Energy • Libido enhancer • Liver health • Photoprotection • Prostate health • Skin healing • Tolerance to high altitudes and environmental stress
Yellow	• Antidepressant • Antioxidant • Cognition • Fertility (in females) • Muscle health • Photoprotection • Sperm production and motility

Figura 3. Differenze tra le varietà di maca e relativi effetti (1)

TOLLERABILITÀ E USO CLINICO

La maca è **generalmente ben tollerata**. Gli studi clinici riportano un ottimo profilo di sicurezza anche con dosi fino a 3 g/die per 12 settimane. Non sono state segnalate alterazioni significative nei livelli ormonali o effetti collaterali gravi. Tuttavia, è opportuno che l'integrazione sia supervisionata da un professionista sanitario, soprattutto in soggetti in trattamento per infertilità, ipogonadismo o disturbi andrologici.

CONCLUSIONI

La maca rappresenta un **interessante fitocomposto per il supporto della fertilità maschile**, con effetti documentati sui parametri seminali, sulla funzione mitocondriale e sullo stress ossidativo. Pur necessitando di ulteriori conferme attraverso studi clinici di elevata qualità metodologica, i dati disponibili giustificano l'uso della maca come coadiuvante in percorsi integrati per il trattamento dell'infertilità maschile idiopatica.

1. Minich DM, Ross K, Frame J, et al. *Not all maca is created equal: a review of colors, nutrition, phytochemicals, and clinical uses*. Nutrients. 2024;16(4):530. doi:10.3390/nu16040530
2. del Carpio NL, Alvarado-Corella D, Quiñones-Laveriano DM, et al. *Exploring the chemical and pharmacological variability of *Lepidium meyenii*: a comprehensive review of the effects of maca*. Front Pharmacol. 2024;15:1360422. doi:10.3389/fphar.2024.1360422
3. Nguyen-Thanh T, Dang-Ngoc P, Bui MH, et al. *Effectiveness of herbal medicines on male reproductive system: evidence from meta-analysis*. Pharmacol Res Mod Chin Med. 2024;12:100462. doi:10.1016/j.prmcm.2024.100462
4. Melnikovova I, Russo D, Fait T, et al. *Evaluation of the effect of *Lepidium meyenii* Walpers in infertile patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Phytother Res. 2021;35(11):6359–6368. doi:10.1002/ptr.7287
5. Tafuri S, Cocchia N, Vassetti A, et al. **Lepidium meyenii* (Maca) in male reproduction*. Nat Prod Res. 2021;35(22):45504559. doi:10.1080/14786419.2019.1698572
6. Chavda VP, Sonak SS, Balar PC, et al. *Reviving fertility: phytochemicals as natural allies in the fight against non-genetic male infertility*. Clin Complement Med Pharmacol. 2024;4:100128. doi:10.1016/j.ccmp.2024.100128
7. Zenico T, Cicero AFG, Valmorri L, et al. *Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomized, double-blind clinical trial*. Andrologia. 2009;41(2):95–99. doi:10.1111/j.1439-0272.2008.00892.
8. Shin BC, Lee ML, Yang EJ, et al. *Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review*. BMC Complement Altern Med. 2010;10:44. doi:10.1186/1472-6882-10-44

2. Il tribulus terrestris e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Maria Cristiana Fiorentino

INTRODUZIONE

Tra i fattori principali che possono compromettere la fertilità maschile figurano lo **stress ossidativo**, responsabile di danni alla membrana spermatica e al DNA dello spermatozoo, e le **alterazioni ormonali** che influenzano negativamente la spermatogenesi (1).

Tra gli approcci terapeutici alternativi, si colloca l'utilizzo di **fitoterapici** come il *Tribulus terrestris* L., pianta storicamente impiegata nella medicina ayurvedica e tradizionale cinese per trattare disturbi urologici, disfunzioni sessuali e infertilità. Tuttavia, la reale efficacia clinica di questa pianta rimane controversa.

COMPOSIZIONE CHIMICA E MECCANISMI D'AZIONE

I frutti e i semi del *Tribulus terrestris* L. contengono **saponine steroidee** (principalmente protodioscina), **flavonoidi**, **alcaloidi** e **tannini** (2). Le saponine sono ritenute responsabili dell'azione androgeno-simile, potenzialmente in grado di stimolare la secrezione di testosterone o di migliorare la vasodilatazione tramite l'ossido nitrico (3).

Studi condotti su modelli animali, hanno mostrato un potenziale incremento della spermatogenesi e della libido, verosimilmente mediati da un aumento dell'LH e del testosterone (2). Tuttavia, negli studi clinici sull'uomo i risultati sono stati eterogenei: alcuni hanno rilevato incrementi nei livelli di testosterone, altri nessun effetto significativo (3).

EFFETTI SUI PARAMETRI SPERMATICI

Una revisione sistematica condotta da Sanagoo et al. (2019) ha analizzato sette studi clinici relativi all'effetto del *Tribulus terrestris* L. sulla qualità seminale in uomini con **infertilità idiopatica**:

sei studi hanno riportato miglioramenti nella concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi, uno non ha mostrato benefici (1).

L'effetto antiossidante del *Tribulus terrestris* L. **potrebbe contribuire alla riduzione dello stress ossidativo a livello testicolare**, migliorando indirettamente la qualità dello sperma (2). In studi preclinici, è stato osservato un aumento del peso testicolare e del numero di cellule di Leydig, compatibile con un potenziale effetto positivo sulla spermatogenesi (5).

Nonostante i dati incoraggianti, **l'assenza di studi randomizzati e controllati limita l'affidabilità delle conclusioni**.

EFFETTO SUI LIVELLI DI TESTOSTERONE

Il **potenziale effetto del *Tribulus terrestris* L. sull'incremento del testosterone, è uno degli aspetti più controversi**. Alcuni studi suggeriscono un effetto stimolante sulla produzione endogena di testosterone, mediato dalle saponine steroidee (6); mentre altri, come la revisione critica di Neychev e Mitev (2016), non confermano evidenze significative in tal senso.

Uno studio placebo-controllato condotto su uomini con ipogonadismo, ha mostrato solo un **lieve aumento del testosterone** dopo tre mesi di trattamento con *Tribulus terrestris* L., risultato non statisticamente rilevante rispetto al placebo (4). Altri studi, invece, hanno rilevato incrementi più marcati (5), ma le discrepanze possono essere attribuite a differenze nelle formulazioni, nei dosaggi e nei tempi di trattamento.

DISFUNZIONE ERETTILE E SALUTE SESSUALE

Uno degli impieghi più frequenti del *Tribulus terrestris* L. è nel **trattamento della disfunzione erettile**. In uno studio del 2018, su 70 uomini affetti da disfunzione erettile e ipogonadismo, è stato riportato un miglioramento significativo dell'indice internazionale della funzione erettile (IIEF-5) dopo tre mesi di trattamento, nonostante un incremento marginale dei livelli di testosterone (4).

Un possibile meccanismo alternativo, non mediato dagli ormoni androgeni, è l'attivazione dell'ossido nitrico e della vasodilatazione, con conseguente aumento del flusso sanguigno penieno (6).

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Il *Tribulus terrestris* L. è **generalmente ben tollerato**, anche se alcuni studi segnalano effetti collaterali lievi e transitori, come disturbi gastrointestinali, alterazioni degli enzimi epatici e variazioni nel PSA (4). La variabilità nella composizione dei preparati commerciali rappresenta una criticità: la concentrazione di saponine può variare notevolmente tra i prodotti, rendendo difficile la standardizzazione del dosaggio.

CONCLUSIONI

Il *Tribulus terrestris* L. **si configura come un potenziale coadiuvante per il miglioramento della fertilità maschile e della funzione sessuale**, in particolare nei casi di disfunzione erettile e qualità seminale ridotta. Tuttavia, le evidenze riguardo al suo effetto androgeno restano inconcludenti. Sono necessari studi clinici ben disegnati, randomizzati e controllati per chiarirne l'efficacia e la sicurezza.

1. Sanagoo S, et al. *Effect of Tribulus terrestris L. on sperm parameters in men with idiopathic infertility: a systematic review*. Complementary Therapies in Medicine. 2019 Feb;42:95–103. doi:10.1016/j.ctim.2018.09.015
2. Sirotkin AV, Kolesarova A. *Puncture vine (Tribulus terrestris L.) in control of health and reproduction*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2022;219:106084. doi:10.1016/j.jsbmb.2022.106084
3. Neychev VK, Mitev VI. *Pro-sexual and androgen enhancing effects of Tribulus terrestris: fact or fiction*. J Ethnopharmacol. 2016;179:345–350. doi:10.1016/j.jep.2015.12.055
4. GamalEl Din SF, AbdEl Rahim AH, Abdelaziz EZ. *Tribulus terrestris versus placebo in the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with late-onset hypogonadism*. Afr J Urol. 2019;25:9. doi:10.1186/s12301-018-0013-7
5. Santos HO, et al. *Beyond Tribulus: the effects of phytotherapies on testosterone, sperm and prostate parameters*. Arab J Urol. 2019;17(1):44–53. doi:10.1080/2090598X.2019.1596579
6. Gauthaman K, Ganesan AP. *The hormonal effects of Tribulus terrestris and its role in the management of male erectile dysfunction—an evaluation using primates, rabbit and rat*. Phytomedicine. 2008;15(1-2):44–54. doi:10.1016/j.phymed.2007.11.011

3. Ashwagandha e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Teresa Di Lauro

LA MEDICINA AYURVEDICA

La **pratica ayurvedica** è una medicina tradizionale dell'India che risale a oltre 5.000 anni fa. Il termine "ayurveda" deriva dal sanscrito e significa "scienza della vita" ("ayur" = vita, "veda" = scienza o conoscenza).

L'ayurveda si basa sull'idea che il benessere fisico, mentale e spirituale dipenda dall'equilibrio tra il corpo, la mente e l'ambiente. Inoltre, riconosce che ogni individuo possiede una costituzione unica, che può influenzare la salute e il comportamento.

L'ayurveda enfatizza l'uso di rimedi naturali, come erbe, alimentazione equilibrata, tecniche di respirazione yoga e massaggi, per ristabilire l'armonia della persona e migliorarne la qualità della salute (1). La dieta, lo stile di vita e l'uso di piante medicinali sono parti fondamentali dell'approccio della medicina tradizionale.

La crescente popolarità della medicina ayurvedica in Occidente ha portato l'**ashwagandha** (*Withania somnifera*) a essere riconosciuta come uno dei suoi rimedi più utilizzati (2). Qui di seguito sono riportate le proprietà più caratteristiche di questa pianta:

- proprietà adattogene: aiuta il corpo a gestire lo stress, migliorando la capacità di adattarsi agli stress fisici, mentali ed emotivi;
- supporto al sistema immunitario;
- benefici sulla fertilità maschile (miglioramento della qualità del seme, della motilità degli spermatozoi e dei livelli di testosterone);
- miglioramento delle performance fisiche e mentali;
- miglioramento della qualità del sonno.

ASHWAGANDHA E FERTILITÀ

Gli studi scientifici disponibili supportano l'idea che **l'ashwagandha possa migliorare la fertilità maschile**. Questi effetti sono particolarmente evidenti in uomini che soffrono di infertilità legata allo stress, alla bassa qualità del seme o a disfunzioni ormonali. Secondo uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, sono stati coinvolti 75 uomini con infertilità legata allo stress. I partecipanti hanno ricevuto un trattamento di 675 mg di estratto di ashwagandha al giorno (diviso in tre dosi), per 90 giorni. I risultati hanno mostrato un miglioramento della conta spermatica, un miglioramento della motilità e della morfologia del seme e un significativo incremento dei livelli di testosterone (4).

In trial clinico, pubblicato sul *The Journal of the Association of Physicians of India*, è stato dimostrato che **l'assunzione di ashwagandha aumenta il volume del seme** (5), ma non solo. Infatti, in alcuni casi, **è stata efficace per migliorare i parametri generali della fertilità maschile**, tra cui una maggiore capacità di fertilizzare un ovulo (6). Una somministrazione che va dai 300 mg ai 650 mg di ashwagandha al giorno, impatta positivamente sulla fertilità. In generale, la combinazione di effetti antiossidanti, ormonali e anti-stress, può contribuire a un miglioramento complessivo della qualità del seme maschile. Questo concetto è stato enfatizzato in una revisione pubblicata su *Journal of Clinical Psychiatry*: anche se non specificamente focalizzato sulla fertilità maschile, questo studio fornisce una revisione completa degli effetti dell'ashwagandha sullo stress e sulla riduzione del cortisolo.

La riduzione dello stress è strettamente legata a un miglioramento generale della salute, inclusa la salute riproduttiva (7).

MECCANISMO D'AZIONE

L'ashwagandha (*Withania somnifera*) agisce attraverso diversi **meccanismi molecolari**, che coinvolgono sia effetti diretti sul sistema endocrino che sull'ossidazione cellulare (8-9).

RIASSUNTO DEI PRINCIPALI MECCANISMI:

- aumento del testosterone attraverso la riduzione del cortisolo e la stimolazione delle cellule di Leydig;
- protezione degli spermatozoi dal danno ossidativo grazie alle proprietà antiossidanti;
- miglioramento della motilità degli spermatozoi riducendo l'infiammazione e migliorando l'equilibrio ormonale;
- supporto alla spermatogenesi attraverso la modulazione dei recettori ormonali e l'effetto sull'ormone luteinizzante;
- riduzione dello stress che migliora complessivamente la qualità del seme.

1. LA RICERCA SUGGERISCE CHE L'ASHWAGANDHA POSSA STIMOLARE LA PRODUZIONE DI TESTOSTERONE ATTRAVERSO DIVERSI MECCANISMI.

- l'ashwagandha, nota per le sue proprietà adattogene, **riduce i livelli di cortisolo**, ormone dello stress. Alti livelli di cortisolo possono inibire la produzione di testosterone, quindi, la riduzione dello stress può indirettamente favorire l'aumento dei livelli di testosterone;
- l'ashwagandha può aumentare l'attività delle cellule di Leydig, presenti nei testicoli e responsabili della produzione di testosterone, migliorando, in questo modo, la sintesi dell'ormone.

2.EFFETTO ANTIOSSIDANTE E RIDUZIONE DELLO STRESS OSSIDATIVO

L'ashwagandha ha forti proprietà antiossidanti grazie alla presenza di withanolo e altri composti bioattivi. Gli antiossidanti neutralizzano i radicali liberi e riducono lo stress ossidativo, che può danneggiare gli spermatozoi e comprometterne la funzionalità.

- lo stress ossidativo è noto per danneggiare la membrana cellulare degli spermatozoi, riducendo la loro motilità e la loro capacità di fecondare. L'ashwagandha protegge gli spermatozoi dai danni ossidativi, migliorandone la motilità e la vitalità (9).

3. AUMENTO DELLA MOTILITÀ DEGLI SPERMATOZOI (10)

La motilità degli spermatozoi è essenziale per la fertilizzazione dell'ovulo. L'ashwagandha è utile per alcuni suoi effetti, come:

- **la riduzione dell'infiammazione sistemica e locale nei testicoli e nelle vie seminali.** L'infiammazione cronica può compromettere la qualità del seme e la motilità degli spermatozoi;
- l'aumento dei livelli di testosterone e il miglioramento dell'equilibrio ormonale, che favorisce la produzione di spermatozoi più attivi e motili.

4. SUPPORTO ALLA SPERMATOGENESI

L'ashwagandha può influenzare positivamente la spermatogenesi attraverso i seguenti meccanismi:

- **l'interazione con i recettori ormonali**, in particolare quelli che rispondono agli ormoni steroidei come il testosterone e il diidrotestosterone (DHT). Ciò può stimolare la produzione di spermatozoi da parte delle cellule germinali nei testicoli;
- **l'ashwagandha ha un effetto sul sistema endocrino**, che include la stimolazione dell'ormone luteinizzante (LH), che a sua volta stimola le cellule di Leydig a produrre testosterone (11).

5. EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO E SULL'EQUILIBRIO ORMONALE

L'ashwagandha agisce come un modulatore del sistema nervoso centrale, riducendo l'ansia e lo stress. Poiché lo stress ha effetti negativi sulla produzione ormonale e sulla qualità del seme, la sua riduzione migliora indirettamente la fertilità maschile. Lo stress cronico può ridurre i livelli di testosterone e compromettere la spermatogenesi, mentre l'ashwagandha, riducendo lo stress, aiuta a ripristinare un equilibrio ormonale favorevole (12).

FORMULAZIONE DISPONIBILE

L'ashwagandha è disponibile in diverse formulazioni, che ne consentono un uso versatile, sia come integratore che in preparazioni tradizionali. Le scelte dipendono dalle preferenze personali (13-14).

La **polvere** di ashwagandha è una delle forme più tradizionali e può essere mescolata con acqua, latte o altre bevande. È

anche possibile aggiungerla a succhi o frullati. Generalmente, la dose giornaliera varia da 1 a 3 grammi, ma dipende dalle esigenze individuali e dalle raccomandazioni del produttore.

L'ashwagandha in forma di **compresse** o **capsule** è una delle modalità più comode di assunzione, poiché contiene una dose standardizzata di estratto concentrato. Questo tipo di formulazione è ampiamente utilizzato per integrare la dieta e favorire l'efficacia dei benefici. Le dosi variano generalmente tra 300 mg e 600 mg di estratto standardizzato al giorno, ma è importante seguire le istruzioni sul prodotto specifico.

L'**estratto liquido** o la **tintura** è un'altra formulazione che può essere assunta direttamente o mescolata con acqua o altre bevande. È una forma concentrata che consente un rapido assorbimento. Il dosaggio di tintura può variare a seconda della concentrazione, ma di solito si consiglia di assumerne 1-2 ml, 2-3 volte al giorno.

Alcuni produttori offrono ashwagandha sotto forma di gommini masticabili, che combinano il gusto con i benefici dell'estratto. La dose giornaliera può variare, ma solitamente è tra 1 e 2 gommini al giorno, a seconda della formulazione.

POSOLOGIA

Il dosaggio di ashwagandha potenzialmente utile per migliorare la fertilità maschile e la qualità del seme, può variare in base alle caratteristiche individuali, alla forma dell'integratore e alla condizione di salute specifica. La ricerca ha evidenziato che l'assunzione di 675 mg al giorno di estratto di ashwagandha (diviso in tre dosi da 225 mg ciascuna) per 90 giorni, ha portato a un miglioramento significativo della qualità del seme, aumentando la motilità, la conta spermatica e i livelli di testosterone (15).

COSA TENERE A MENTE:

- è sempre meglio iniziare con un dosaggio più basso e aumentarlo gradualmente, per monitorare eventuali effetti collaterali;
- gli integratori di ashwagandha potrebbero interagire con farmaci o condizioni preesistenti (come problemi alla tiroide o disturbi ormonali), quindi è sempre consigliato consultare un medico o un esperto prima di iniziare un regime di supplementazione.

tazione, soprattutto se si sta cercando di concepire o si hanno problemi di fertilità.

EFFETTI COLLATERALI RARI MA GRAVI:

- **reazioni allergiche:** sebbene siano rare, alcuni individui potrebbero avere reazioni allergiche all'ashwagandha, manifestandosi con eruzioni cutanee, prurito o gonfiore (16);
- **alterazioni della pressione sanguigna:** l'ashwagandha ha effetti che potrebbero abbassare la pressione sanguigna. Se si stanno già assumendo farmaci per l'ipertensione o si soffre di bassa pressione, l'uso di ashwagandha potrebbe potenziare gli effetti e causare sintomi come vertigini o svenimenti;
- **interferenze con la tiroide:** l'ashwagandha può influire sui livelli degli ormoni tiroidei, aumentando i livelli di T3 e T4. Ciò potrebbe essere problematico per chi soffre di ipertiroidismo o sta assumendo farmaci per problemi alla tiroide (17). Poiché l'ashwagandha è un adattogeno, i suoi effetti benefici possono richiedere alcune settimane per manifestarsi pienamente.

ASHWAGANDHA E DIETA

Esistono alcune **interazioni tra la dieta e l'uso dell'ashwagandha**, che potrebbero influenzarne l'efficacia o modificarne gli effetti.

ECCO ALCUNI ASPETTI DA CONSIDERARE.

L'ashwagandha è meglio se assunta in concomitanza con una **dieta equilibrata**, che favorisca l'assorbimento dei suoi principi attivi e non ostacoli i suoi effetti (18). Mangiare alimenti che favoriscano la salute ormonale e riducano lo stress ossidativo, evitare alcol in eccesso e cibi che aumentano il cortisolo e consumare l'ashwagandha con grassi sani, sono tutte strategie che possono ottimizzare i suoi benefici. Se assunta in modo responsabile e nel contesto di una dieta sana, l'ashwagandha può supportare al meglio il benessere fisico e mentale (19).

1. ASSUNZIONE CON CIBI RICCHI DI GRASSI SANI

L'ashwagandha è liposolubile (cioè solubile nei grassi), il che significa che può essere assorbita meglio quando assunta con cibi contenenti grassi sani

- oli vegetali (come olio di oliva o olio di cocco);
- frutta secca (noci, mandorle, anacardi);
- semi (semi di lino, semi di chia);
- avocado;
- pesce grasso (come salmone, sardine).

Assumere l'ashwagandha con una fonte di grassi può migliorare l'assorbimento e quindi l'efficacia.

2. CIBI CHE AUMENTANO LO STRESS OSSIDATIVO

L'ashwagandha è nota per le sue **proprietà antiossidanti**, che combattono lo stress ossidativo. Una dieta ricca di cibi processati e ad alto contenuto di zuccheri può aumentare il livello di stress ossidativo nel corpo, riducendo l'efficacia dell'ashwagandha. Per massimizzare i benefici della pianta, è utile **mantenere una dieta sana**, ricca di frutta e verdura fresche, antiossidanti naturali (come vitamine A, C ed E) e alimenti anti-infiammatori.

3. EVITARE ALCOL IN ECCESSO

Il consumo eccessivo di alcol può ridurre i benefici dell'ashwagandha. L'alcool, infatti, può abbassare i livelli di testosterone e aumentare il cortisolo, ostacolando così gli effetti positivi dell'ashwagandha sulla fertilità maschile e sull'equilibrio ormonale. Un consumo moderato di alcol potrebbe non compromettere significativamente gli effetti dell'ashwagandha, ma l'abuso potrebbe annullarli.

4. EFFETTO SUL SONNO

L'ashwagandha è spesso utilizzata per **migliorare la qualità del sonno**, grazie alle sue proprietà rilassanti. Tuttavia, pasti abbondanti o pesanti prima di coricarsi potrebbero interferire con il sonno e ridurre l'efficacia dell'ashwagandha. È consigliato evitare pasti troppo ricchi di grassi o zuccheri prima di dormire, per ottenere il massimo beneficio dall'ashwagandha.

5. INTERAZIONE CON FARMACI O INTEGRATORI

Sebbene non ci siano interazioni alimentari gravi documentate, **l'ashwagandha può interagire con alcuni farmaci.** Ad esempio, se assunta con sedativi o farmaci per l'ansia, l'ashwagandha potrebbe potenziarne gli effetti sedativi. Inoltre, integratori a base di ferro o integratori di vitamina B12 possono

essere assunti insieme all'ashwagandha senza problemi, ma sarebbe meglio consultare un medico se si stanno assumendo altre medicine o integratori.

6. COMBINAZIONE CON ALTRE ERBE O INTEGRATORI AYURVEDICI

Se **assunta in combinazione con altre erbe ayurvediche** o integratori, è possibile che l'ashwagandha possa potenziare o interagire con i loro effetti. Alcune piante come **tulsi** (basilico sacro) o **ashoka**, sono usate insieme all'ashwagandha per promuovere la salute ormonale e la gestione dello stress. Tuttavia, è importante essere consapevoli delle possibili sinergie o interazioni con altre sostanze.

7. CIBI CHE STIMOLANO LA PRODUZIONE DI CORTISOLO

Alcuni cibi, come quelli ricchi di zuccheri raffinati e carboidrati ad alto indice glicemico, possono aumentare i livelli di cortisolo (l'ormone dello stress). Poiché l'ashwagandha è nota per ridurre i livelli di cortisolo, una dieta ricca di cibi che stimolano il cortisolo potrebbe ridurre i benefici complessivi della pianta. È quindi consigliabile limitare l'assunzione di questi alimenti se si vuole ottenere il massimo dal trattamento con ashwagandha.

1. Alasubramani SP, Venkatasubramanian P, Kukkupuni SK, Patwardhan B. *Plant-based Rasayana drugs from Ayurveda*. Chin J Integr Med 2011; 17(2): 88-94.
2. Alam N, Hossain M, Khalil MI, Moniruzzaman M, Sulaiman SA, Gan SH. *Recent advances in elucidating the biological properties of Withania somnifera and its potential role in health benefits*. Phytochem Rev 2012; 11(1): 97-112. <http://dx.doi.org/10.1007/s11101-011-9221-5>
3. *Effect of Withania somnifera (Ashwagandha) supplementation on semen quality in stressed men: a randomized double-blind placebo-controlled study*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (2013)
4. *Effect of Withania somnifera (Ashwagandha) on sperm quality in infertile men: a clinical trial*. Chaudhary et al., The Journal of the Association of Physicians of India (2010).
5. *Effects of Withania somnifera supplementation on male fertility parameters in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Agarwal et al., Journal of Urology (2015).
6. *The effect of Withania somnifera supplementation on male fertility in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Sankar et al. Andrologia (2020).
7. *Withania somnifera supplementation improves muscle strength and recovery, and enhances oxidative stress parameters in healthy athletic adults*, Journal of the International Society of Sports Nutrition (2015). Wankhede et al. 10.1186/s12970-015-0100-9
8. Ambiye, V. R., Langade, D., Dongre, S., Aptikar, P., Kulkarni, M., & Dongre, A. (2013). *Clinical evaluation of the spermatogenic activity of the root extract of ashwagandha (Withania somnifera) in oligospermic males: A pilot study*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 1-6. doi:10.1155/2013/571420
9. Antoni, M. H. (2003). *Stress management effects*

on psychological, endocrinological, and immune functioning in men with HIV infection: Empirical support for a psychoneuroimmunological model. *Stress*, 6(3), 173–188. doi:10.1080/1025389031000156727

10. Azgomi, R. N. D., Zomorodi, A., Nazemyieh, H., Fazljou, S. M. B., Bazargani, H. S., Nejatbakhsh, F., ... AsrBadr, Y. A. (2018). *Effects of Withania somnifera on reproductive system: A systematic review of the available evidence*. *BioMed Research International*, Article ID 4076430, 17 pages

11. Bhasin, S., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Matsumoto, A. M., Snyder, P. J., Swerdloff, R. S., & Montori, V. M. (2010). *Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2536–2559. doi:10.1210/jc.2009-2354

12. Bhattacharya, S. K., & Muruganandam, A. V. (2003). *Adaptogenic activity of Withania somnifera: An experimental study using a rat model of chronic stress*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(3), 547–555.

13. Biswal, B. M., Sulaiman, S. A., Ismail, H. C., Zakaria, H., & Musa, K. I. (2013). *Effect of Withania somnifera (ashwagandha) on the development of chemotherapy-induced fatigue and quality of life in breast cancer patients*. *Integrative Cancer Therapies*, 12(4), 312–322. doi:10.1177/1534735412464551

14. Chandrasekhar, K., Kapoor, J., & Anishetty, S. (2012). *A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults*. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(3), 255–262. doi:10.4103/0253-7176.106022

15. Daig, I., Heinemann, L. A. J., Kim, S., Leungwattanakij, S., Badia, X., Myon, E., & ... Thai, D. M. (2003). *The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Review of its methodological characteristics*. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 77. doi:10.1186/1477-7525-1-77

16. Grossmann, M. (2011). *Low testosterone in men with type*

2 diabetes: Significance and treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(8), 2341–2353. doi:10.1210/jc.2011-0118

17. Kataria, H., Gupta, M., Lakhman, S., & Kaur, G. (2015). *Withania somnifera aqueous extract facilitates the expression and release of GnRH: In vitro and in vivo study.* Neurochemistry International, 89, 111–119. doi:10.1016/j.neuint.2015.08.001

18. Wang, Y., Chen, F., Ye, L., Zirkin, B., & Chen, H. (2017). *Steroidogenesis in Leydig cells: Effects of aging and environmental factors.* Reproduction, 154(4), R111–R122. doi:10.1530/REP-17-0064

19. Gupta SK, Jadhav S, Gohil D, Panigrahi GC, Kaushal RK, Gandhi K, et al. *Safety, toxicity and pharmacokinetic assessment of oral Withaferin-A in mice.* Toxicol Rep 2022;9:1204–12. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.05.012>.

Sezione
6

Alimentazione e fertilità

INTRODUZIONE

1. Il ruolo del biologo nutrizionista nel lifestyle maschile

A cura della Dott.ssa Martina Giovannetti

Negli ultimi anni, **l'attenzione verso uno stile di vita sano ed equilibrato** ha coinvolto sempre più uomini, portando a una maggiore consapevolezza dell'importanza delle abitudini quotidiane nella prevenzione di patologie croniche e nel miglioramento del benessere complessivo.

Tra le figure professionali che guidano questo percorso, il **biologo nutrizionista** riveste un ruolo centrale. Attraverso un approccio personalizzato, il nutrizionista educa, motiva e supporta gli uomini nella costruzione di abitudini alimentari sane e sostenibili, aiutandoli a migliorare la salute tramite scelte consapevoli e bilanciate. Tale approccio tiene conto delle esigenze individuali, delle condizioni fisiologiche e patologiche accertate e degli obiettivi personali.

Il biologo nutrizionista dimostra inoltre competenza nell'**individuare le differenze tra uomini e donne nell'ambito preventivo, diagnostico e terapeutico**, prendendo in considerazione fattori genetici, ormonali e ambientali che influiscono sulla nutrizione e sullo stato di salute (1).

La **medicina genere-specifica**, definita dall'OMS, studia l'influenza delle differenze biologiche (legate al sesso) e socio-economiche (legate al genere) sullo stato di salute e di malattia di ciascun individuo. Di conseguenza, il biologo nutrizionista deve considerare tali fattori, che rendono uomini e donne profondamente diversi in termini di insorgenza, progressione, manifestazioni cliniche delle patologie comuni, suscettibilità alle malattie, percezione dello stato fisico e risposta ai nutrienti (2, 3).

Le **malattie cardiovascolari**, spesso correlate a stili di vita scorretti (ad esempio diete ricche di grassi saturi, zuccheri raffinati e sodio), rappresentano la principale causa di mortalità tra la popolazione maschile. In questo contesto, il biologo nutrizionista può contribuire alla prevenzione e alla gestione di condizioni come ipertensione e ipercolesterolemia, attraverso strategie dietetiche basate su evidenze scientifiche. Modelli alimentari come la **Dieta Mediterranea**, ricca di antiossidanti, fibre e grassi insaturi e con una ridotta presenza di zuccheri raffinati e grassi saturi, si sono dimostrati particolarmente efficaci nel supportare la salute cardiovascolare (4, 5).

Il **sovrappeso** e l'**obesità**, problematiche comuni negli uomini, possono essere affrontate con piani alimentari personalizzati che tengano conto delle esigenze specifiche, come il metabolismo basale, lo stile di vita e le attività fisiche praticate. La gestione del peso non solo migliora l'estetica, ma riduce significativamente il rischio di patologie croniche: l'obesità può influire sulla qualità del liquido seminale e sulla fertilità maschile tramite alterazioni endocrine, disfunzioni sessuali e condizioni associate come diabete mellito o ipotermia scrotale, dovuta all'**habitus corporeo** (6).

Inoltre l'**ipogonadismo maschile** ha una complessa relazione bidirezionale con l'**insulino-resistenza**, l'obesità e il diabete di tipo 2. La perdita di peso è l'intervento più appropriato per aumentare i livelli sierici di testosterone negli uomini con ipogonadismo correlato all'obesità (7).

Con l'avanzare dell'età, gli uomini possono affrontare problematiche alla prostata, come l'**iperplasia prostatica benigna (IPB)** o il **carcinoma prostatico**. Il nutrizionista può suggerire l'introduzione di alimenti ricchi di licopene, come i pomodori e il selenio, presente nelle noci del Brasile, nei cereali integrali e in alcuni tipi di pesce. Questi micronutrienti hanno dimostrato **proprietà antiossidanti e antinfiammatorie** che favoriscono la salute prostatica (8, 9). Il **licopene**, in particolare, è un carotenoide liposolubile che si concentra preferenzialmente nei tessuti prostatici. Numerosi studi ne confermano la capacità di inibire la proliferazione cellulare e modulare la segnalazione intracellulare nei casi di IPB e nei primi stadi del carcinoma prostatico (10, 11).

Parallelamente, il selenio partecipa al mantenimento dell'**e-quilibrio redox intracellulare** e può contribuire alla regolazione dell'apoptosi e della proliferazione cellulare in ambiente prostatico (12).

La **dieta mediterranea**, caratterizzata da un elevato consumo di frutta, verdura, legumi, olio extravergine di oliva e pesce, rappresenta un modello protettivo contro diverse patologie, inclusi i problemi alla prostata. Tale approccio alimentare è associato a una riduzione dei sintomi urinari legati all'IPB e del rischio di tumore prostatico (13, 14, 15).

La **gestione del peso corporeo** e l'**ottimizzazione della massa muscolare** sono aspetti centrali del lifestyle maschile. Il biologo nutrizionista è un punto di riferimento per coloro che hanno l'obiettivo di aumentare la massa muscolare, ma anche di preservarla. Pertanto, attraverso un piano alimentare con un corretto equilibrio di proteine, carboidrati e grassi, basato sulle esigenze individuali e sul livello di attività fisica, si raggiunge il **giusto quantitativo di nutrienti** a supporto dello sviluppo muscolare e miglioramento delle performance fisiche. L'adozione di regimi alimentari ricchi di **proteine di qualità, carboidrati complessi e grassi buoni**, non solo favorisce il recupero muscolare, ma contribuisce anche al miglioramento della forza e della resistenza. In aggiunta, il professionista della nutrizione non si limita a elaborare piani alimentari, ma **promuove uno stile di vita globale sano e sostenibile**, che integri anche attività fisica regolare come parte di un approccio olistico alla salute. L'adozione di abitudini salutari rappresenta una strategia efficace nella prevenzione e gestione dell'infertilità maschile, soprattutto quando quest'ultima è legata a uno stile di vita sedentario, stress ossidativo e disfunzioni metaboliche.

Diversi studi dimostrano che l'**esercizio fisico moderato e regolare** è in grado di potenziare le difese antiossidanti endogene, contrastare lo stress ossidativo e ridurre significativamente i livelli di citochine proinfiammatorie come IL-6 e TNF- α , spesso elevate nei soggetti con alterata spermatogenesi (7, 16, 17). Inoltre, l'**attività fisica regolare è associata a miglioramenti significativi nella qualità dello liquido seminale**, modalità e morfologia degli spermatozoi, grazie all'ottimizzazione del metabolismo testicolare (7).

L'**approccio nutrizionale** diventa così uno strumento efficace nella gestione dell'infertilità maschile, legata spesso a uno stile di vita sedentario e a disfunzioni metaboliche.

La **dieta occidentale**, notoriamente associata a un aumento del rischio di diverse patologie cronico-degenerative, è ampiamente **riconosciuta come un fattore di rischio per la salute riproduttiva maschile** (18). In opposizione agli effetti deleteri della dieta occidentale, numerose evidenze scientifiche hanno evidenziato il ruolo protettivo della dieta mediterranea sulla salute riproduttiva maschile. Questo modello alimentare, caratterizzato da un'elevata assunzione di acidi grassi polinsaturi (PUFA), in particolare omega-3, provenienti da pesce azzurro e olio extravergine di oliva, da un alto consumo di frutta, verdura, legumi, cereali integrali e da un moderato apporto proteico, promuove un profilo metabolico antinfiammatorio e antiossidante.

La **salute ormonale maschile**, in particolare il mantenimento dei livelli di testosterone, **può essere ottimizzata tramite l'alimentazione**. Infatti, sia l'apporto di carboidrati che di proteine influenzano lo stress ossidativo e i livelli di testosterone, entrambi legati alla funzione mitocondriale del liquido seminale, essenziale per la sua qualità (19).

Il biologo nutrizionista può inserire, nel piano alimentare bilanciato, cibi ricchi di zinco, vitamina D e acidi grassi omega 3 che favoriscono la produzione di testosterone e utilizzare strategie alimentari atte a migliorare la fertilità, riducendo l'infiammazione e migliorando la qualità dello liquido seminale (20, 21).

Le diete influenzano non solo il corpo, ma anche la mente. Gli uomini, che sembrano essere più reticenti nel riconoscere o trattare i problemi di salute mentale, potrebbero invece beneficiare di un piano nutrizionale che supporti il loro benessere psicologico, anche grazie all'assunzione di alimenti ricchi di omega-3, magnesio e vitamine del gruppo B, che hanno dimostrato un impatto positivo sull'umore e sulla riduzione di sintomi di ansia e depressione (22, 23).

Il **nutrizionista** svolge un ruolo di supporto nella salute maschile, nella fertilità e nella funzione sessuale. La visita nutrizionale non si limita a fornire indicazioni dietetiche, ma è un vero e proprio percorso di counseling, basato su empatia, ascolto attivo, creando un ambiente privo di giudizio in cui il paziente si sente accolto e compreso. Un approccio collaborativo e una comunicazione chiara permettono di costruire strategie su misura, rendendo il paziente protagonista del proprio percorso di salute e benessere.

1. *Alimentazione: differenze di genere e ruolo della donna.* Ital J Gender-Specific Med 2018;4(3):130-132. doi 10.1723/3035.30362
2. Marino M, Masella R, Bulzomi P, Campesi I, Malorni W, Franconi F. *Nutrizione e salute umana da una prospettiva di genere.* Mol Aspetti Med. 2011;32(1):1-70. doi:10.1016/j.mam.2011.02.001
3. Feraco A, Gorini S, Camajani E, et al. *Differenze di genere nei modelli dietetici e nell'attività fisica: un'intuizione con l'analisi dei componenti principali (PCA).* J Transl Med. 2024;22(1):1112. Pubblicato il 18 dicembre 2024. doi:10.1186/s12967-024-05965-3
4. Guasch-Ferré M, Willett WC. *La dieta mediterranea e la salute: una panoramica completa.* J Intern Med. 2021;290(3):549-566. doi:10.1111/joim.13333
5. Salvio G, Ciarloni A, Cutini M, et al. *Metabolic Syndrome and Male Fertility: Beyond Heart Consequences of a Complex Cardiometabolic Endocrinopathy.* Int J Mol Sci. 2022;23(10):5497. Published 2022 May 14. doi:10.3390/ijms23105497
6. Santi D, Lotti F, Sparano C, et al. *Does an increase in adipose tissue 'weight' affect male fertility? A systematic review and meta-analysis based on semen analysis performed using the WHO 2010 criteria.* Andrology. 2024; 12: 123-136. <https://doi.org/10.1111/andr.13460>
7. Minas A, Fernandes ACC, Maciel Júnior VL, Adami L, Intasqui P, Bertolla RP. *Influenza dell'attività fisica sulla fertilità maschile.* Andrologia. 2022;54(7):e14433. doi:10.1111/and.14433
8. Wei, C. R., Fan, C., & Memon, A. A. Q. (2024). Nutritional Pathways to Prostate Health: A Comprehensive Review of Dietary Influences on Prostatitis, BPH, and Prostate Cancer.

9. Stewart, K. L., & Lephart, E. D. (2023). *Nutraceutical supplements with selenium and lycopene for prostate health*. International Journal of Molecular Sciences, 24(6), 5486. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5486>
10. Carrasco, C., Blanco, L., & Abengozar, Á. (2022). *Effects of lycopene-enriched olive oil on benign prostatic hyperplasia*. Alternative Therapies in Health and Medicine, 28(6), 32–38.
11. Micali, A., Marini, H., & Morgia, G. (2017). *Protective role of Serenoa repens, Lycopene, and Selenium in BPH*. International Journal of Molecular Sciences, 18(3), 680. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/680>
12. Chen, B., Tang, B., & Jiang, J. (2023). *Selenium in Prostate Cancer: Prevention, Progression, and Treatment*. Pharmaceuticals, 16(9), 1250. <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/9/1250>
13. Grammatikopoulou, M. G., Papageorgiou, S. T., & Gkiouras, K. (2020). *Dietary supplements and PSA levels in men with prostate cancer risk*. Nutrients, 12 (10), 2985. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/2985>
14. Sultan, M. I., Ibrahim, S. A., & Youssef, R. F. (2024). *Impact of Mediterranean Diet on Urologic Diseases*. BMC Urology, 24, 76.
15. Cicero AFG, Allkanjari O, Busetto GM, et al. *Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Arch Ital Urol Androl. 2019;91(3):10.4081/aiua.2019.3.139. Published 2019 Oct 2. doi:10.4081/aiua.2019.3.139
16. Maleki, B. H., Tartibian, B., & Chehrazi, M. (2017). *The effects of three different exercise modalities on markers of male reproduction*. Reproduction, 153(2), 157–174. PDF
17. Moreira, R. J., Oliveira, P. F., Spadella, M. A., & Ferreira, R. (2025). *Do lifestyle interventions mitigate oxidative damage and inflammation in the testis?* Antioxidants, 14(2), 150. <https://www.mdpi.com/2076-3921/14/2/150>

18. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):429-40. doi: 10.1093/humrep/det464. Epub 2014 12 gennaio. *Erratum* in: Hum Reprod. 2014 giugno;29(6):1346-7. PMID: 24419496; PMCID: PMC3923511.)

19. Ferramosca, A.; Zara, V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2542. <https://doi.org/10.3390/ijms23052542>)

20. Mederos MA, Bernie AM, Scovell JM, Ramasamy R. *Il testosterone sierico può essere usato come indicatore della salute generale?* Rev Urol. 2015;17(4):226-230.

21. Sureda, A., Monserrat-Mesquida, M., & Tejada, S. (2024). *Nutraceuticals and Infertility. In Nutraceuticals: A New Frontier in Reproductive Health* . Springer.

22. Hosseinzadeh M, Vafa MR, Esmailzadeh A, et al. *Disturbi psicologici e modelli alimentari per regressione di rango ridotto*. Eur J Clin Nutr. 2019;73(3):408-415. doi:10.1038/s41430-019-0399-8

23. Nargund, V. *Effects of psychological stress on male fertility*. Nat Rev Urol 12, 373–382 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.112>

Sezione
6

Alimentazione e fertilità

MACRONUTRIENTI

1. I carboidrati e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Chiara Matteuzzi

Nonostante siano ancora pochi gli studi condotti direttamente sull'uomo, esistono **evidenze sperimentali che suggeriscono un possibile ruolo dei carboidrati nella modulazione della fertilità maschile**. Una recente review ha riportato risultati ottenuti da test in vitro su spermatozoi umani e di ratto (1).

Condizioni metaboliche come **iperinsulinemia e iperglicemia** sembrano compromettere l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio da parte degli spermatozoi, interferendo negativamente con la via glicolitica. La **glicolisi**, insieme alla fosforilazione ossidativa, rappresenta una delle principali fonti di ATP per la motilità spermatica. In modelli animali, i ratti diabetici hanno mostrato una ridotta motilità degli spermatozoi, ripristinata dopo somministrazione di insulina.

Il ruolo dei carboidrati alimentari sulla qualità del liquido seminale è ancora poco esplorato. Tuttavia, le evidenze disponibili indicano che **una dieta ricca di alimenti vegetali e fonti naturali di carboidrati complessi, è associata a un miglioramento dei parametri seminali**.

Uno studio osservazionale, il *Rochester Young Men's Study (RYMS)*, ha valutato l'impatto del consumo di bevande zuccherate sulla qualità seminale in un campione di 189 giovani adulti sani tra i 18 e i 22 anni. I risultati hanno evidenziato una correlazione negativa tra l'assunzione di tali bevande e la motilità spermatica (2).

Recenti studi hanno mostrato che anche **l'RNA spermatico risponde a stimoli ambientali**, trasmettendo fenotipi acquisiti dal padre — inclusi quelli legati alla dieta — alla prole. È stato proposto il concetto di *“codice dell'RNA dello spermatozoo”*, secondo il quale determinati input ambientali vengono registrati sotto forma di modifiche nei profili di piccoli RNA

spermatici, con potenziali effetti epigenetici. In particolare, uno **studio di Zhang e Chen** ha dimostrato che una dieta ad alto contenuto di zuccheri altera i profili degli small RNA spermatici, con un impatto negativo sulla motilità (3).

Nel 2012, uno **studio su pazienti affetti da diabete mellito (DM)** ha rilevato alterazioni molecolari significative a carico del liquido seminale. Il DM induce danni istologici a livello dell'epididimo, compromette il transito spermatico e altera i parametri seminali convenzionali. Le cause ipotizzate includono squilibri endocrini, neuropatie e aumentato stress ossidativo, con danni al DNA nucleare e mitocondriale. Inoltre, il diabete è associato a una riduzione dei livelli sierici di testosterone (4).

Alla luce del **crescente consumo di fruttosio in età giovanile**, sono stati condotti studi su modelli animali per valutare l'impatto sull'apparato riproduttivo in età adulta. I risultati confermano che un'elevata assunzione di fruttosio durante la pubertà compromette la **spermatogenesi**, riduce i livelli sierici di testosterone e il numero totale di spermatozoi, e può influire negativamente sulla motilità (5). Anche i **dolcificanti artificiali sono stati oggetto di indagine**. Studi su modelli animali suggeriscono che alcuni di essi potrebbero non essere più sicuri dello zucchero convenzionale in termini di impatto sulla fertilità maschile (6).

L'**aspartame**, in particolare, a dosi elevate (>60 mg/kg), è stato associato a frammentazione del DNA spermatico, riduzione della motilità e alterazioni morfologiche testicolari, probabilmente tramite l'aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno e la compromissione dei sistemi antiossidanti (7). Al contrario, dosi inferiori (<40 mg/kg) non sembrano avere effetti negativi significativi. Anche la **stevia** è stata associata a una riduzione della conta spermatica e dei livelli di testosterone (8). Il **sucralosio**, invece, non sembra compromettere né la qualità spermatica né la glicolisi degli spermatozoi (9).

Sebbene non esistano ancora evidenze conclusive, **alcuni dati suggeriscono che i dolcificanti artificiali possano influenzare la fertilità maschile in modo dose-dipendente**: dosaggi elevati sono più frequentemente correlati a un peggioramento dei parametri seminali rispetto a basse dosi o ai gruppi di controllo. **Sono necessari studi clinici randomizzati**, condotti

su ampie coorti e con disegno metodologico standardizzato, per validare in modo definitivo le evidenze preliminari attualmente disponibili.

1. Ferramosca A, Zara V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2542. doi:10.3390/ijms23052542.
2. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, et al. *Sugar-sweetened beverage intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels in young men*. Hum Reprod. 2014;29(7):1575-1584. doi:10.1093/humrep/deu102.
3. Zhang Y, Chen Q. *Human sperm RNA code senses dietary sugar*. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(4):200-201. doi:10.1038/s41574-020-0331-2.
4. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al. *Diabetes mellitus and sperm parameters*. J Androl. 2012;33(2):145-153. doi:10.2164/jandrol.111.013193.
5. Medaglia DSA, Vieira HR, Silveira SDS, et al. *High-fructose diet during puberty alters the sperm parameters, testosterone concentration, and histopathology of testes and epididymis in adult Wistar rats*. J Dev Orig Health Dis. 2022;13(1):20-27. doi:10.1017/S2040174420001385.
6. Kearns ML, MacAindriu F, Reynolds CM. *The Impact of Non-caloric Sweeteners on Male Fertility: A Systematic Review and Narrative Synthesis in Rodent Models*. Front Nutr. 2022;9:854074. doi:10.3389/fnut.2022.854074.
7. Anbara H, Sheibani MT, Razi M. *Long-Term Effect of Aspartame on Male Reproductive System: Evidence for Testicular Histomorphometrics, Hsp70-2 Protein Expression and Biochemical Status*. Int J Fertil Steril. 2020;14(2):91-101. doi:10.22074/ijfs.2020.6065.
8. Melis MS. *Effects of chronic administration of Stevia rebaudiana on fertility in rats*. J Ethnopharmacol. 1999;67(2):157-161. doi:10.1016/s0378-8741(99)00081-1.
9. Kille JW, Ford WC, McAnulty P, et al. *Sucralose: lack of effects on sperm glycolysis and reproduction in the rat*. Food Chem Toxicol. 2000;38(Suppl 2):S19-S29. doi:10.1016/

s0278-6915(00)00025-9.

2. Le proteine animali e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Theodora Maria Panni

È definita **infertilità** l'assenza di concepimento in una coppia dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti e regolari. **In Italia il 15%** delle coppie, e a **livello mondiale il 10-12%**, soffrono di infertilità. I dati del **Ministero della Salute** evidenziano che un italiano su tre è affetto da patologie di natura andrologica, in età pediatrica il 27% dei soggetti presenta problematiche come criptorchidismo, varicocele, ipogonadismo, anomalie congenite del tratto genito-urinario, mentre in età adulta il 40% degli uomini risulta affetto, in particolare, da infertilità, problematiche sessuali e malattie sessualmente trasmissibili (1). **Tra il 1973 e il 2011 è stato osservato un preoccupante declino della qualità spermatica** (2). È fondamentale quindi individuare i fattori modificabili che influenzano la qualità del seminale ed educare la popolazione maschile a fare prevenzione e prendersi cura della propria salute riproduttiva.

Il consumo di sigarette, alcolici e sostanze stupefacenti ha un impatto negativo sul liquido seminale, così come lo **stress psicologico** e gli stati di **sovrappeso** e **obesità**. Oltre a queste condizioni, la qualità della dieta influenza la fertilità maschile (3).

In letteratura gli “stili alimentari” più studiati in relazione alla fertilità maschile sono la **Western Diet**, la **Dieta Mediterranea** e la **dieta vegetariana**.

La **Western Diet** è caratterizzata dall'**alto consumo di grassi e zuccheri semplici**, ottenendo quindi una dieta squilibrata e un eccesso calorico, concause dell'origine dell'obesità che, come abbiamo visto, influenza negativamente la fertilità maschile tramite cambiamenti ormonali (ridotti livelli di testosterone, insulino-resistenza) e la qualità del seminale, che viene ridotta dall'aumentato stress ossidativo e dalla presenza di infiammazione cronica nel microambiente testicolare.

La **Dieta Mediterranea** ha un impatto positivo sulla fertilità maschile, in quanto povera di grassi saturi e grassi trans, oltre ad essere ricca di acidi grassi omega-3, molecole antiossidanti e vitamine che hanno un effetto migliorativo sulla conta spermatica. La presenza di frutta, cereali e verdure correla positivamente sulla motilità e sulla concentrazione spermatica.

Il ruolo della **dieta vegetariana** nella preservazione della fertilità maschile è invece controverso: frutta e verdura sono ricche di antiossidanti, micronutrienti che migliorano motilità e vitalità degli spermatozoi, ma, allo stesso tempo, la dieta vegetariana potrebbe comportare una riduzione di motilità e concentrazione spermatica, probabilmente dovuta alle componenti estrogeniche o ai residui chimici introdotti con questo tipo di dieta (4).

Nello studio dell'impatto delle **proteine animali** sulla fertilità maschile, una recente *review* (5) studia gli alimenti di origine animale dividendoli in carne e prodotti caseari, pesce e crostacei.

Per quanto riguarda il consumo di carne, quella non processata insieme a vegetali crudi, può ridurre il rischio di astenozoospermia rispetto a quella processata (considerando 2 porzioni al giorno) che invece potrebbe aumentarlo. Il consumo di **pollame** è stato correlato ad un più alto tasso di fertilizzazione, mentre il consumo di **carne processata** è stato associato ad un ridotto tasso di fertilizzazione in coppie sottoposte a percorsi di fecondazione assistita. È da sottolineare che la maggior parte della carne consumata nei paesi occidentali proviene da **allevamenti intensivi** e, inoltre, contiene alte concentrazioni di interferenti endocrini che agiscono similmente agli estrogeni e possono quindi essere responsabili di una ridotta fertilità maschile. In particolare, negli uomini infertili, è stato osservato che le concentrazioni di xenoestrogeni erano inversamente proporzionali al numero totale di spermatozoi mobili.

Per quanto riguarda i **latticini**, il consumo di prodotti caseari, in particolare dei loro grassi, è stato associato al rischio di oligoastenoteratozoospermia. Al contrario, l'utilizzo di **latte scremato** è associato ad un ridotto rischio di astenozoospermia.

Alcuni studi, che hanno valutato la relazione tra il consumo di prodotti caseari e la fertilità maschile, hanno osservato che l'utilizzo di questi alimenti era inversamente correlato alla morfologia e alla motilità progressiva degli spermatozoi, ma positivamente correlato ai livelli di FSH.

Come per la carne, è da tenere in considerazione la possibilità che **latte e derivati siano una fonte di esposizione ad interferenti endocrini e contaminanti**, come pesticidi, la cui azione è associata a una ridotta qualità spermatica.

Il consumo di **pesce** è associato a un più alto numero totale di spermatozoi e a una più alta percentuale di spermatozoi morfologicamente normali. In particolare il consumo di pesci, come salmone e tonno, è associato a un aumento del numero totale di spermatozoi, mentre il consumo di pesce bianco, come merluzzo e halibut, correla con una maggiore presenza di forme tipiche. Questi benefici proverrebbero dal contenuto di omega-3 presenti nel pesce e nei crostacei, grassi fondamentali per la salute delle membrane cellulari degli spermatozoi e per il miglioramento dei parametri di qualità spermatica (6).

Anche per i prodotti ittici è da tenere in considerazione la **provenienza**: il pesce può, a causa della presenza di molecole tossiche, alterare i parametri seminali, come la motilità totale e l'integrità della cromatina. Inoltre, metalli pesanti, come il mercurio, la cui presenza è stata riscontrata in alte concentrazioni nel tessuto adiposo della fauna marina, influenzano negativamente la spermatogenesi.

In conclusione, all'interno di un'alimentazione mirata al supporto della fertilità maschile, **una corretta quota proteica sostiene la qualità del seminale** (4), alternando alle proteine di origine vegetale le proteine di origine animale, che non devono essere escluse. È però fondamentale considerare la **qualità**, la **varietà** e l'**origine** degli alimenti di origine animale: come abbiamo visto, questi prodotti forniscono anche grassi saturi o insaturi, che influenzano la qualità del seminale, oltre ad interferenti endocrini che hanno un impatto negativo sulla fertilità maschile.

1. <https://www.epicentro.iss.it/ben/2023/1/infertilita-maschile-prevenzione>
2. Hagai Levine, Niels Jørgensen, Anderson Martino-Andrade, Jaime Mendiola, Dan Weksler-Derri, Irina Mindlis, Rachel Pinotti, Shanna H Swan, *Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis*, Human Reproduction Update, Volume 23, Issue 6, November-December 2017, Pages 646–659, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>
3. Damayanthi Durairajanayagam (2018) *Lifestyle causes of male infertility*, Arab Journal of Urology, 16:1, 10–20, DOI: 10.1016/j.aju.2017.12.004
4. Ferramosca A, Zara V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int J Mol Sci. 2022 Feb 25;23(5):2542. doi: 10.3390/ijms23052542. PMID: 35269682; PMCID: PMC8910394.
5. Pecora G, Sciarra F, Gangitano E, Venneri MA. *How Food Choices Impact on Male Fertility*. Curr Nutr Rep. 2023 Dec;12(4):864–876. doi: 10.1007/s13668-023-00503-x. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37861951; PMCID: PMC10766669.
6. Vanderhout SM, Rastegar Panah M, Garcia-Bailo B, Grace-Farfaglia P, Samsel K, Dockray J, Jarvi K, El-Sohemy A. *Nutrition, genetic variation and male fertility*. Transl Androl Urol. 2021 Mar;10(3):1410–1431. doi: 10.21037/tau-20-592. PMID: 33850777; PMCID: PMC8039611.

3. Le proteine vegetali e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Irené Matichecchia

La fertilità maschile è influenzata da molteplici fattori, tra cui lo stile di vita e l'alimentazione. Negli ultimi anni è emerso un **crescente interesse sul ruolo delle proteine di origine vegetale** rispetto a quelle animali nella modulazione della qualità del liquido seminale e della salute riproduttiva maschile.

INFLUENZA DELLE PROTEINE VEGETALI SULLA QUALITÀ SPERMATICA

Numerose evidenze indicano che un **maggiore apporto di proteine vegetali si associa a una migliore qualità del liquido seminale**. In uno studio clinico preliminare (1), soggetti vegani presentavano un numero totale di spermatozoi e una motilità progressiva rapida significativamente superiori rispetto agli onnivori, i quali mostravano livelli più elevati di stress ossidativo seminale e un maggior danno al DNA spermatico.

Anche studi osservazionali confermano (1) l'associazione tra diete ricche di proteine vegetali e parametri spermatici favorevoli, tra cui concentrazione, motilità totale e morfologia normale. In modelli animali, **un'alimentazione a base di proteine animali è risultata correlata a riduzione della conta spermatica e aumento delle anomalie morfologiche**, rispetto a un'alimentazione vegetale.

Complessivamente, questi dati suggeriscono che le proteine di origine vegetale, anche grazie alla sinergia con altri nutrienti bioattivi (fibre, vitamine, antiossidanti), possano svolgere un ruolo protettivo sulla fertilità maschile migliorando la qualità spermatica.

MECCANISMI BIOCHIMICI: STRESS OSSIDATIVO, METABOLISMO ENERGETICO SPERMATICO E REGOLAZIONE DI NRF2

I benefici delle proteine vegetali sulla fertilità maschile possono essere spiegati attraverso diversi meccanismi biochimici, tra cui la **riduzione dello stress ossidativo e il miglioramento del metabolismo mitocondriale**.

Lo **stress ossidativo** rappresenta un fattore critico per la funzione spermatica: l'eccesso di specie reattive dell'ossigeno (ROS) può danneggiare la membrana e il DNA degli spermatozoi, compromettendo motilità e vitalità. A livello testicolare, l'equilibrio redox è regolato da sistemi antiossidanti endogeni, tra cui la via del fattore trascrizionale **Nrf2**, che induce l'espressione di geni protettivi contro lo stress ossidativo. Recenti evidenze suggeriscono (3) che l'attivazione di Nrf2 contribuisca al mantenimento della spermatogenesi e al controllo dell'infiammazione testicolare. **Numerosi composti di origine vegetale** — come polifenoli e isoflavoni — sono in **grado di attivare Nrf2**, suggerendo un possibile effetto protettivo delle diete vegetali sul sistema riproduttivo maschile.

Un secondo meccanismo chiave riguarda il **metabolismo energetico dello spermatozoo**, fortemente dipendente dall'attività mitocondriale per la produzione di ATP, necessaria alla motilità. I mitocondri, oltre a produrre energia, sono **coinvolti nella regolazione dei ROS e nella sintesi locale di ormoni steroidei**. In condizioni di stress ossidativo, i mitocondri sono tra i primi organelli danneggiati, con riduzione dell'ATP e perdita della motilità spermatica. Una dieta a prevalenza vegetale, ricca di antiossidanti (vitamine C, E, carotenoidi, polifenoli) e acidi grassi omega-3, povera di grassi saturi e composti pro-ossidanti, può proteggere i mitocondri e migliorare l'efficienza metabolica degli spermatozoi. Alcuni polifenoli vegetali sono noti per stimolare la biogenesi mitocondriale, rafforzando la capacità energetica e riducendo la produzione di ROS.

Infine, anche il **profilo aminoacidico delle proteine vegetali può avere un ruolo favorevole**: esse contengono quantità inferiori di aminoacidi solforati (metionina, cisteina) e aromatici (fenilalanina), i cui eccessi sono stati associati, in studi in vitro, a riduzione della motilità progressiva (2). Questo suggerisce

un ulteriore vantaggio delle proteine vegetali rispetto a quelle animali nel preservare la funzione spermatica.

PROTEINE VEGETALI E MICROBIOTA INTESTINALE NELLA FERTILITÀ MASCHILE

Un'alimentazione ricca di proteine vegetali tende a promuovere una flora batterica intestinale più diversificata, con prevalenza di batteri benefici (es. lattobacilli, bifidobatteri), a differenza di diete iperproteiche carnee che possono favorire specie proteolitiche putrefattive. Questa differente composizione microbica può tradursi in livelli inferiori (4,5) di endotossine circolanti.

PROTEINE VEGETALI EFFETTI ORMONALI ED ENDOCRINI

Le proteine di origine vegetale e animale differiscono non solo per il profilo nutrizionale, ma anche per potenziali effetti endocrini sull'organismo maschile. Un aspetto ampiamente dibattuto riguarda **la presenza di fitoestrogeni nelle proteine vegetali**, in particolare nelle proteine della soia. I fitoestrogeni (come gli isoflavoni genisteina, daidzeina e gliciteina) sono composti fenolici di origine vegetale con una debole attività estrogenica: essi possono legarsi ai recettori degli estrogeni anche negli uomini, sebbene con un'affinità da 100 a 1000 volte inferiore rispetto all'estradiolo endogeno. L'assunzione elevata di isoflavoni è stata associata a effetti (6) sulla funzione riproduttiva in modelli animali, ma gli studi sugli esseri umani hanno prodotto risultati contrastanti.

Da un lato, un **noto studio osservazionale** su uomini frequentanti una clinica per la fertilità ha riscontrato un'associazione inversa tra consumo di alimenti a base di soia e concentrazione spermatica: gli uomini con il più alto apporto di soia presentavano, in media, concentrazioni di spermatozoi inferiori di ~41 milioni/ml rispetto a chi non consumava soia. In quello studio, tuttavia, il consumo di soia non risultava correlato a variazioni della motilità o della morfologia degli spermatozoi. Tali dati suggeriscono che **un'elevata introduzione di fitoestrogeni possa influenzare la spermatogenesi**, riducendo la concentrazione di spermatozoi, potenzialmente attraverso meccanismi endocrini (interferenza con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi o con la segnalazione degli estrogeni a livello testicolare). D'altro canto, altre ricerche non hanno evidenziato effetti avversi

cl clinicamente significativi dei derivati della soia sulla funzione riproduttiva maschile, soprattutto a dosi moderate. Una revisione della letteratura ha concluso (7) che l'esposizione a isoflavoni della soia, anche a livelli notevolmente superiori a quelli tipici della dieta, non produce effetti rilevabili sui livelli di testosterone o di estrogeni né sui parametri seminali maschili. In sintesi, i possibili effetti ormonali delle proteine vegetali sembrano limitati ai contesti di un consumo estremamente elevato di fitoestrogeni, mentre un'assunzione moderata di proteine vegetali (come legumi, cereali integrali, frutta secca) all'interno di una dieta equilibrata non provoca squilibri ormonali misurabili nell'uomo e può anzi contribuire alla salute riproduttiva.

Complessivamente, le **diete prevalentemente vegetali tendono ad associarsi a un profilo ormonale più favorevole alla fertilità** (con livelli adeguati di testosterone e ridotta estrogenizzazione), principalmente grazie a un miglior controllo del peso corporeo, a minori input di composti estrogenici esogeni e a un minor grado di infiammazione sistemica.

REGOLAZIONE IMMUNITARIA TESTICOLARE E LEGAME CON L'INFIAMMAZIONE

Il **testicolo** è un organo con privilegio immunitario, dotato di meccanismi specializzati che proteggono le cellule germinali da possibili attacchi del sistema immunitario. Questo è essenziale poiché, con la pubertà, emergono antigeni spermatici "neo-espressi", non riconosciuti come self dal sistema immunitario adulto. Per prevenire risposte autoimmuni, il testicolo dispone di barriere fisiche, come la barriera emato-testicolare (BTB), e di un microambiente localmente immunosoppressivo.

Tale equilibrio può essere compromesso da condizioni di infiammazione cronica o disbiosi intestinale. È stato dimostrato che patologie metaboliche (es. obesità, diabete), infezioni sistemiche o stati infiammatori persistenti possono alterare l'omeostasi immunitaria testicolare, favorendo meccanismi autoimmuni e contribuendo all'infertilità maschile (8).

L'alimentazione rappresenta un fattore modulabile in grado di influenzare indirettamente la tolleranza immunitaria testicolare, attraverso i suoi effetti sul metabolismo sistemico e

sul microbiota intestinale. Una dieta ricca di alimenti vegetali ad azione antiossidante e antinfiammatoria contribuisce al mantenimento di uno stato infiammatorio basso e alla preservazione dell'immunotolleranza testicolare, supportando così la funzione riproduttiva.

IMPLICAZIONI CLINICHE

Sebbene non esistano ancora linee guida dietetiche specifiche per il trattamento dell'infertilità maschile, i dati emergenti supportano l'ipotesi che una maggiore assunzione di proteine vegetali, a discapito di quelle animali, possa rappresentare una strategia utile da integrare nel counseling nutrizionale pre-concezionale.

Uomini con parametri seminali subottimali **potrebbero beneficiare di una dieta mediterranea o vegetariana moderata**, ricca di legumi, cereali integrali, frutta secca e verdura, in grado di fornire proteine di elevata qualità biologica, se adeguatamente bilanciata, insieme ad antiossidanti e nutrienti favorevoli alla funzione spermatica.

Dal punto di vista clinico, l'intervento dietetico rappresenta una misura a basso rischio, priva di effetti collaterali significativi e potenzialmente utile nell'ottimizzare l'efficacia delle terapie convenzionali (ormonali e PMA). L'integrazione della valutazione nutrizionale nel percorso diagnostico e terapeutico dell'uomo infertile rientra in un approccio multidisciplinare, volto a ottimizzare la salute riproduttiva attraverso misure di prevenzione primaria e secondaria.

FUTURE DIREZIONI DI RICERCA

Nonostante il crescente interesse per il ruolo delle proteine vegetali nella fertilità maschile, molti interrogativi restano aperti. La maggior parte delle evidenze attuali deriva da studi osservazionali o condotti su campioni limitati, il che rende necessario **progettare studi prospettici su larga scala e trial clinici randomizzati**. Questi dovrebbero valutare l'impatto di diete isocaloriche differenziate per fonte proteica (vegetale vs. animale) sui parametri seminali e sugli esiti riproduttivi in coppie infertili.

Sul piano molecolare, occorre approfondire il ruolo della via Nrf2 e di altri pathway antiossidanti nella funzione testicolare.

Comprendere in che modo specifici composti vegetali modulano l'attività di Nrf2 nel testicolo potrebbe aprire la strada a interventi nutraceutici mirati per migliorare la qualità spermatica.

Parallelamente, **l'interazione tra microbiota intestinale e asse ipotalamo-ipofisi-gonadi** rappresenta un altro ambito promettente. Studi futuri dovranno identificare specie microbiche o metaboliti intestinali in grado di modulare la spermatogenesi, con potenziali applicazioni in ambito probiotico o dietetico personalizzato.

Un ulteriore filone di ricerca riguarda i **fitoestrogeni contenuti in alimenti vegetali**. Sarà importante valutare, attraverso studi longitudinali, se l'assunzione abituale di proteine da soia o legumi influenzi nel lungo termine i livelli ormonali e la fertilità maschile, tenendo conto di possibili interazioni genetiche individuali (es. polimorfismi dei recettori ormonali o degli enzimi metabolici).

Infine, in un'ottica di medicina personalizzata, sarà fondamentale **identificare biomarcatori metabolici e infiammatori** in grado di predire la risposta a interventi nutrizionali. Ad esempio, uomini con elevato stress ossidativo o disbiosi intestinale potrebbero rappresentare sottogruppi ideali per studi pilota su interventi dietetici mirati e probiotici specifici.

Le future ricerche dovranno integrare competenze cliniche e sperimentali — dalla nutrizione all'endocrinologia, dalla microbiologia all'immunologia riproduttiva — per chiarire come la dieta, e in particolare le proteine vegetali, influenzi la fertilità maschile in un'ottica di approccio integrato e personalizzato.

CONCLUSIONI

Le evidenze attuali suggeriscono che le proteine vegetali possano esercitare effetti favorevoli sulla fertilità maschile, attraverso meccanismi sinergici e complementari. L'adozione di una dieta ricca in fonti proteiche vegetali si associa a migliori parametri spermatici, tra cui maggiore concentrazione spermatica, miglior motilità e minore danno ossidativo al DNA, rispetto alle diete basate su proteine animali.

I benefici sembrano derivare da più fattori interconnessi:

- riduzione dello stress ossidativo testicolare, grazie all'elevato apporto di antiossidanti e all'attivazione di vie citoprotettive come Nrf2;
- sostegno metabolico alla funzione mitocondriale dello spermatozoo;
- profilo ormonale più equilibrato, con minori interferenze estrogeniche e migliore regolazione del testosterone;
- azione antinfiammatoria e modulazione del microbiota intestinale, che influenzano favorevolmente l'ambiente immunitario testicolare.

Questi effetti suggeriscono che le proteine vegetali non agiscono in modo isolato, ma attraverso una **sinergia nutrizionale complessa**, in grado di favorire la spermatogenesi e la maturazione degli spermatozoi.

Pur non potendo sostituire interventi mirati in presenza di patologie andrologiche o cause genetiche, una dieta a prevalenza vegetale rappresenta una strategia preventiva e coadiuvante a basso rischio per migliorare la fertilità maschile, specie in soggetti con disfunzioni seminali lievi o in fase di programmazione pre-concezionale.

In futuro, con il consolidarsi delle evidenze, sarà possibile definire con maggiore precisione le raccomandazioni alimentari per la salute riproduttiva maschile, includendo:

- il quantitativo ottimale e la tipologia di proteine vegetali da raccomandare;
- l'eventuale impiego di nutraceutici vegetali ad azione antiossidante;
- l'integrazione di interventi sul microbiota intestinale (diete ricche in fibre, probiotici selezionati) per sostenere la fertilità in sottogruppi specifici.

In conclusione, le proteine vegetali si configurano come un alleato promettente nella promozione della fertilità maschile, contribuendo a ottimizzare lo stato redox, la funzione metabolica, l'equilibrio endocrino e immunitario del testicolo. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per formalizzare raccomandazioni cliniche definitive, i dati attuali supportano

l'integrazione di approcci nutrizionali a base vegetale nei programmi di prevenzione e trattamento dell'infertilità maschile. Questo ambito interdisciplinare, a cavallo tra nutrizione e andrologia, offre prospettive concrete per migliorare le opportunità riproduttive maschili in un'ottica di medicina personalizzata.

1. Kljajic M, Hammadeh ME, Wagenpfeil G, Baus S, Sklavounos P, Solomayer EF, Kasoha M. *Impact of the Vegan Diet on Sperm Quality and Sperm Oxidative Stress Values: A Preliminary Study*. J Hum Reprod Sci. 2021 Oct-Dec;14(4):365-371. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_90_21. Epub 2021 Dec 31. PMID: 35197681; PMCID: PMC8812397.
2. Ferramosca A, Zara V. Diet and Male Fertility: *The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int J Mol Sci. 2022 Feb 25;23(5):2542. doi: 10.3390/ijms23052542. PMID: 35269682; PMCID: PMC8910394.
3. Signorini C, Saso L, Ghareghomi S, Telkoparan-Akillilar P, Collodel G, Moretti E. *Redox Homeostasis and Nrf2-Regulated Mechanisms Are Relevant to Male Infertility*. Antioxidants (Basel). 2024 Feb 3;13(2):193. doi: 10.3390/antiox13020193. PMID: 38397791; PMCID: PMC10886271.
4. Magill RG, MacDonald SM. *Male infertility and the human microbiome*. Front Reprod Health. 2023 Jun 9; 5:1166201. doi: 10.3389/frph.2023.1166201. PMID: 37361341; PMCID: PMC10289028.
5. Lv S, Huang J, Luo Y, Wen Y, Chen B, Qiu H, Chen H, Yue T, He L, Feng B, Yu Z, Zhao M, Yang Q, He M, Xiao W, Zou X, Gu C, Lu R. *Gut microbiota is involved in male reproductive function: a review*. Front Microbiol. 2024 May 3; 15:1371667. doi: 10.3389/fmicb.2024.1371667. PMID: 38765683; PMCID: PMC11099273.
6. Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. *Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic*. Hum Reprod. 2008 Nov;23(11):2584-90. doi: 10.1093/humrep/den243. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18650557; PMCID: PMC2721724
7. Messina M. *Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence*. Fertility and Sterility. 2010 May 1;93(7):2095-104. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.002.

8. Santacroce L, Imbimbo C, Ballini A, Crocetto F, Scacco S, Cantore S, Di Zazzo E, Colella M, Jirillo E. *Testicular Immunity and Its Connection with the Microbiota. Physiological and Clinical Implications in the Light of Personalized Medicine*. J Pers Med. 2022 Aug 20;12(8):1335. doi: 10.3390/jpm12081335. PMID: 36013286; PMCID: PMC9409709.

4. La soia e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Chiara Belli

La **relazione tra consumo di soia e fertilità maschile** è stata oggetto di numerosi studi scientifici.

La soia e i suoi derivati contengono **isoflavoni**, composti fitoestrogenici in grado di legarsi ai recettori degli estrogeni e modulare alcune funzioni endocrine, poiché presentano una struttura chimica simile agli estrogeni endogeni. Questa somiglianza ha sollevato domande sul possibile effetto di questi composti sulla funzione riproduttiva maschile, in particolare per quanto riguarda la **produzione di testosterone**, la **spermatogenesi** e la **motilità degli spermatozoi**.

Inoltre, il crescente consumo di prodotti a base di soia, sia per motivi dietetici che per la loro diffusione nei regimi alimentari vegetariani e vegani, ha portato a un aumento dell'esposizione agli isoflavoni nella popolazione maschile. La necessità di studi approfonditi è emersa dalla possibilità che tali composti possano influenzare la fertilità maschile, specialmente in soggetti già predisposti a problematiche riproduttive o con condizioni preesistenti, come l'infertilità idiopatica.

Il dibattito scientifico si è intensificato a seguito di ricerche su modelli animali che suggerivano **effetti avversi degli isoflavoni sul sistema riproduttivo**, rendendo cruciale l'indagine sugli effetti nell'uomo attraverso studi clinici e metanalisi.

Negli ultimi anni, **due importanti metanalisi** hanno sintetizzato le evidenze disponibili, fornendo un quadro più chiaro sugli effetti della soia sulla fertilità maschile.

La **prima metanalisi** rilevante è stata condotta da *Messina et al.* nel 2010 (2), analizzando i dati di numerosi studi clinici randomizzati che valutavano l'impatto degli isoflavoni di soia sui livelli di testosterone negli uomini. I risultati hanno dimostrato che

il consumo di soia non altera significativamente i livelli sierici di testosterone totale o libero, suggerendo che l'effetto degli isoflavoni sulla funzione endocrina maschile sia trascurabile nei soggetti sani. Inoltre, non sono state osservate variazioni nei livelli di **SHBG** (Sex Hormone Binding Globulin), indicando che il metabolismo ormonale rimane sostanzialmente inalterato.

Un aggiornamento di questa revisione è stato pubblicato nel 2021 da *Reed et al.* (1), includendo un numero ancora maggiore di studi clinici randomizzati (41 in totale). Anche questa metanalisi ha confermato che **né la soia né gli isoflavoni influenzano in modo significativo i livelli di testosterone, estradiolo o estrogeni negli uomini**, anche con un consumo fino a 150 mg al giorno di isoflavoni, ben superiore alla quantità tipica assunta attraverso la dieta. Questo studio ha quindi rafforzato l'evidenza che la soia non compromette la salute ormonale maschile, dissipando le preoccupazioni su possibili effetti negativi derivanti dal consumo regolare di soia.

Oltre agli effetti sugli ormoni, alcuni studi sperimentali hanno esaminato il ruolo della soia sulla qualità dello sperma e sulla fertilità maschile:

- *Chavarro et al. (2008)* (3) hanno condotto uno studio osservazionale su uomini che frequentavano cliniche per la fertilità, trovando una correlazione tra elevato consumo di soia e riduzione della concentrazione spermatica. Tuttavia, l'assenza di alterazioni nei livelli ormonali suggerisce che il meccanismo sottostante potrebbe non essere direttamente legato all'endocrinologia riproduttiva.
- *Beaton et al. (2010)* (5) hanno condotto uno studio randomizzato su uomini sani, non rilevando effetti negativi della soia su volume spermatico, motilità o morfologia degli spermatozoi, supportando l'idea che il consumo moderato non abbia impatti avversi sulla qualità seminale.

Concludendo, le evidenze attuali, basate principalmente sulle due metanalisi più ampie disponibili, indicano che:

- il consumo moderato di soia non influenza significativamente i livelli di testosterone negli uomini sani;
- alcuni studi sperimentali suggeriscono una riduzione della concentrazione spermatica con elevate assunzioni di soia, ma senza un impatto sugli ormoni sessuali (4).

In conclusione, **non vi sono indicazioni per sconsigliare il consumo di soia negli uomini fertili**, ma potrebbe essere prudente **monitorare l'assunzione nei soggetti con problemi di fertilità**. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi su studi longitudinali che possano chiarire eventuali impatti a lungo termine degli isoflavoni sulla salute riproduttiva maschile.

1. Reed KE, Camargo J, Hamilton-Reeves J, Kurzer M, Messina M. *Neither soy nor isoflavone intake affects male reproductive hormones: An expanded and updated meta-analysis of clinical studies*. Reproductive Toxicology. 2021;100:60-67. doi:10.1016/j.reprotox.2020.12.019.
2. Hamilton-Reeves JM, Vazquez G, Duval SJ, Phipps WR, Kurzer MS, Messina MJ. *Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: results of a meta-analysis*. Fertility and Sterility. 2010;94(3):997-1007. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.04.038.
3. Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. *Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic*. Human Reproduction. 2008;23(11):2584-2590. doi:10.1093/humrep/den243.
4. Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. *Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males*. Clinical Science. 2001;100(6):613-618. doi:10.1042/cs1000613.
5. Beaton LK, McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW, Duncan AM. *Soy protein isolates of varying isoflavone content do not adversely affect semen quality in healthy young men*. Fertility and Sterility. 2010;94(5):1717-1724. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.08.055.

6. I grassi e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Edera Rizzo

La **fertilità maschile** è influenzata da molteplici fattori ambientali e nutrizionali, tra cui l'**apporto di grassi nella dieta**. I grassi alimentari giocano un ruolo chiave nella regolazione della spermatogenesi, della qualità spermatica e dell'equilibrio ormonale. Esistono diversi tipi di grassi con effetti differenti sulla fertilità e il loro consumo in eccesso o in difetto può alterare significativamente la capacità riproduttiva maschile.

TIPOLOGIE DI ACIDI GRASSI E I LORO EFFETTI SULLA FERTILITÀ MASCHILE

Gli acidi grassi possono essere classificati in tre principali categorie: grassi saturi (**SFA**), grassi monoinsaturi (**MUFA**) e grassi polinsaturi (**PUFA**), tra cui si trovano gli omega-3 e gli omega-6.

ACIDI GRASSI SATURI:

- si trovano principalmente in carni rosse, latticini interi, burro e oli tropicali (come olio di palma e cocco);
- un consumo eccessivo è stato associato a una riduzione della concentrazione e motilità spermatica (1, 3);
- favoriscono uno stato infiammatorio cronico e aumentano lo stress ossidativo, riducendo la funzionalità mitocondriale degli spermatozoi (4, 6, 7);
- sono implicati in un'alterata produzione di testosterone, con effetti negativi sulla spermatogenesi (9).

ACIDI GRASSI TRANS:

- presenti in alimenti industriali, margarine idrogenate, alimenti da fast food e prodotti da forno;
- peggiorano la qualità spermatica: alterano la membrana cellulare degli spermatozoi, peggiorano la motilità e la capacità di fecondazione (3, 6)
- incrementano il colesterolo LDL e riducono il colesterolo HDL, con conseguenti squilibri metabolici che interferiscono negativamente sulla fertilità (8);

- aumentano lo stress ossidativo e il danno al DNA spermatico, compromettendo la normale divisione cellulare e riducendo le probabilità di concepimento (7, 9).

ACIDI GRASSI MONOINSATURI (MUFA):

- si trovano in abbondanza nell'olio extravergine d'oliva, avocado, noci e semi oleosi;
- favoriscono la produzione di testosterone e il corretto equilibrio ormonale, migliorando la spermatogenesi (2, 4);
- contribuiscono a una migliore fluidità delle membrane spermatiche, facilitando la mobilità degli spermatozoi (5);
- hanno effetti antinfiammatori e migliorano la circolazione sanguigna nei testicoli, contribuendo a una migliore ossigenazione dei tessuti riproduttivi.

ACIDI GRASSI POLINSATURI (PUFA): OMEGA-3 E OMEGA-6:

- gli omega-3 si trovano prevalentemente nel pesce grasso (salmone, sgombero, sardine), nei semi di lino e di chia, nelle alghe e nelle noci;
- migliorano in modo significativo la qualità del liquido seminale, aumentando la concentrazione, la motilità e la morfologia degli spermatozoi (2, 4, 5, 6, 9);
- contribuiscono alla stabilità e alla funzionalità delle membrane spermatiche, rafforzandone l'integrità strutturale e la resistenza allo stress ossidativo (6);
- sostengono il metabolismo mitocondriale degli spermatozoi, ottimizzando la produzione di energia necessaria per una buona motilità;
- gli omega-6 sono abbondanti negli oli vegetali raffinati (mais, girasole, soia) e in numerosi alimenti processati;
- pur essendo acidi grassi essenziali, un loro consumo eccessivo può favorire stati infiammatori cronici che compromettono la qualità spermatica (5, 9);
- un rapporto squilibrato tra omega-3 e omega-6, con una prevalenza di questi ultimi, può alterare la spermatogenesi e aumentare lo stress ossidativo, influenzando negativamente la fertilità.

MECCANISMI D'AZIONE DEI GRASSI SULLA FERTILITÀ MASCHILE

I grassi influenzano la fertilità maschile attraverso diversi meccanismi fisiologici e biochimici:

- **alterazione della membrana spermatica:** la membrana degli spermatozoi, ricca di fosfolipidi, è caratterizzata da un'elevata fluidità, essenziale per garantire motilità e capacità fecondante. L'integrazione di acidi grassi insaturi, in particolare omega-3, migliora tale fluidità, ottimizzando la funzionalità spermatica (2, 4, 5). Al contrario, un eccesso di grassi saturi e trans ne determina l'irrigidimento, compromettendo la vitalità e l'efficacia degli spermatozoi (3, 6);
- **effetti sul metabolismo mitocondriale:** i mitocondri spermatici forniscono l'energia necessaria al movimento degli spermatozoi. Gli omega-3 favoriscono una maggiore produzione di ATP e riducono lo stress ossidativo mitocondriale (4, 6). Al contrario, l'accumulo di grassi saturi è stato associato a una minore efficienza energetica e a un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), con conseguente danno al DNA spermatico (7);
- **regolazione ormonale:** i lipidi svolgono un ruolo determinante nella sintesi del testosterone. I grassi insaturi, in particolare MUFA e PUFA, supportano la produzione di ormoni sessuali e l'equilibrio endocrino. Un consumo eccessivo di grassi saturi e trans può invece interferire con l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, determinando una riduzione delle gonadotropine e un calo dei livelli di testosterone (9);
- **impatto sull'infiammazione sistemica:** i grassi trans e un eccesso di omega-6 favoriscono un ambiente pro-infiammatorio che compromette la qualità spermatica. Al contrario, gli omega-3 esercitano un'azione antinfiammatoria, migliorando la funzionalità testicolare e sostenendo la spermatogenesi (5, 9).

L'IMPORTANZA DELL'EQUILIBRIO TRA OMEGA-3 E OMEGA-6

Il bilancio tra acidi grassi omega-3 e omega-6 è fondamentale per la salute riproduttiva maschile. Mentre gli omega-3 esercitano effetti benefici sulla qualità dello sperma e sulla modulazione dei processi infiammatori, un eccesso di omega-6 può contribuire all'instaurarsi di uno stato infiammatorio sistemico, con conseguenze negative sulla spermatogenesi (6).

STRATEGIE NUTRIZIONALI PER MIGLIORARE LA FERTILITÀ MASCHILE IN FUNZIONE DEI GRASSI:

- **sostituire i grassi saturi e trans con grassi insaturi:** ridurre l'assunzione di carni ad alto contenuto lipidico, alimenti fritti e prodotti da forno industriali, privilegiando fonti lipidiche di qualità come olio extravergine d'oliva, pesce azzurro e frutta secca oleosa;
- **incrementare l'apporto di omega-3:** integrare regolarmente la dieta con pesce grasso (salmone, sgombero, sardine), semi di lino e di chia, alghe e frutta a guscio, per supportare la funzionalità testicolare e la qualità spermatica;
- **limitare l'eccesso di omega-6:** moderare l'utilizzo di oli vegetali raffinati (come mais, girasole e soia) e ridurre il consumo di prodotti industriali e snack confezionati, spesso ricchi di acidi grassi omega-6 proinfiammatori;
- **evitare i grassi trans:** leggere attentamente le etichette nutrizionali per identificare ed escludere alimenti contenenti oli vegetali idrogenati o parzialmente idrogenati, noti per il loro impatto negativo sulla fertilità;
- **supportare l'azione lipidica con antiossidanti naturali:** associare a una dieta lipidica bilanciata un'adeguata assunzione di micronutrienti ad azione antiossidante, quali zinco, selenio e vitamina E, al fine di contrastare lo stress ossidativo e proteggere l'integrità del DNA spermatico.

CONCLUSIONI

I diversi profili lipidici influenzano in modo differenziato la funzione riproduttiva maschile. Gli acidi grassi saturi e trans sono correlati a una riduzione della qualità seminale e a disfunzioni endocrine, in particolare a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Al contrario, i grassi monoinsaturi e polinsaturi, in particolare gli omega-3, mostrano un effetto favorevole sulla spermatogenesi, sulla motilità spermatica e sull'integrità del DNA del gamete maschile. Un **pattern alimentare bilanciato**, che privilegi fonti lipidiche di elevata qualità biologica — come olio extravergine d'oliva, pesce azzurro e frutta secca — può contribuire al miglioramento della qualità spermatica e alla riduzione del rischio di subfertilità. È quindi indicato ridurre l'apporto di acidi grassi saturi e trans e ottimizzare il rapporto tra omega-3 e omega-6, al fine di modulare l'infiammazione sistemica e sostenere la funzione gonadica.

Le attuali evidenze suggeriscono che l'intervento nutrizionale mirato rappresenti un'opzione strategica nella gestione integrata dell'infertilità maschile.

1. Pini T, Raubenheimer D, Simpson SJ, Crean AJ. *Obesity and Male Reproduction; Placing the Western Diet in Context*. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:622292. doi: 10.3389/fendo.2021.622292.
2. Salas-Huetos A, Arvizu M, Mínguez-Alarcón L, et al. *Women's and men's intake of omega-3 fatty acids and their food sources and assisted reproductive technologies outcomes*. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(1):97.e1–97.e10. doi:10.1016/j.ajog.2022.03.053.
3. Pecora G, Sciarra F, Gangitano E, Venneri MA. *How Food Choices Impact on Male Fertility*. Curr Nutr Rep. 2023;12:163–173. doi:10.1007/s13668-023-00503-x.
4. Ferramosca A, Zara V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2542. doi:10.3390/ijms23052542.
5. Cardoso BR, Fratezzi I, Kellow NJ. *Nut Consumption and Fertility: a Systematic Review and Meta-Analysis*. AdvNutr.2024;15(1):100153. doi:10.1016/j.advnut.2023.100153.
6. Łakoma K, Kukharuk O, Śliż D. *The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility*. Nutrients. 2023;15(5):1180. doi:10.3390/nu15051180.
7. Bobjer J, Naumovska M, Giwercman A. *High Prevalence of Androgen Deficiency and Abnormal Lipid Profile in Infertile Men with Non-obstructive Azoospermia*. Int J Androl. 2012;35(5):725–734. doi:10.1111/j.1365-2605.2012.01277.x.
8. Attaman JA, Toth TL, Furtado J, Campos H, Hauser R, Chavarro JE. *Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic*. Hum Reprod. 2012;27(5):1466–1474. doi:10.1093/humrep/des065.
9. Stoffel W, Schmidt-Soltau I, Binczek E, et al. *Dietary ω 3- and ω 6-Polyunsaturated Fatty Acids Reconstitute Fertility of Juvenile and Adult Fads2-Deficient Mice*. Mol Metab. 2020;36:100974. doi:10.1016/j.molmet.2020.100974.

7. La caffeina e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Valentina Balò

La **caffeina** (1,3,7-trimetilxantina) è una **sostanza psicoattiva naturale** presente in alimenti e bevande comuni come **caffè, tè, bibite analcoliche** (in particolare cola ed energy drink) e **cioccolato**. Attraversa facilmente le membrane biologiche, si distribuisce rapidamente nei tessuti corporei e può essere rilevata nella saliva, nel latte materno, nell'embrione e nel neonato. La caffeina è assorbita in modo quasi completo per via orale (biodisponibilità ~100%) e raggiunge il picco ematico tra 15 e 45 minuti dopo l'assunzione.

Tra i suoi **effetti biologici** si annoverano: stimolazione del sistema nervoso centrale, aumento della secrezione di catecolamine, rilassamento della muscolatura liscia e incremento della frequenza cardiaca. Un consumo moderato può apportare benefici sul sistema cardiovascolare e sul metabolismo di carboidrati e lipidi, mentre un'assunzione eccessiva può risultare dannosa per la salute generale.

EFFETTI DELLA CAFFEINA SULLA FERTILITÀ MASCHILE

La **relazione tra caffeina e fertilità maschile** è stata indagata in numerosi studi, ma i risultati sono spesso discordanti. Una revisione sistematica ha evidenziato che un consumo moderato di caffeina, da parte di uomini e donne nell'anno precedente a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), non è correlato ad esiti negativi (1).

In particolare, l'analisi degli studi ha considerato **tre parametri principali**: qualità del liquido seminale, integrità del DNA spermatico e tempo necessario al concepimento. Nella maggior parte delle ricerche, **caffeina da fonti come caffè, tè e cacao non sembra alterare significativamente i parametri seminali**. Tuttavia, il consumo di bevande contenenti cola o altre bibite analcoliche caffeinate è stato associato a una riduzione del

volume seminale, del numero e della concentrazione degli spermatozoi. Alcuni studi hanno anche rilevato una **correlazione tra consumo di caffeina e aumento dei livelli plasmatici di testosterone e SHBG** (globulina legante gli ormoni sessuali) (2). **È stato ipotizzato che la caffeina possa influenzare negativamente il metabolismo glicolitico e ossidativo delle cellule di Sertoli**, riducendo così il potenziale riproduttivo maschile. Tale interferenza potrebbe verificarsi sia durante la vita fetale sia in età adulta, coinvolgendo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Un ulteriore punto di interesse è rappresentato dal **possibile impatto della caffeina sull'integrità del DNA spermatico**. Il danno al DNA può derivare da fattori testicolari e post-testicolari, compreso lo stress ossidativo (3).

In una revisione recente, *Pecora e colleghi* confermano la difficoltà di tracciare un effetto univoco della caffeina sulla fertilità: da un lato, infatti, essa sembra associarsi a una riduzione del numero totale di spermatozoi, a un aumento delle anomalie morfologiche e del danno al DNA; dall'altro lato, potrebbe favorire la motilità spermatica e il metabolismo energetico delle cellule testicolari (4).

Inoltre, **il rischio di dispermia sembrerebbe aumentare proporzionalmente al numero di tazze di caffè consumate quotidianamente** (1, 5). Tuttavia, uno studio condotto su oltre 2500 giovani uomini danesi, ha rilevato solo una lieve riduzione della conta spermatica totale in relazione a un consumo eccessivo di caffeina (6).

CONCLUSIONI

L'interpretazione degli effetti della caffeina sulla fertilità maschile è complessa e resa difficile dalla presenza di numerosi fattori confondenti. La variabilità nei metodi di valutazione, nelle fonti di caffeina e nelle dosi assunte limita la comparabilità dei risultati. Sebbene alcune evidenze suggeriscano un potenziale effetto negativo, i dati restano contrastanti e non conclusivi. **Saranno necessari ulteriori studi clinici ben disegnati**, con criteri metodologici rigorosi, per chiarire in maniera definitiva il ruolo della caffeina nella funzionalità riproduttiva maschile.

1. Ricci E, et al. *Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review*. NutrJ.2017;16(1):37. DOI: 10.1186/s12937-017-0257-2
2. Dias TR, et al. *Dose-dependent effects of caffeine in human Sertoli cells metabolism and oxidative profile: relevance for male fertility*. Toxicology. 2015;328:12-20. DOI: 10.1016/j.tox.2014.12.001
3. Zini A, Albert O, Robaire B. *Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards*. Andrology. 2014;2:322-325. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00193.x
4. Pecora G, et al. *How Food Choices Impact on Male Fertility*. Curr Nutr Rep. 2023;12:864-876. DOI:10.1007/s13668-023-00503-x
5. Wesselink AK, et al. *Caffeine and caffeinated beverage consumption and fecundability in a preconception cohort*. Reprod Toxicol. 2016;62:39-45. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.04.022
6. Jensen TK, et al. *Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men*. Am J Epidemiol. 2010;171(8):883-891. DOI: 10.1093/aje/kwq007

Sezione
6

Alimentazione e fertilità

MODELLI ALIMENTARI

1. La dieta mediterranea e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Anna Borraccino

Alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, il modello alimentare che appare maggiormente correlato a un miglioramento significativo della fertilità maschile è la **dieta mediterranea**.

Una stretta aderenza a questo stile alimentare è stata associata a un incremento rilevante della concentrazione spermatica, della conta totale degli spermatozoi e della loro motilità.

MA COSA SI INTENDE PER DIETA MEDITERRANEA?

Con questo termine si fa riferimento al **modello alimentare tradizionalmente adottato dalle popolazioni che risiedono nelle aree che si affacciano sul Mar Mediterraneo**, come Italia, Grecia, Turchia, Libano, Marocco e diversi paesi del Medio Oriente e del Nord Africa.

La dieta mediterranea si caratterizza per alcuni elementi cardine:

- elevato apporto di frutta, verdura, cereali integrali, legumi, frutta secca e semi oleosi;
- utilizzo prevalente dell'olio extravergine di oliva come principale fonte di grassi;
- consumo regolare di pesce e frutti di mare, almeno due volte a settimana;
- assunzione moderata o ridotta di latticini e carni bianche;
- introduzione controllata di uova, con una frequenza di una fino a quattro volte a settimana;
- consumo di vino in quantità modeste, generalmente in occasione dei pasti e non più di una volta a settimana;
- assunzione sporadica di carni rosse e zuccheri raffinati.

Il modello alimentare definito come dieta mediterranea, pur non essendo rigidamente codificato, si distingue per un'elevata assunzione di frutta e verdura ricche in flavonoidi, di cereali integrali e fibre, nonché di acidi grassi mono e polinsaturi, provenienti principalmente da olio extravergine di oliva, frutta secca e pesce. Contestualmente, prevede un ridotto apporto di carni rosse e zuccheri raffinati.

Tale assetto nutrizionale è stato associato a un **miglioramento della qualità del liquido seminale**, verosimilmente in virtù delle sue proprietà antinfiammatorie e antiossidanti (1).

I flavonoidi, appartenenti alla classe dei polifenoli di origine vegetale, hanno suscitato crescente interesse nella comunità scientifica per le loro proprietà benefiche sulla salute riproduttiva maschile. In particolare, essi sono in grado di contrastare lo **stress ossidativo**, un noto fattore patogenetico dell'infertilità maschile.

L'assunzione regolare di polifenoli naturali può contribuire a prevenire o mitigare i danni indotti dai radicali liberi e dagli inquinanti ambientali, i quali si accumulano nell'organismo umano e possono compromettere anche la cellula più vulnerabile: lo **spermatozoo** (1,9).

Parallelamente, l'apporto di fibre alimentari derivanti da cereali integrali, frutta e verdura, promuove l'**eubiosi del microbiota intestinale**, favorendo la regolazione del metabolismo e del pH intestinale. Tali effetti si associano a un incremento del volume seminale, della concentrazione spermatica e, in generale, a un miglioramento dei parametri seminali.

Infine, l'assunzione di acidi grassi insaturi — in particolare polinsaturi (PUFA) e monoinsaturi (MUFA) — si è dimostrata efficace nella **riduzione dello stress ossidativo e dei livelli di colesterolo**. Questi effetti contribuiscono a una minore frammentazione del DNA spermatico, con conseguente miglioramento della concentrazione, della motilità e della qualità globale degli spermatozoi (8).

Uno studio condotto in Grecia, ha evidenziato che gli uomini con bassa aderenza al modello alimentare mediterraneo presentavano una probabilità circa 2,6 volte maggiore di

mostrare una ridotta concentrazione spermatica, rispetto a coloro che seguivano una dieta conforme ai principi mediterranei. Inoltre, tali soggetti mostravano alterazioni significative anche nella conta totale degli spermatozoi e nella loro motilità (2).

Un'ulteriore **indagine**, che ha confrontato soggetti aderenti a una dieta mediterranea con quelli che seguivano uno stile alimentare di tipo occidentale (caratterizzato da un'elevata assunzione di prodotti industriali, carni lavorate e snack ad alta densità calorica), ha rilevato una **correlazione positiva tra dieta mediterranea e conta spermatica**. Al contrario, gli uomini che seguivano una cosiddetta Western diet, soprattutto se in condizione di obesità, presentavano una significativa riduzione della concentrazione spermatica (3).

Inoltre, uno studio condotto da *Salas-Huetos et al.* ha dimostrato che l'integrazione di una dieta occidentale con frutta secca a guscio — in particolare noci, nocciole e mandorle, elementi cardine della dieta mediterranea — migliora significativamente i principali parametri seminali in uomini sani in età fertile, riducendo i tassi di frammentazione del DNA spermatico (4).

Il gruppo di ricerca guidato da *Domínguez-Víasno* ha condotto uno studio sperimentale su ratti adulti, della durata di 24 settimane, dimostrando che una **dieta arricchita con olio extravergine di oliva**, alimento simbolo della dieta mediterranea, **determina un aumento dell'attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV)**. Questo enzima è implicato nella regolazione del metabolismo del glucosio e nei processi di detossificazione a livello testicolare (5).

Elevati livelli di attività della DPP-IV risultano associati a una migliore immunoprotezione nel tessuto testicolare. È noto, infatti, che acidi grassi mono e polinsaturi, così come il colesterolo, influenzano l'attività di enzimi chiave come la glutamil aminopeptidasi testicolare e la gamma-glutamil transpeptidasi. Tali effetti contribuiscono al potenziale benefico dell'olio extravergine d'oliva sulla fertilità maschile, favorendo l'incremento dell'attività testicolare della DPP-IV (5).

Un ulteriore contributo antiossidante proviene dalla **curcumina**, principio attivo presente nel rizoma in polvere di *Curcuma*

longa, utilizzata anche in preparazioni tipiche della dieta mediterranea (come il “latte di curcuma” o il riso giallo mediterraneo). La curcumina esplica una **duplice azione**: da un lato favorisce l’eliminazione diretta delle specie reattive dell’ossigeno (ROS), dall’altro stimola indirettamente l’attività degli enzimi antiossidanti. Il suo consumo, come alimento o integratore, si è dimostrato efficace nel migliorare la funzione spermatica e testicolare, riducendo infiammazione, stress ossidativo e apoptosi (6).

Il potenziale impatto della dieta mediterranea sulla fertilità maschile è stato indagato anche in ambito di **Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)**, valutando gli outcome clinici e la capacità fecondante in vitro degli spermatozoi provenienti da soggetti con alta aderenza a tale modello alimentare.

Uno studio condotto nei Paesi Bassi ha evidenziato che le coppie che seguono una dieta mediterranea nella fase pre-concezionale mostrano una maggiore probabilità di successo nei trattamenti di fecondazione assistita, con tassi di gravidanza significativamente superiori (7)



1. Ferramosca, A.; Zara, V. *Diet and Male Fertility: The impact of nutrients and antioxidants on sperm energetic metabolism*. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2542
2. Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Douka L, Mastominas M, Yiannakouris N. *Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility*. Hum Reprod. 2017 Jan; 32(1):215-222. Epub 2016 Nov 14.
3. Cutillas-Tolín A, Minguez-Alarcon L, Mendiola J, Lopez-Espin JJ, Jorgensen N, Navarrete-Munoz EM, Torres-Cantero AM, Chavarro JE. *Mediterranean and western dietary patterns are related to marks of testicular function among healthy men*. Hum Reprod. 2015 Dec; 3(12):2945-55. doi: 10.1093/humrep/dev236. Epub 2015 Sep 25
4. Salas-Huetos A., James ER., Kenneth I Aston , Timothy G Jenkins, Douglas T Carrell. *Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns*. Reprod Biol 2019 Sep;19(3):219-224. doi: 10.1016/j.repbio.2019.07.005. Epub 2019 Jul 30.
5. Domínguez-Vías G, Segarra A.B., Martínez-Cañamero M., Ramírez-Sánchez M., Prieto I, *Influence of a Virgin Olive Oil versus Butter Plus Cholesterol-Enriched Diet on Testicular Enzymatic Activities in Adult Male Rats*. Int J Mol Sci. 2017 Aug 4;18(8):1701. doi: 10.3390/ijms18081701
6. Tsao C-W, Ke P-S, Yang H-Y, et al. *Curcumin remedies testicular function and spermatogenesis in male mice with low-carbohydrate-diet-induced metabolic dysfunction*. Int J Mol Sci 2022;23:10009.
7. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy*. Fertil Steril 2010 Nov.94(6):2096-101. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.12.079. Epub 2010 Mar 1

8. Sehrawat N., Sharma U., Yadav M., Sharma V., Dey V., Emran, Sharma, Dhama. *Dietary patterns and fertility status in men: Mediterranean diet does make a difference in ameliorating the rise in male infertility problems due to changing life-style.* Int J Surg 2023 Mar 1;109(3):564-567. doi: 10.1097/JS9.0000000000000158.

9. Montano L, Maugeri A, Volpe MG, et al. *Mediterranean diet as a shield against male infertility and cancer risk induced by environmental pollutants: a focus on flavonoids.* Int J Mol Sci 2022;23:1568.

2. “MedEubiotica” Dieta Mediterranea BIO per la resilienza umana ed ambientale

A cura del Dott. Luigi Montano

IL MODELLO ECOFOODFERTILITY PER LA DETOSSIFICAZIONE DA INQUINANTI AMBIENTALI

L’**impatto delle attività umane sull’ambiente** sta raggiungendo livelli sempre più critici, con conseguenze che si ripercuotono direttamente sulla salute degli ecosistemi e dell’uomo. Inquinamento atmosferico, uso massiccio di pesticidi, contaminazione di suoli e acque stanno determinando una crisi ambientale globale che colpisce in modo crescente la qualità del cibo, la fertilità del terreno e, in ultima analisi, la **salute umana**, in particolare quella **riproduttiva**. Numerosi studi scientifici confermano che gli inquinanti chimici e fisici sono oggi una delle più importanti minacce per la salute pubblica, con effetti non solo diretti ma anche **transgenerazionali** (1). Essi agiscono come **stressori ambientali**, innescando processi di stress ossidativo, danni al DNA, alterazioni epigenetiche e compromettendo la funzionalità di organi e apparati (2,3).

Il sistema riproduttivo è tra i più vulnerabili: secondo l’OMS, il 17,5% delle coppie nel mondo soffre di infertilità e, sul fronte prettamente maschile, tra il 1973 e il 2018, si è registrato un **calo del 62,3% della conta spermatica a livello globale** (4,5). In questo scenario, **l’agricoltura sostenibile e in particolare i sistemi di coltivazione agroecologici**, si pongono come strumenti fondamentali per affrontare la sfida ambientale e sanitaria. Le pratiche agroecologiche, migliorano la qualità del suolo, favoriscono la biodiversità microbica, aumentano la fertilità e il

contenuto nutrizionale degli alimenti. Questo approccio porta benefici anche sul fronte climatico: incrementa il trattenimento di acqua, riduce l'erosione dei terreni, aumenta la fertilità e i contenuti di humus, favorendo il sequestro di carbonio e contribuendo alla riduzione delle emissioni di gas serra (6,7).

In parallelo, gli **alimenti biologici**, provenienti da questo sistema di coltivazione, rispetto a quelli coltivati in modo convenzionale, hanno un contenuto maggiore di fitonutrienti con proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, detossificanti e contribuiscono in maniera rilevante alla resilienza dell'organismo nei confronti degli inquinanti (8-12). **Composti bioattivi**, come flavonoidi e carotenoidi hanno, infatti, la capacità di interagire sia direttamente con i contaminanti ambientali, riducendone le concentrazioni tissutali e favorendone l'eliminazione, grazie ad un'attività chelante, sia a ridurre gli effetti con la loro attività antiossidante e di modulazione epigenetica (12).

La **Dieta Mediterranea**, ricca di vegetali, legumi, semi e frutta, dunque di fitonutrienti, è riconosciuta essere particolarmente protettiva nei confronti di diverse patologie cronico-degenerative e anche di quelle riproduttive, peraltro, quando composta da alimenti biologici, amplifica le sue già note proprietà salutari (12,13,14).

Partendo dall'approccio della "**Medicina eubiotica**" definita da *Lago Galdston* (15), come quella che mira a promuovere il benessere complessivo degli individui in relazione all'ambiente e alla sana alimentazione, la **MedEubiotica** (16), può essere definita una **nuova interpretazione della dieta mediterranea che integra i principi della Medicina Eubiotica**, non limitandosi solo a migliorare la salute individuale, ma a promuovere anche la resilienza umana all'inquinamento ambientale, proteggendo in particolare la salute riproduttiva, sempre più minacciata dagli stress ambientali (chimici e fisici). In quest'ottica, la MedEubiotica si fonda su una dieta mediterranea arricchita da alimenti biologici ed eubiotici, che sostengono la salute microbica del suolo, migliorano la qualità nutrizionale degli alimenti e supportano i meccanismi di detossificazione del corpo umano. Il progetto di ricerca **EcoFoodFertility** (17) sta esplorando proprio queste dinamiche, mettendo in pratica misure di resilienza in aree ad alta pressione ambientale, con un focus sulla fertilità umana, in particolare quella maschile. Il liquido

seminale si è dimostrato, dagli studi di comparazione con altre matrici biologiche (sangue, urine), in coorti omogenee di maschi sani per età, stili di vita ed indici di massa corporea residenti in aree a differente pressione ambientale, un indicatore particolarmente precoce e sensibile agli insulti ambientali con valore anche predittivo per patologie che vanno oltre l'aspetto propriamente riproduttivo. Il progetto, nella sua seconda fase, quella di intervento, **esamina come una dieta mediterranea con alimenti biologici possa contrastare gli inquinanti ed i loro effetti negativi sulla salute umana, a partire da quella riproduttiva**. In un contesto di **One Health**, che riconosce l'interconnessione tra la salute umana, animale e ambientale, la MedEubiotica rappresenta una risposta innovativa alle sfide sanitarie e ambientali del nostro tempo.

Questa visione integrata della dieta mediterranea, che unisce i benefici degli alimenti biologici e della medicina eubiotica, offre una nuova chiave di lettura per la resilienza umana e ambientale. In estrema sintesi, la combinazione di dieta mediterranea, pratiche agricole sostenibili e medicina preventiva, come suggerito dal modello della MedEubiotica del progetto EcoFoodFertility, rappresenta una risposta concreta per garantire il benessere dell'individuo e la sostenibilità del nostro pianeta.

1. Hannah, L., et al. (2019). *Transgenerational Impact of Environmental Change*. Adv Exp Med Biol; 1200:71-89
2. Y.A. Hajam YA, et al. (2022). *Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives* Cells, 11 (3), 10.3390/cells11030552
3. Dwivedi S et al. (2022). *Environmental toxicants, oxidative stress and health adversities: interventions of phytochemicals*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 74, Issue 4, Pages 516–536, <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab044>
4. *Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021* su: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978920068315>.
5. Levine H et al. (2023). *Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries*. Hum Reprod Update. 29(2):157–176. doi: 10.1093/humupd/dmac035.
6. Tuomisto, HL et al. (2012). *Does organic farming reduce environmental impacts? A meta-analysis of European Research* J Environ Manage 15;112:309–20.
7. <https://rodaleinstitute.org/science/farming-systems-trial/>
8. Palupi E et al. (2012). *Comparison of nutritional quality between conventional and organic dairy products: A meta-analysis*. J. Sci. Food Agric. 92, 2774– 2781. 13.
9. Heimler D et al. (2012). *Conventional, organic and biodynamic farming: differences in polyphenol content and antioxidant activity of Batavia lettuce*. J Sci Food Agric. 92(3):551–6.
10. Kelly FJ (2004). *Dietary antioxidants and environmental stress*. Proc Nutr Soc. 63(4):579–85

11. Chung, R.T. (2017). *Detoxification effects of phytonutrients against environmental toxicants and sharing of clinical experience on practical applications*. Environ Sci Pollut Res Int.2;24(10):8946-8956

12. Montano L et al. (2022). *Mediterranean Diet as a Shield against Male Infertility and Cancer Risk Induced by Environmental Pollutants: A Focus on Flavonoids*. Int J Mol Sci. 2022 Jan 29;23(3):1568. doi: 10.3390/ijm

13. Vigar V et al. (2019). *A Systematic Review of Organic Versus Conventional Food Consumption: Is There a Measurable Benefit on Human Health*. Nutrients. 18;12(1). pii: E7. doi: 10.3390/nu12010007. Review s23031568

14. Corsetti V, Notari T, Montano L (2023). *Effects of the low-carb organic Mediterranean diet on testosterone levels and sperm DNA fragmentation*. Current Research in Food Science Volume 7, 100636 <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100636>

15. Galdston I. (1944). *Eubiotic Medicine*. Science. Jul 28;100(2587):76. doi: 10.1126/science.100.2587.76

16. Montano L. (2024). *Medeubiotics: Building resilience against environmental pollutants through agroecology, organic mediterranean diet and eubiotics to protect ecosystem, soil and human health*. Abstract Book Section 2. Soil and Humanity, ID ABS WEB 138251, Centennialius Celebration and Congress of the International Union of Soil Science, Florence 19-21, 2024 https://drive.google.com/file/d/1mcb1TzR1wfY1b4vLAa-ceHAYg_y_K3vzq/view6

17. www.ecofoodfertility.it

3. La dieta chetogenica e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Roberta Russo

INTRODUZIONE

La **dieta chetogenica (KD, ketogenic diet)** è un modello nutrizionale caratterizzato da un basso apporto di carboidrati, un contenuto medio-alto di grassi e un adeguato apporto proteico. Inizialmente sviluppata negli anni '20 per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, ha dimostrato, a partire dagli anni '60, efficacia anche nella riduzione del peso corporeo, dell'ipercolesterolemia e dell'iperglicemia nei soggetti obesi (1,2).

Numerosi studi hanno evidenziato una **correlazione tra indice di massa corporea (BMI) elevato e peggioramento della qualità del liquido seminale** (3). La quantità e la tipologia dei grassi assunti con la dieta, influenzano significativamente la salute spermatica (4). Esiste una stretta associazione tra sovrappeso, obesità e ipogonadismo, che sottolinea il ruolo centrale dell'alimentazione nella regolazione della funzione riproduttiva maschile (5,6). Gli **effetti positivi** della **KD** sulla regolazione metabolica, sull'infiammazione e sullo stress ossidativo, suggeriscono un potenziale ruolo di questo approccio nutrizionale nel supporto alla fertilità maschile.

MECCANISMI METABOLICI DELLA DIETA CHETOGENICA

La KD simula una **condizione di digiuno**, inducendo la **β -ossidazione degli acidi grassi e la sintesi di corpi chetonici** (acetone, acetoacetato e β -idrossibutirrato), utilizzati come substrati energetici alternativi al glucosio. In particolare, lo β -idrossibutirrato (β -HB), principale corpo chetonico prodotto durante la chetosi, esercita un effetto positivo sulla motilità degli spermatozoi. L'esposizione degli spermatozoi a β -HB è stata

associata a un incremento della motilità progressiva e al miglioramento della motilità generale negli spermatozoi capaci, ovvero sottoposti a modificazioni fisiologiche che li rendono fertili (7,8).

IL SISTEMA RIPRODUTTIVO MASCHILE E IL RUOLO DEGLI ORMONI

La produzione degli spermatozoi avviene nei testicoli attraverso un processo chiamato **spermatogenesi**, regolato da un complesso equilibrio ormonale:

- **ormone luteinizzante (LH)**: stimola le cellule di Leydig a produrre testosterone;
- **ormone follicolo-stimolante (FSH)**: regola la maturazione degli spermatozoi nei tubuli seminiferi;
- **testosterone**: essenziale per la produzione e maturazione degli spermatozoi.

Fattori esogeni, tra cui alimentazione e stile di vita, possono influenzare questo equilibrio con potenziali ripercussioni sulla fertilità (9).

IMPATTO DELLA KD SU MOTILITÀ E MORFOLOGIA SPERMATICA

Oltre alla riduzione del peso corporeo, alcune caratteristiche nutrizionali proprie della KD influenzano direttamente la salute riproduttiva maschile:

- **riduzione dei carboidrati raffinati**: l'eccessivo consumo di zuccheri può causare insulino-resistenza, aumento del tessuto adiposo viscerale e incremento dello stress ossidativo, con effetti negativi sulla qualità spermatica;
- **aumento dei grassi antinfiammatori**: gli acidi grassi omega-3, presenti nel pesce e nei semi oleosi, migliorano la motilità spermatica e favoriscono una morfologia regolare. Gli acidi grassi a media catena (MCT), contenuti ad esempio nell'olio di cocco, forniscono energia immediata e migliorano il metabolismo cellulare;
- **apporto proteico bilanciato**: un adeguato apporto di proteine ad alto valore biologico, contenenti tutti gli amminoacidi essenziali, supporta la produzione e la maturazione degli spermatozoi. Sono da evitare eccessi proteici e fonti contenenti composti pro-infiammatori (10).

EFFETTI DELLA CHETOSI SUL PROFILO ORMONALE

La KD è in grado di **migliorare il profilo lipidico**, riducendo i trigliceridi e aumentando il colesterolo HDL, con benefici sulla funzione testicolare. Alcuni studi indicano un incremento dei livelli di testosterone in seguito alla riduzione dell'insulina e dell'infiammazione sistemica (11).

DIETA CHETOGENICA E QUALITÀ DEL LIQUIDO SEMINALE

I potenziali effetti della KD sulla fertilità maschile sono stati studiati in modelli animali e, più recentemente, anche nell'uomo:

- **modelli animali:** nei roditori, una dieta chetogenica prolungata ha migliorato diversi parametri spermatici (12);
- **studi clinici:** evidenze preliminari nell'uomo mostrano un incremento dei livelli di testosterone, soprattutto nei soggetti sovrappeso, con effetti modulati dall'età e dalla perdita di peso ottenuta (13).

RIDUZIONE DELL'INFIAMMAZIONE E DELLO STRESS OSSIDATIVO

I corpi chetonici possiedono proprietà antiossidanti e contribuiscono alla riduzione dello stress ossidativo, un importante fattore di danno spermatico. La KD potrebbe inoltre diminuire la produzione di citochine pro-infiammatorie, migliorando la spermatogenesi e la funzionalità degli spermatozoi.

CONCLUSIONI

Le prime evidenze suggeriscono che **i corpi chetonici possano essere utilizzati come fonte energetica dagli spermatozoi**, migliorandone la motilità. La perdita di peso indotta dalla KD potrebbe ridurre il danno al DNA spermatico e migliorare la qualità del liquido seminale nei soggetti sovrappeso o obesi. Tuttavia, la maggior parte degli studi ad oggi disponibili si è concentrata sulla fertilità femminile. **Le evidenze relative alla fertilità maschile sono ancora limitate**, rendendo necessari ulteriori studi approfonditi per chiarire l'effettivo ruolo della dieta chetogenica in ambito andrologico (14).

1. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. *Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets*. Eur J Clin Nutr. (2013) 67:789–96. doi: 10.1038/ejcn.2013.116
2. Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Wright DL, Toth TL, Tanrikut C, et al. *Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization*. Fertil Steril. (2012) 98:1193–9.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1102
3. Tsao CW, Liu CY, Chou YC, Cha TL, Chen SC, Hsu CY. *Exploration of the association between obesity and semen quality in a 7630 male population*. PLoS ONE. (2015) 10:e0119458. doi: 10.1371/journal.pone.0119458
4. Jensen TK, Heitmann BL, Blomberg Jensen M, Halldorsson TI, Andersson AM, Skakkebaek NE, et al. *High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population*. Am J Clin Nutr. (2013) 97:411–8. doi: 10.3945/ajcn.112.042432
5. Corona G., Rastrelli G., Morelli A., Sarchielli E., Cipriani S., Vignozzi L., Maggi M. *Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution*. World J. Men's Health. 2020;38:256. doi: 10.5534/wjmh.190061.
6. Sultan S., Patel A.G., El-Hassani S., Whitelaw B., Leca B.M., Vincent R.P., le Roux C.W., Rubino F., Aywlin S.J.B., Dimitriadis G.K. *Male Obesity Associated Gonadal Dysfunction and the Role of Bariatric Surgery*. Front. Endocrinol. 2020;11:408. doi: 10.3389/fendo.2020.00408.
7. Claudia Pappalardo, Federica Finocchi, Federica Pedrucci, Andrea Di Nisio, Alberto Ferlin, Luca De Toni, Carlo Foresta, *Ketone Body β -Hydroxy-Butyrate Sustains Progressive Motility in Capacitated Human Spermatozoa: A Possible Role in Natural Fertility*, *Nutrients*. 2023 Mar 27;15(7):1622. doi: 10.3390/nu15071622

8. Liu CY, Chou YC, Lin SH, Wu ST, Cha TL, Chen HI, et al. *Serum lipid profiles are associated with semen quality*. Asian J Androl. (2017) 19:633–8. doi:10.4103/1008-682X.195240
9. Pascoal G.d.F.L., Geraldi M.V., Maróstica M.R., Ong T.P. *Effect of Paternal Diet on Spermatogenesis and Offspring Health: Focus on Epigenetics and Interventions with Food Bioactive Compounds*. Nutrients. 2022;14:2150. doi: 10.3390/nu14102150.
10. Sinclair S. *Male infertility: nutritional and environmental considerations*. Altern Med Rev. 2000;5(1):28–38.
11. Kemp B., Grooten H., Hartog L.D., Luiting P., Verstegen M. *The effect of a high protein intake on sperm production in boars at two semen collection frequencies*. Anim. Reprod. Sci. 1988;17:103–113. doi: 10.1016/0378-4320(88)90050-4.
12. Tanaka H, Takahashi T, Iguchi N, Kitamura K, Miyagawa Y, Tsujimura A, et al. *Ketone bodies could support the motility but not the acrosome reaction of mouse sperm*. Int J Androl. (2004) 27:172–7. 10.1111/j.1365-2605.2004.00471.x
13. Furini C., Spaggiari G., Simoni M., Greco C., Santi D. *Ketogenic State Improves Testosterone Serum Levels—Results from a Systematic Review and Meta-Analysis*. Endocrine. 2022;79:273–282. doi:10.1007/s12020-022-03195-5.
14. Mavropoulos J.C., Yancy W.S., Hepburn J., Westman E.C. *The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study*. Nutr. Metab. 2005;2:35. doi: 10.1186/1743-7075-2-35.

4. Med diet e western diet a confronto per il benessere maschile

A cura della Dott.ssa Martina Giovannetti, Dott.ssa Serena Capurso

L'**alimentazione** è un pilastro fondamentale del **benessere maschile**, influenza non solo la salute fisica ma anche quella mentale e ormonale. Negli ultimi decenni, è ormai noto come le scelte alimentare che facciamo ogni giorno possano incidere profondamente sulla qualità della vita e sulla prevenzione di numerose patologie, attraverso diversi meccanismi fisiologici che influenzano la salute cardiovascolare, ormonale, metabolica, psicofisica e riproduttiva.

Tra i modelli alimentari più studiati, la **Dieta Mediterranea** (MD) si distingue per i suoi effetti protettivi (1), mentre la **Western Diet** (WD), ricca di cibi ultra-processati, zuccheri raffinati e grassi saturi, è spesso correlata ad un aumento del rischio di diverse patologie come obesità, disturbi ormonali e disfunzioni metaboliche (2).

La MD rappresenta uno dei modelli alimentari più conosciuti in tutto il mondo, ed è associata ad un'ampia gamma di benefici per la salute. Definita da Ancel Keys nel 1960, il modello tradizionale di MD riflette le abitudini alimentari degli abitanti delle regioni del **Mar Mediterraneo**, strettamente legata alle aree tradizionali di coltivazioni dell'ulivo e storicamente associata a bassi tassi di malattie croniche non trasmissibili e un'elevata aspettativa di vita (3).

Graficamente viene rappresentata da una **piramide** che illustra le differenti categorie di alimenti in base alla frequenza con cui dovrebbero essere assunte.

Gli aspetti dietetici sono una parte della complessità della MD, alla cui base troviamo la rappresentazione di uno **stile di vita sano** con attività fisica, adeguato riposo, convivialità unite alle buone pratiche gastronomiche.

Attualmente, il modello alimentare mediterraneo si distingue per l'abbondante utilizzo di **olio extravergine di oliva**, un'elevata assunzione di **frutta** e **verdura** fresche, **legumi**, **cereali** preferibilmente integrali, **frutta secca** e **semi oleosi**. È inoltre caratterizzato da un consumo moderato di **pesce**, **frutti di mare**, **latticini**, **pollame** e **uova**, idealmente provenienti da filiere biologiche. **Il consumo di carni rosse e lavorate è fortemente limitato**, così come l'assunzione di dolci, riservata a occasioni sporadiche. Un ulteriore aspetto positivo del modello è l'elevato apporto di fibra alimentare, di composti ad azione antiossidante, che agiscono positivamente sullo stato di salute. Negli ultimi tempi è aumentato in modo significativo il numero di studi condotti con l'obiettivo di esaminare l'impatto di tale modello sullo stato di salute. L'associazione inversa tra il modello Mediterraneo e mortalità per le malattie cardiovascolari ha aperto la strada alla crescente importanza della MD nell'epidemiologia cardiovascolare (4).

L'alimentazione gioca un ruolo cruciale nella prevenzione di malattie cardiovascolari, che rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità maschile. Infatti, sebbene i primi riferimenti dei benefici della MD si siano concentrati sull'effetto protettivo contro le malattie cardiovascolari (5), ad oggi, sono stati condotti diversi studi per valutare il complessivo impatto che la MD ha sulla salute dell'organismo (1).

Una dieta ricca di acidi grassi insaturi, come quelli presenti nell'olio extravergine di oliva e pesce, di fibre e micronutrienti essenziali, contribuisce a **ridurre i livelli di colesterolo LDL e aumentare i livelli di HDL**. Negli uomini infertili con bassa concentrazione spermatica si osservano frequentemente sovrappeso, ipertensione, elevati livelli di colesterolo LDL e trigliceridi nel sangue, accompagnati da una riduzione dei livelli di colesterolo HDL. Rispetto agli individui con una qualità normale del liquido seminale, questi soggetti presentano un maggior rischio di sviluppare alterazioni metaboliche, malattie cardiache, ictus e una ridotta massa ossea (5).

Oltre ai noti benefici per la salute cardiovascolare, la MD si distingue per il suo ruolo anche nel **mantenimento dell'equilibrio ormonale maschile e nella promozione della fertilità**. Questo tipo di alimentazione rappresenta un modello nutrizionale completo, ricco di alimenti funzionali che agiscono in sinergia per sostenere vari aspetti della salute. Gli alimenti tipici della MD forniscono un'elevata quantità di **antiossidanti e micronutrienti essenziali**. Questi composti, tra cui la vitamina C, la vitamina E, il selenio e lo zinco, sono fondamentali per contrastare lo **stress ossidativo** che può danneggiare gli spermatozoi, compromettendone motilità, morfologia e vitalità (6). Inoltre, la presenza di vitamina D e acidi grassi omega-3 contribuisce attivamente alla **regolazione della produzione ormonale**, migliorando il profilo endocrino maschile e prevenendo eventuali squilibri che potrebbero influenzare negativamente la fertilità. Questi benefici non derivano soltanto dai singoli nutrienti, ma dall'effetto sinergico degli alimenti che caratterizzano la Dieta Mediterranea, capace di ridurre l'infiammazione sistemica, migliorare la sensibilità insulinica e promuovere un ambiente metabolico favorevole alla salute riproduttiva (7,8,9).

Ormoni come il **testosterone**, essenziale per il mantenimento della massa muscolare, della densità ossea e della salute sessuale maschile, sono strettamente influenzati dalla qualità dei nutrienti assunti. Micronutrienti come **zinco, vitamina D, acidi grassi omega-3 e antiossidanti** svolgono un ruolo importante nella regolazione dei livelli di testosterone, contribuendo così al benessere generale e alla fertilità maschile (10,11). Livelli sierici eccessivamente ridotti di testosterone, soprattutto con l'avanzamento dell'età, sono stati associati all'aumento di rischio di condizioni patologiche. Infatti, **una dieta ricca di fibre e carboidrati complessi favorisce il controllo glicemico e previene l'insulino-resistenza (IR)**, riducendo il rischio di obesità viscerale, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica. L'attività fisica svolta regolarmente influenza positivamente i livelli di testosterone in circolo, con un aumento riscontrato anche in età avanzata, dove la sua produzione si riduce fisiologicamente (11).

La **Western Diet (WD)**, caratterizzata da un elevato consumo di zuccheri raffinati, grassi saturi e cibi ultra-processati, è stata associata non solo a un incremento dell'infiammazione cronica e all'insorgenza di insulino-resistenza (IR), ma anche ad

alterazioni dell'equilibrio ormonale, con possibili effetti negativi su libido, livelli energetici e composizione corporea. La **carenza di androgeni**, infatti, può favorire l'accumulo di tessuto adiposo, contribuendo ad aggravare l'obesità. Il **legame tra disfunzione sessuale e sindrome metabolica** sembra essere mediato proprio dall'**IR** (12,13). Inoltre, diversi studi hanno evidenziato che l'IR influisce direttamente sulla motilità degli spermatozoi e, in presenza di obesità, contribuisce a ridurre sia il volume sia la concentrazione spermatica (14,15,16,17).

Il **consumo prolungato di diete di tipo occidentale** può influire negativamente sulla salute, favorendo l'aumento di peso, alterazioni del metabolismo energetico e l'attivazione del sistema immunitario. Oggi è ampiamente riconosciuto che le risposte immunitarie, sia a livello tissutale che sistemico, sono strettamente interconnesse, e che il corretto funzionamento dell'una è fondamentale per l'equilibrio dell'altra. Questa interazione rappresenta un meccanismo chiave per il mantenimento dell'equilibrio generale dell'organismo, noto come **omeostasi immuno-metabolica**. Quando questo equilibrio viene compromesso, possono insorgere numerosi disturbi cronici, tra cui obesità, diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, neurodegenerative e autoimmuni (18).

La dieta di tipo occidentale compromette la **spermatogenesi** attraverso l'accumulo di colesterolo, acidi grassi trans, leptina, specie reattive dell'ossigeno (ROS) e sostanze tossiche liposolubili. Questo modello alimentare, caratterizzato da un'elevata assunzione di **acidi grassi saturi (SFA)** e **grassi trans**, è associato a numerose condizioni patologiche, tra cui disfunzioni ormonali, malattie cardiovascolari e, in particolare, alterazioni della qualità seminale (7,10). Studi recenti indicano che **un'elevata assunzione di questi acidi grassi si correla negativamente con la concentrazione, la motilità e la morfologia degli spermatozoi**, portando a una significativa riduzione della conta spermatica totale in uomini giovani e sani (11). A livello fisiologico, gli acidi grassi trans possono modificare la composizione lipidica delle membrane spermatiche, riducendone la fluidità e compromettendo così i processi biochimici essenziali per la fecondazione (12).

Parallelamente, **l'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale e LDL**, tipico di una dieta ricca di SFA, costituisce un

ulteriore fattore di rischio poiché favorisce uno stato infiammatorio sistemico in grado di danneggiare il tessuto testicolare (16,17,19). Un regime alimentare sbilanciato, caratterizzato da un'elevata presenza di grassi nocivi e da una carenza di acidi grassi polinsaturi (PUFA), noti per il loro ruolo strutturale nelle membrane cellulari e per le proprietà antiossidanti, può inoltre indurre uno **stato pro-infiammatorio e pro-ossidativo**. Questo contesto biologico contribuisce a compromettere ulteriormente la spermatogenesi, aumentando il rischio di infertilità maschile (20,21,22,23).

In conclusione, **l'alimentazione riveste un ruolo cruciale nel promuovere il benessere maschile**. Una dieta equilibrata, come la MD, non solo contribuisce alla salute cardiovascolare e metabolica, ma supporta anche l'equilibrio ormonale, la fertilità e il benessere mentale. Al contrario, modelli alimentari squilibrati, come la WD, sono stati associati a un aumento del rischio di infiammazione cronica, squilibri ormonali e riduzione della qualità spermatica. Adottare scelte alimentari consapevoli non significa solo prevenire malattie, ma anche investire in una migliore qualità di vita, a ogni età.

1. Guasch-Ferré M, Willett WC. *La dieta mediterranea e la salute: una panoramica completa*. J Intern Med. 2021;290(3):549-566. doi:10.1111/joim.13333
2. Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. *Impatti globali della dieta occidentale e i suoi effetti sul metabolismo e sulla salute: una revisione narrativa*. Nutrienti. 2023;15(12):2749. Pubblicato il 14 giugno 2023. doi:10.3390/nu15122749
3. Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. 1995. *Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating*. The American journal of clinical nutrition 1402S-1406S.
4. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. *La dieta e il tasso di mortalità di 15 anni nello studio dei sette paesi*. Am J Epidemiol. 1986; 124: 903-15
5. Salvio G, Ciarloni A, Cutini M, Delli Muti N, Finocchi F, Perrone M, Rossi S, Balercia G. *Metabolic Syndrome and Male Fertility: Beyond Heart Consequences of a Complex Cardiometabolic Endocrinopathy*. Int J Mol Sci. 2022 May 14;23(10):5497. doi: 10.3390/ijms23105497. PMID: 35628307; PMCID: PMC9143238
6. Cutillas-Tolín A, Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, López-Espín JJ, Jørgensen N, Navarrete-Muñoz EM, Torres-Cantero AM, Chavarro JE. *I modelli dietetici mediterranei e occidentali sono correlati ai marcatori della funzione testicolare tra gli uomini sani*. Hum Reprod. 2015 Dic;30(12):2945-55. doi: 10.1093/humrep/dev236. Epub 2015 25 settembre. PMID: 26409012; PMCID: PMC4643528.
7. Ferramosca, A.; Zara, V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2542. <https://doi.org/10.3390/ijms23052542>
8. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. *Modelli alimentari, alimenti e nutrienti nei parametri di fertilità maschile e*

fecondibilità: una revisione sistematica degli studi osservazionali. Aggiornamento di Hum Reprod. 2017 1 luglio;23(4):371-389. doi: 10.1093/humupd/dmx006. PMID: 28333357.

9. Fares, K. S., Abi Tayeh, G. H., & Whaibeh, E. R. (2025). *The role of diet and food supplements in infertility management in the Eastern Mediterranean Region: A narrative review*. International Journal of Fertility Studies. National Institutes of Health. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11966210/>

10. Di Nisio, A., et al (2023). *Observational cross-sectional study on Mediterranean diet and sperm parameters*. Nutrients 15(23), 4989. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/23/4989>

11. Skoracka, K., Eder, P., Łykowska-Szuber, L., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2020). *Diet and nutritional factors in male (in)fertility—Underestimated factors*. Journal of Clinical Medicine, 9(5), 1400. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1400>

12. Esmaeli, V., et al. (2015). *Dietary fatty acids affect semen quality: a review*. Andrology, 3(3), 450-46. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/andr.12024>

13. Mederos MA, Bernie AM, Scovell JM, Ramasamy R. *Il testosterone sierico può essere usato come indicatore della salute generale?* Rev Urol. 2015;17(4):226-230.

14. Zsoldos M, Pajor A, Pusztafalvi H. *A szexuális funkciózavar és a metabolikus szindróma kapcsolata [Relazione tra disfunzione sessuale e sindrome metabolica]*. Orv Hetil. 2019 gennaio;160(3):98-103. Ungherese. doi: 10.1556/650.2019.31235. PMID: 30640528.

15. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al. *Disfunzione del tessuto adiposo e ipogonadismo maschile correlato all'obesità*. Int J Mol Sci. 2022;23(15):8194. Pubblicato il 25 luglio 2022. doi:10.3390/ijms23158194

16. Ma J., Han R.Y., Mei X.A., Qi Y.N., Ma J.Y., Liu W.J., Wang S.S. *Correlazione della resistenza all'insulina con i livelli di ormone riproduttivo maschile e i parametri dello sperma*. Zhonghua Nan Ke Xue. 2018;24:695-699.

17. Martins A.D., Majzoub A., Agawal A. *Sindrome metabolica e fertilità maschile*. Mondo J. Uomo. Salute. 2019;37:113–127. doi: 10.5534/wjmh.180055.
18. Christ, A., Lauterbach, M., & Latz, E. 2019. *Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection*. Immunity 794–811.
19. Drevet, J. R., & Saez, F. (2019). *Dietary cholesterol and lipid overload: Impact on male fertility*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, Article 4521786. <https://doi.org/10.1155/2019/4521786>
20. Sehrawat N, Sharma U, Yadav M, Sharma V, Dey A, Emran TB, Sharma AK, Dhama K. *Dietary patterns and fertility status in men: Mediterranean diet does make a difference in ameliorating the rise in male infertility problems due to changing lifestyle*. Int J Surg. 2023 Mar 1;109(3):564–567. doi: 10.1097/JS9.0000000000000158. PMID: 36906761; PMCID: PMC10389380.
21. Jensen, T. K., Heitmann, B. L., Jensen, M. B., Halldorsson, T. I., Scheike, T., & Skakkebaek, N. E. (2013). *High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population*. The American Journal of Clinical Nutrition, 97(2), 411–418. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042432>
22. Carrageta, D.F., et al. (2024). *Signatures of metamorphic diseases on spermatogenesis and testicular metabolism*. Nature Reviews Urology, 21, 1–17. <https://www.nature.com/articles/s41585-024-00866-y>
23. Cristodoro, M., Zambella, E., Fietta, I., Inversetti, A., & Di Simone, N. (2024). *Dietary Patterns and Fertility*. Biology, 13(2), 131. <https://doi.org/10.3390/biology13020131>

5. Dieta e testosterone

A cura della Dott.ssa Valentina Pavone

L'alimentazione gioca un ruolo cruciale nella regolazione dei livelli di testosterone, attraverso meccanismi fisiologici come la modulazione della sintesi ormonale, il controllo dello stress ossidativo e dell'infiammazione, e l'influenza sul metabolismo degli androgeni. Tutto ciò ha effetti diretti sulla funzione riproduttiva maschile. Studi recenti hanno confermato che particolari approcci dietetici hanno effetti sulla produzione e sulla biodisponibilità del testosterone, influenzando aspetti come la qualità dello sperma o la salute metabolica generale, rendendo la scelta della dieta un fattore chiave per il mantenimento dell'equilibrio ormonale e la funzionalità riproduttiva dell'uomo.

EFFETTI DELLA DIETA E DI DIVERSI APPROCCI DIETETICI SUI LIVELLI DI TESTOSTERONE

La **dieta mediterranea**, ricca di grassi insaturi, antiossidanti e carboidrati complessi, è ampiamente riconosciuta per i suoi benefici sulla salute cardiovascolare e metabolica, e per una migliore regolazione ormonale. Recenti evidenze suggeriscono che possa anche avere un impatto positivo sui livelli di testosterone. L'elevata presenza di polifenoli e acidi grassi omega-3 aiuta a **ridurre l'infiammazione**, migliorando la sensibilità insulinica e favorendo la produzione di testosterone.

L'apporto di carboidrati influisce sul testosterone principalmente attraverso il bilancio energetico e la regolazione del cortisolo. *Lane e colleghi* (1) hanno dimostrato che **una dieta eccessivamente povera di carboidrati può aumentare i livelli di cortisolo**, un ormone che ha un effetto soppressivo sul testosterone. Dall'altra parte, una dieta ricca di carboidrati complessi e fibra sembra favorire il mantenimento di livelli ormonali ottimali.

Uno studio recente di *Corsetti e collaboratori* (2), ha analizzato gli effetti di una **dieta mediterranea a basso contenuto di**

carboidrati sui livelli di testosterone e sulla qualità dello sperma. Dopo tre mesi di adesione a questa dieta, i partecipanti hanno mostrato un significativo aumento del testosterone totale e una riduzione della frammentazione del DNA spermatico. Questo effetto sembra essere mediato dall'aumento dell'assunzione di alimenti ricchi di antiossidanti, grassi polinsaturi e cereali integrali, che riducono lo stress ossidativo e ottimizzano il metabolismo lipidico, migliorando l'equilibrio ormonale.

Studi precedenti avevano già segnalato una correlazione inversa tra i livelli sierici di testosterone e l'apporto energetico da carboidrati e proteine (3). Inoltre, era stato ipotizzato che il carico glicemico può ridurre i livelli di testosterone totale e libero, probabilmente a causa delle alterazioni della resistenza insulinica (4).

Per quanto riguarda l'impatto delle diete ad alto contenuto proteico, spesso adottate per l'aumento della massa muscolare o il controllo del peso, sulla produzione di testosterone è in atto ancora una discussione. *Whittaker e collaboratori* (5) hanno evidenziato che un **consumo proteico superiore a 3,4 g/kg di peso corporeo può portare a una riduzione dei livelli di testosterone**, probabilmente a causa dell'aumento del metabolismo epatico degli androgeni e della ridotta disponibilità di grassi essenziali per la sintesi ormonale. Tuttavia, un apporto proteico moderato, bilanciato con una sufficiente assunzione di grassi sani, sembra non avere effetti negativi sulla produzione di testosterone.

Un altro approccio dietetico è rappresentato dalla **dieta chetogenica**, caratterizzata da un alto apporto di grassi, che forniscono i precursori necessari per la sintesi degli ormoni steroidei, e una drastica riduzione dei carboidrati, che può influenzare i livelli di testosterone in modi differenti. Mentre alcuni studi suggeriscono un incremento dei livelli di testosterone a breve termine a seguito di diete alto contenuto lipidico (3, 6), la concomitante eccessiva riduzione dei carboidrati potrebbe portare a un aumento del cortisolo e a una potenziale diminuzione nel lungo periodo (1).

Poiché la presenza di bias negli studi condotti sull'effetto delle diete chetogeniche e la salute potrebbe comprometterne l'affidabilità dei risultati, recentemente, un'ampia revisione sistematica ha confermato che **la dieta chetogenica può portare a un miglioramento dei livelli di testosterone**, specialmente nei soggetti con resistenza insulinica o obesità (7). Tuttavia, gli effetti più marcati si osservano in combinazione con l'attività fisica. Questo beneficio è stato attribuito alla riduzione dell'infiammazione sistemica, al miglioramento della sensibilità insulinica e alla modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Inoltre, la riduzione del grasso viscerale, frequentemente osservata con la dieta chetogenica, è un ulteriore fattore che può contribuire all'aumento del testosterone.

Infine, **Ferramosca e collaboratori** (8) hanno esaminato il ruolo di specifici nutrienti e antiossidanti nella regolazione del testosterone, oltre che nel metabolismo energetico degli spermatozoi. I loro risultati indicano che grassi, carboidrati e proteine influenzano la qualità spermatica agendo principalmente sullo stress ossidativo e sui livelli di testosterone, il cui target comune è rappresentato dai mitocondri. A tal proposito, le conclusioni dello studio riportano che un'elevata assunzione di acidi grassi saturi può compromettere la qualità dello sperma, mentre un'integrazione di omega-3 migliora la funzione mitocondriale e riduce il danno ossidativo. Questo suggerisce che una dieta ricca di acidi grassi polinsaturi, vitamine e antiossidanti possa favorire non solo il testosterone, ma anche la fertilità maschile.

MICRONUTRIENTI ESSENZIALI PER IL TESTOSTERONE

Oltre ai differenti approcci dietetici, anche specifici micronutrienti hanno un ruolo critico nella regolazione di livelli di testosterone. I principali sono:

- **zinco**: coinvolto nella sintesi del testosterone, la sua carenza è associata a livelli ridotti dell'ormone (9). Fonti: carne rossa, semi di zucca, ostriche;
- **vitamina D**: essenziale per la regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, migliora i livelli di testosterone nei soggetti carenti (10). Fonti: esposizione solare, pesce grasso, tuorlo d'uovo;

- **magnesio:** riduce l'attività della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), aumentando la biodisponibilità del testosterone (11). Fonti: verdure a foglia verde, frutta secca, semi di girasole.

ALIMENTI E ABITUDINI DA EVITARE

Di seguito, alcuni alimenti e/o sostanze che possono ridurre i livelli di testosterone, di cui pertanto se ne sconsiglia il consumo:

- **alcol in eccesso:** interferisce con la sintesi del testosterone e favorisce la conversione in estrogeni;
- **soia e derivati:** contiene fitoestrogeni che possono ridurre il testosterone se consumati in grandi quantità;
- **zuccheri raffinati:** promuovono la resistenza insulinica e alterano la produzione ormonale;
- **grassi trans:** presenti nei cibi industriali, abbassano i livelli di testosterone e aumentano l'infiammazione.

1. Lane AR, Duke JW, Hackney AC. *Influence of dietary carbohydrate intake on the free testosterone: cortisol ratio responses to short-term intensive exercise training*. Eur J Appl Physiol. 2010 Apr;108(6):1125–31. doi: 10.1007/s00421-009-1220-5. Epub 2009 Dec 20.
2. Corsetti V, Notari T, Montano L. *Effects of the low-carb organic Mediterranean diet on testosterone levels and sperm DNA fragmentation*. Curr Res Food Sci. 2023 Nov 15;7:100636. doi: 10.1016/j.crfs.2023.100636.
3. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Incledon T, Boetes M. *Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise*. J Appl Physiol (1985). 1997 Jan;82(1):49–54. doi:10.1152/jappl.1997.82.1.49.
4. Caronia LM, Dwyer AA, Hayden D, Amati F, Pitteloud N, Hayes FJ. *Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism*. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb;78(2):291–6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04486.x.
5. Whittaker J. *High-protein diets and testosterone*. Nutr Health. 2023 Jun;29(2):185–191. Epub 2022 Oct 20. doi: 10.1177/02601060221132922.
6. Wilson JM, Lowery RP, Roberts MD, Sharp MH, Joy JM, Shields KA, Partl JM, Volek JS, D'Agostino DP. *Effects of Ketogenic Dieting on Body Composition, Strength, Power, and Hormonal Profiles in Resistance Training Men*. J Strength Cond Res. 2020 Dec;34(12):3463–3474. doi: 10.1519/JSC.0000000000001935.
7. Chen S, Su X, Feng Y, Li R, Liao M, Fan L, Liu J, Chen S, Zhang S, Cai J, Zhu S, Niu J, Ye Y, Lo K, Zeng F. *Ketogenic Diet and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analysis*. Nutrients. 2023 Sep 27;15(19):4161. doi:10.3390/nu15194161.
8. Ferramosca A, Zara V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int J Mol Sci. 2022 Feb 25;23(5):2542. doi:10.3390/

9. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. *Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults*. Nutrition. 1996 May;12(5):344-8. doi: 10.1016/s0899-9007(96)80058-x.
10. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A. *Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men*. Horm Metab Res. 2011 Mar;43(3):223-5. doi: 10.1055/s-0030-1269854. Epub 2010 Dec 10.
11. Maggio M., De Vita F, Lauretani F, Nouvenne A, Meschi T, Ticinesi A, Dominguez L.J, Barbagallo M, Dall'Aglio E, Ceda G.P, *The Interplay between Magnesium and Testosterone in Modulating Physical Function in Men*. Int. J. Endocrinol. 2014, 525249 Doi: 10.1155/2014/525249

Sezione
7

Microbiota e salute maschile

1. Il microbiota e la fertilità maschile

A cura della Dott.ssa Cecilia Verga Falzacappa

L'**infertilità maschile** rappresenta un problema globale, con stime che indicano che circa il 50% dei casi di infertilità di coppia sia dovuto a fattori maschili (1). Tra le molteplici cause, emergono sempre più evidenze sul ruolo del **microbiota**, sia a livello intestinale che genitale, nella regolazione della funzione riproduttiva (2).

Fino a pochi anni fa il liquido seminale veniva considerato un fluido privo di microrganismi, ma i progressi delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS) hanno dimostrato che, al contrario, **il seme ospita una comunità microbica complessa e dinamica** (3). Allo stesso modo, il microbiota intestinale influenza la produzione di ormoni sessuali e la regolazione del sistema immunitario, entrambi elementi chiave per la spermatogenesi (4).

Il **microbiota maschile** comprende l'insieme di microrganismi che colonizzano il tratto urogenitale e il liquido seminale. Tradizionalmente considerato sterile, il liquido seminale ospita una complessa comunità microbica composta da **batteri benefici, opportunisti e patogeni**. Studi recenti hanno evidenziato che il microbiota seminale è composto da numerosi batteri – tra cui i generi *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Proteobacteria* e altri – che possono avere effetti sia benefici che deleteri sui parametri spermatici. La presenza di alcuni batteri, ad esempio i *Lactobacilli*, è stata associata a una maggiore qualità dello sperma, mentre un'eccessiva presenza di altre specie, come *Prevotella* e *Klebsiella*, è stata correlata ad anomalie quali ipomotilità, alterazioni della morfologia e frammentazione del DNA spermatico (4,5).

Il **microbiota seminale** può derivare da diverse fonti: **contaminazioni dall'uretra, dalla pelle del glande** o anche da **trasferimenti durante i rapporti sessuali**. Alcuni studi suggeriscono che la composizione microbica possa essere influenzata anche da **fattori ambientali e comportamentali**, quali l'igiene personale, le abitudini sessuali e la dieta. La variabilità inter-individuale è marcata e si pensa che ogni uomo possieda un' "impronta" microbica unica, frutto di un complesso intreccio di fattori genetici ed esogeni.

La **disbiosi seminale**, ovvero uno squilibrio nella composizione microbica, può compromettere la fertilità maschile attraverso diversi meccanismi. L'infiammazione locale generata da patogeni favorisce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), danneggiando le membrane spermatiche e riducendo la capacità fecondante degli spermatozoi (6). Inoltre, la presenza di batteri opportunisti può **alterare il pH del liquido seminale** e interferire con i processi di maturazione spermatica (7).

Il microbiota intestinale modula numerosi aspetti della salute umana, tra cui la regolazione ormonale e il metabolismo. Il cosiddetto **"asse intestino-testicolo"** è stato proposto come un meccanismo chiave attraverso cui il microbiota intestinale influenza la fertilità maschile. Questo asse è mediato da **metaboliti batterici, infiammazione sistemica e regolazione ormonale**. Un microbiota intestinale equilibrato supporta la produzione di metaboliti come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), che hanno effetti anti-infiammatori e modulano la produzione di testosterone. Le alterazioni della composizione del microbiota intestinale possono indurre infiammazione sistemica e stress ossidativo, fattori che compromettono la spermatogenesi e la qualità degli spermatozoi (8).

Il regime alimentare gioca un ruolo fondamentale nella modulazione del microbiota non solo intestinale, ma anche in quello seminale. Una **dieta ricca di fibre, frutta, verdura e probiotici** può favorire lo sviluppo di una comunità microbica **equilibrata**, mentre un'elevata assunzione di grassi saturi e zuccheri è stata associata a una maggiore incidenza di batteri patogeni e a un aumento del rischio di infiammazione. Inoltre, fattori quali il fumo, l'eccessivo consumo di alcol e lo stress cronico, possono alterare il delicato equilibrio microbico, contribuendo a una

riduzione dei parametri qualitativi dello sperma (9). Alimenti come yogurt fermentato, kefir e verdure ricche di fibre, sono particolarmente utili per modulare positivamente il microbiota intestinale. Inoltre, evitare l'eccessivo consumo di alcol e il fumo può contribuire a preservare l'equilibrio microbico e ridurre lo stress ossidativo negli spermatozoi (9).

L'integrazione con probiotici, in particolare ceppi appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ha dimostrato di migliorare la qualità dello sperma, grazie alla riduzione dell'infiammazione sistemica e dello stress ossidativo. Anche i prebiotici – sostanze non digeribili che favoriscono selettivamente la crescita dei batteri benefici – contribuiscono al mantenimento di un microbiota intestinale equilibrato, con possibili effetti positivi sulla salute riproduttiva maschile (4).

L'**attività fisica moderata** è associata a una maggiore diversità microbica intestinale e a una migliore regolazione immunitaria. Al contrario, lo **stress cronico** può alterare la composizione del microbiota attraverso la produzione di **cortisolo**, con effetti negativi sulla spermatogenesi (8). Tecniche di gestione dello stress, come la meditazione e il sonno regolare, possono contribuire a mantenere un microbiota sano e ottimizzare la funzione riproduttiva.

Le tecniche di **procreazione assistita** (PMA), quali la fecondazione in vitro (FIVET) e la microiniezione intracitoplasmatica (ICSI), sono spesso ricorrenti nei casi di infertilità maschile. Studi recenti evidenziano come il microbiota seminale possa influenzare i tassi di successo di questi trattamenti (2,3,4,7,8,9,10). Un microbiota equilibrato, caratterizzato da una predominanza di batteri benefici come i Lactobacilli, sembra essere associato a migliori risultati di fecondazione e impianto embrionale, mentre la presenza elevata di specie patogene può ostacolare questi processi (2,3,10-12). La comprensione di questo fenomeno potrebbe portare allo sviluppo di protocolli di preparazione del seme che includano trattamenti mirati a modulare il microbiota, aprendo la strada a strategie personalizzate per migliorare la fertilità.

In sintesi, il microbiota seminale rappresenta non solo una componente essenziale della fisiologia riproduttiva, ma anche un **promettente bersaglio terapeutico** che, se adeguatamente compreso e modulato, potrebbe rivoluzionare il campo della medicina riproduttiva.

1. Vander Borgh, M.; Wyns, C. *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. Clin. Biochem. 2018, 62, 2–10 doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
2. Kaltsas, A.; Zachariou, A.; Markou, E.; Dimitriadis, F.; Sofikitis, N.; Pournaras, S. *Microbial Dysbiosis and Male Infertility: Understanding the Impact and Exploring Therapeutic Interventions*. J. Pers. Med. 2023, 13, 1491. doi: 10.3390/jpm13101491.
3. Chatzokou D, Tsarna E, Davouti E, Siristatidis CS, Christopoulou S, Spanakis N, Tsakris A, Christopoulos P. *Semen Microbiome, Male Infertility, and Reproductive Health*. Int. J. Mol. Sci. 2025;26:1446. doi: 10.3390/ijms26041446.
4. Magill RG, MacDonald SM. *Male infertility and the human microbiome*. Front. Reprod. Health. 2023;5:1166201. doi: 10.3389/frph.2023.1166201
5. Zuber A, Peric A, Pluchino N, Baud D, Stojanov M. *Human Male Genital Tract Microbiota*. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:6939. doi:10.3390/ijms24086939.
6. Dias, T.R.; Martin-Hidalgo, D.; Silva, M.B.F.; Oliveira, P.G.; Alves, M. *Endogenous and exogenous antioxidants as a tool to ameliorate male infertility induced by reactive oxygen species*. Antioxid. Redox Signal. 2020, 33, 767–785 doi: 10.1089/ars.2019.7977.
7. Wang H, Xu A, Gong L, et al. *The Microbiome, an Important Factor That Is Easily Overlooked in Male Infertility*. Front. Microbiol. 2022;13:831272. doi:10.3389/fmicb.2022.831272.
8. Lundy, S.D.; Vij, S.C.; Rezk, A.H.; Cohen, J.A.; Bajic, P.; Ramasamy, R. *The microbiome of the infertile male*. Curr. Opin. Urol. 2020, 30, 355–362. doi: 10.1097/MOU.0000000000000742.

9. Magoutas K, Leathersich S, Hart R, Ireland D, Walls M, Payne M. *Lower Semen Quality Among Men in the Modern Era—Is There a Role for Diet and the Microbiome?* Microorganisms 2025;13:147. doi:10.3390/microorganisms13010147.
10. Farahani, L.; Tharakan, T.; Yap, T.; Ramsay, J.W.; Jayasena, C.N.; Minhas, S. *The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis.* Andrology 2021, 9, 115–144. doi: 10.1111/andr.12886
11. Puerta Suárez, J.; Hernandez, J.C.; Cardona Maya, W.D. *Molecular analysis of microorganisms in the semen and their impact on semen parameters.* Arch. Ital. Urol. Androl. 2022, 94, 199–205 doi:10.4081/aiua.2022.2.199.
12. Miao, X.; Zhao, Y.; Zhu, L.; Zeng, Y.; Yang, C.; Zhang, R.; Lund, A.K.; Zhang, M. *The Equilibrium of Bacterial Microecosystem: Probiotics, Pathogenic Bacteria, and Natural Antimicrobial Substances in Semen.* Microorganisms 2024, 12, 2253. doi:10.3390/microorganisms12112253.

2. Disbiosi e patologie urologiche

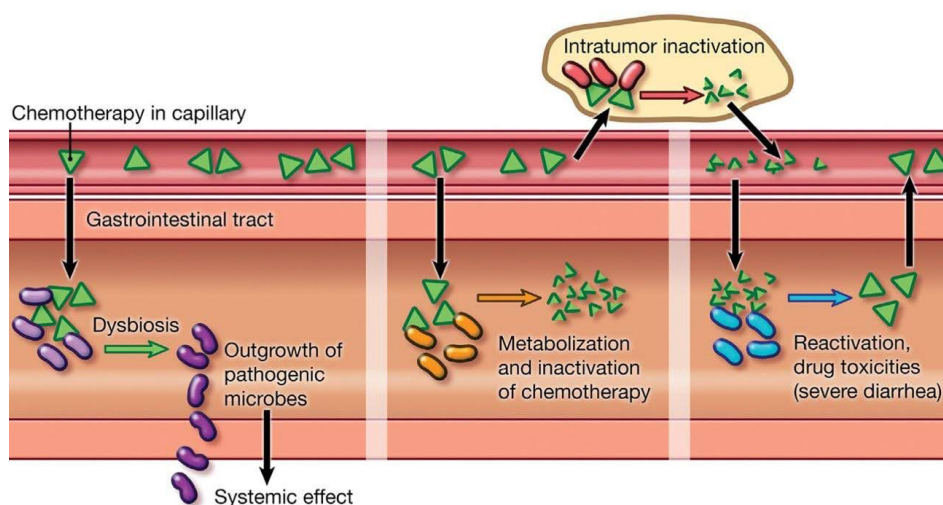
A cura della Dott.ssa Claudia Banfi

L'intestino contiene un **ecosistema microbico complesso e metabolicamente attivo**, chiamato **microbiota**. Cambiamenti nella sua composizione e funzione possono portare a mutamenti nei fenotipi dell'ospite: infatti, i metaboliti prodotti dal microbiota raggiungono vari organi e vengono utilizzati nelle attività fisiologiche del corpo. Quando si verifica una disbiosi intestinale, la produzione di metaboliti "patogeni" può aumentare: uno di questi è la **trimetilammina-N-ossido (TMAO)**. È stato ipotizzato che la TMAO abbia un ruolo nella patogenesi di insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, iperlipidemia, malattie cardiache aterosclerotiche ed eventi cerebrovascolari. Non solo: il livello di TMAO è associato anche ad alcune patologie urologiche, come infiammazione renale, danno renale acuto e malattia renale cronica (1).

Restando in ambito urologico, sappiamo che i **tumori urologici** rappresentano una grave minaccia per la salute umana su scala globale. I tassi di incidenza del cancro alla vescica (BCa), del cancro alla prostata (PCa) e del cancro al rene (KCa) rappresentano complessivamente il 9,81% dell'incidenza tumorale mondiale e contribuiscono al 9,14% di tutti i decessi correlati a tumori. Dall'avvio del **Progetto Microbioma Umano** sono aumentate le evidenze secondo cui il microbiota contribuisce alla genesi dell'apparato genito urinario (2). Secondo indagini preliminari, il microbiota intestinale sarebbe in grado di influenzare la crescita di PCa, BCa e KCa attraverso i metaboliti prodotti. Lo studio di *Mingdong et al* ha svelato un sorprendente aumento del rischio di BCa associato a *Bifidobacterium*, *Actinobacteria* e *Ruminococcustorques*; al contrario, *Allisonella* sembra conferire un potenziale effetto protettivo contro il BCa e ridurre il rischio di PCa (2). L'interazione tra microbiota intestinale e PCa ha recentemente attirato molta attenzione, portando alla descrizione di un **nuovo asse "intestino-prostata"**. Diversi studi osservazionali hanno

suggerito potenziali associazioni tra PCa e vari batteri, tra cui *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Erysipelotrichaceae*, *Escherichia/Shigella*, *Rikenellaceae*, *Alistipes* e *Lachnospira* (2). Tuttavia, in considerazione della limitata disponibilità di studi su larga scala, tali evidenze richiedono ulteriori conferme attraverso ricerche prospettiche e controllate.

È noto, inoltre, che l'assorbimento e il metabolismo di numerosi farmaci chemioterapici e immunoterapici, avvengono prevalentemente a livello intestinale. Diversi studi hanno dimostrato che il microbiota intestinale gioca un ruolo determinante in tali processi: ad esempio, l'abiraterone acetato — principio attivo impiegato nel trattamento del carcinoma prostatico in stadio avanzato — è influenzato dalla composizione batterica locale. L'efficacia di una terapia, anche oncologica, dipende dunque non solo dal microbiota dell'organo target, ma anche di quello intestinale (3).



Si tratta di un panorama complesso e intricato, che rende **difficile l'identificazione di un profilo batterico predisponente l'insorgenza tumorale**. Tecniche di metagenomica e metabolomica potrebbero in futuro venire in aiuto per l'individuazione di marcatori prognostici e predittivi (3). La prostatite è una patologia urologica caratterizzata per lo più da infiammazione o gonfiore a carico della ghiandola prostatica. Secondo il **National Institutes of Health (NIH)** si distinguono quattro categorie: prostatite batterica acuta o cronica, prostatite cronica abatterica (o sindrome del dolore pelvico cronico, CPPS) e prostatite infiammatoria asintomatica (4).

Table 1 Consensus classification of prostatitis syndrome

Name	Classification	Presence of inflammatory reaction	symptoms
Acute bacterial prostatitis	Type I	Yes	Yes
Chronic bacterial prostatitis	Type II	Yes	Yes
Chronic pelvic pain syndrome (CPPS)	Type IIIA	Yes	Yes
	Type IIIB	No	Yes
Asymptomatic inflammatory prostatitis	Type IV	Yes	No

Si ritiene che almeno la metà di tutti gli uomini sperimentino sintomi di prostatite nel corso della vita (4). Nello studio di *Shen et al* è stata individuata un’associazione positiva fra aumentato rischio di prostatite e quattro microrganismi intestinali: *Faecalibacterium*, *Lachno-spiraceae* UCG004, *Sutterella* e *Gastranaerophilales*. Al contrario, cinque microrganismi intestinali sembrano associati a un ridotto rischio di prostatite: *Faecalibacterium*, *Methanobacteriaceae*, *Erysipelatoclostridium*, *Parasutterella* e *Slackia* (4).

Oltre all’intervento nutrizionale — dato che la dieta rappresenta il principale modulatore del microbiota — e all’eventuale utilizzo di approcci probiotici, prebiotici e postbiotici, recenti studi stanno esplorando il potenziale terapeutico del trapianto di microbiota fecale (FMT). In particolare, i lavori di *Tian et al* (5) e *Liu et al* (6) evidenziano come il microbiota intestinale sia il mediatore degli effetti anti-prostatite indotti dal FMT (7).

È interessante notare, inoltre, come il microbiota vaginale possa avere un impatto favorevole sulla salute riproduttiva maschile: microrganismi comunemente associati al microbiota vaginale, quali *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*, sembrano svolgere un ruolo protettivo nei confronti di patologie genitourinarie maschili, tra cui la prostatite (8).

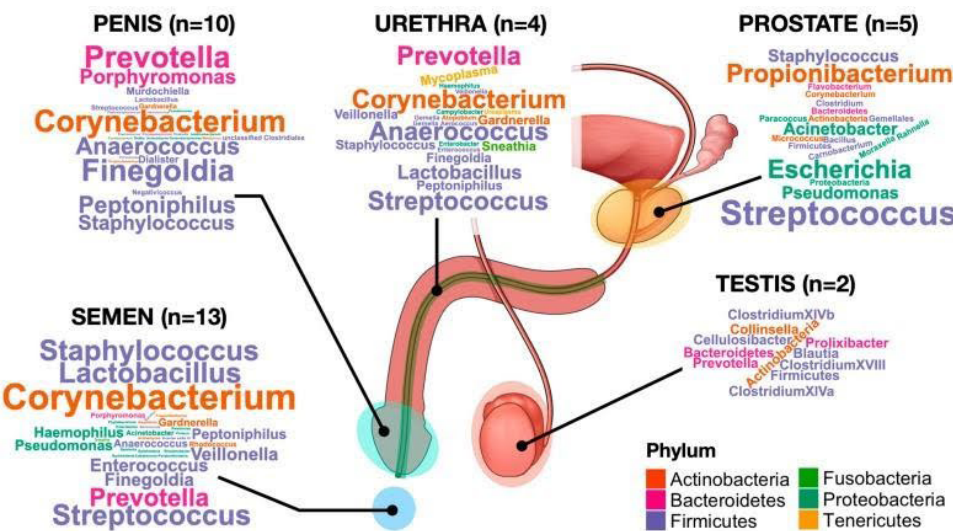
Nel 2022 *Li et al* hanno anche descritto l’esistenza, nel modello murino, di un’**associazione fra microbiota intestinale e iperplasia prostatica benigna** (IPB), sebbene l’eventuale relazione causale sia ancora da chiarire (9). L’IPB è una delle patologie urologiche più comuni negli uomini, che colpisce il 42% circa

entro i 50 anni, l'80% circa entro gli 80 anni e il 90% circa entro gli 85 anni (10). È considerata una condizione infiammatoria complessa, influenzata anche dal microbiota orale e intestinale (11-13).

Tuttavia, non è sufficiente parlare di microbiota intestinale: le differenti aree anatomiche sono colonizzate da una pletera di batteri, che possono influenzare l'omeostasi di queste diverse nicchie ecologiche. Il tratto genitale non fa eccezione: per questo, sono stati condotti sempre più studi per esplorare l'impatto dei diversi microbioti su gravidanza, infertilità e infezioni. La maggior parte degli studi si è però concentrata sull'apparato femminile, indagando soprattutto il microbiota vaginale. **Il microbiota del tratto genitale maschile (TGM) è stato a lungo trascurato.** Solo negli ultimi anni un numero limitato di studi ha analizzato la composizione delle comunità batteriche di questa particolare nicchia (14).

Per questo, la caratterizzazione metagenomica del TGM è ancora nelle sue fasi iniziali, senza contare che - ad eccezione di sperma e pene - la raccolta di campioni del TGM è altamente invasiva e quindi difficile da eseguire. La maggior parte degli studi finora condotti si basa, infatti, su pazienti con patologie come il PCa o l'infertilità.

Nell'immagine sono riassunti i principali taxa batterici individuati nel TGM:



Nel liquido seminale, un aumento di *Prevotella* o *Pseudomonas* è associato a oligozoospermia e ad astenozoospermia. Una riduzione di **lattobacilli** (in particolare di *L. crispatus*) può rappresentare un marcatore di bassa qualità seminale, sebbene un aumento di *L. iners* rappresenti un fattore di rischio per una ridotta concentrazione di spermatozoi. In quest'ottica, è importante che studi futuri si concentrino sul microbiota genitale di coppia identificando le possibili interazioni tra microbiota seminale e vaginale (15).

Per diversi decenni **la presenza di batteri nel liquido seminale è stata collegata a infezioni** e, dunque, a una riduzione del numero degli spermatozoi con aumento dei leucociti. In passato **è stato dimostrato l'effetto negativo di diversi batteri patogeni sulla fisiologia spermatica**, tra cui *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Chlamydia trachomatis*.

I batteri possono influenzare le loro nicchie ecologiche anche attraverso la loro attività metabolica; tuttavia, l'effetto dei metaboliti prodotti dal microbiota seminale è ancora da chiarire. L'analisi metabolomica di campioni di liquido seminale in una **coorte di 660 uomini cinesi ha rivelato che diversi metaboliti possono rappresentare biomarcatori per la discriminazione di liquido seminale di alta e bassa qualità**. Ad esempio, livelli aumentati di carnitina e suoi derivati sono stati associati negativamente alla qualità del liquido seminale. Ulteriori analisi di metagenomica e metabolomica potranno chiarire i potenziali effetti del microbiota sulla composizione del liquido seminale e conseguentemente l'impatto sulla fertilità (14).

1. Gungor O, Hasbal NB, Alaygut D. *Trimethylamine N-oxide and kidney diseases: what do we know?* J Bras Nefrol. 2024 Jan-Mar;46(1):85-92. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-0065en.
2. Mingdong W, Xiang G, Yongjun Q, Mingshuai W, Hao P. *Causal associations between gut microbiota and urological tumors: a two-sample mendelian randomization study.* BMC Cancer. 2023 Sep 11;23(1):854. doi:10.1186/s12885-023-11383-3.
3. Markowski MC, Boorjian SA, Burton JP, Hahn NM, Ingersoll MA, Maleki Vareki S, Pal SK, Sfanos KS. *The Microbiome and Genitourinary Cancer: A Collaborative Review.* Eur Urol. 2019 Apr;75(4):637-646. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.043.
4. Shen C, Chen Z, Zhang W, Chen X, Zheng B, Shi C. *Preliminary study of the effect of gut microbiota on the development of prostatitis.* BMC Med Genomics. 2024 Jan 25;17(1):35. doi: 10.1186/s12920-02401812-y.
5. Tian YQ, Ren X, Wang J, Li X, Yin YS, Guo ZH, Qin ZL, Zeng XY. *Berberine hydrochloride alleviates chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome by modifying gut microbiome signaling.* Asian J Androl. 2024 Sep 1;26(5):500-509. doi: 10.4103/aja202427.
6. Liu YF, Xie WJ, Xi P, Zhang ZC, Chen R, Fu SQ, Lei KY, Liu J, Cheng XF, Nie YC, Yang XR, Ma M, Sun T, Gong BB. *Astaxanthin alleviates chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome by increasing colonization of Akkermansia muciniphila in the intestine.* Phytomedicine. 2024 Jan; 123:155249. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155249.
7. Zhu Z, Zhang J, Jiang Z, Lu F. *Treatment of chronic nonbacterial prostatitis by modifying gut microbiota: a step forward, a long way to go.* J Transl Med. 2024 Oct 11;22(1):926. doi: 10.1186/s12967-024-05742-2.
8. Saldarriaga López YM, Santacruz Restrepo V, Cardona Maya WD, Puerta Suárez J. *The microbiota of sexual intercourse*

and its effect on prostatitis. *Rev Int Androl.* 2024 Mar;22(1):38–43. doi: 10.22514/j.androl.2024.006.

9. Li LY, Han J, Wu L, Fang C, Li WG, Gu JM, Deng T, Qin CJ, Nie JY, Zeng XT. *Alterations of gut microbiota diversity, composition and metabonomics in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rats.* *Mil Med Res.* 2022 Mar 28;9(1):12. doi: 10.1186/s40779-022-00373-4.

10. Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, Laor L, Hossack T, Woo HH, Te AE, Kaplan SA. *Benign prostatic hyperplasia.* *Nat Rev Dis Primers.* 2016 May 5; 2:16031. doi: 10.1038/nrdp.2016.31.

11. Fang C, Wu L, Zhu C, Xie WZ, Hu H, Zeng XT. *A potential therapeutic strategy for prostatic disease by targeting the oral microbiome.* *Med Res Rev.* 2021 May;41(3):1812–1834. doi: 10.1002/med.21778.

12. Jain S, Samal AG, Das B, Pradhan B, Sahu N, Mohapatra D, Behera PK, Satpathi PS, Mohanty AK, Satpathi S, Senapati S. *Escherichia coli, a common constituent of benign prostate hyperplasia-associated microbiota induces inflammation and DNA damage in prostate epithelial cells.* *Prostate.* 2020 Nov;80(15):1341–1352. doi: 10.1002/pros.24063.

13. Ratajczak W, Mizerski A, Rył A, Słojewski M, Sipak O, Piasecka M, Laszczyńska M. *Alterations in fecal short chain fatty acids (SCFAs) and branched short-chain fatty acids (BCFAs) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and metabolic syndrome (MetS).* *Aging (Albany NY).* 2021 Apr 13;13(8):1093410954. doi: 10.18632/aging.202968.

14. Zuber A, Peric A, Pluchino N, Baud D, Stojanov M. *Human Male Genital Tract Microbiota.* *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 8;24(8):6939. doi: 10.3390/ijms24086939.

15. Grande G, Graziani A, De Toni L, Garolla A, Ferlin A. *Male Tract Microbiota and Male Infertility.* *Cells.* 2024 Jul 29;13(15):1275. doi: 10.3390/cells13151275.

Sezione
8

**Patologie
specifiche
e approccio
nutrizionale**

PROSTATITE

1. Alimenti, dieta e prostatite: un legame inaspettato

A cura del Dott. Mattia Sibona

La **prostata**, nota ghiandola situata nel cuore dell'apparato urogenitale maschile, può essere interessata tanto da neoplasie maligne (carcinoma prostatico), quanto da patologie benigne, come l'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB) o le **prostatiti**. Queste ultime costituiscono un gruppo di patologie variegato, avente cause diverse, ma sicuramente di frequente riscontro nella popolazione maschile adulta (1).

Dal punto di vista eziologico, la prostatite viene suddivisa in due grandi categorie: **la prostatite infettiva**, avente cioè una causa batterica; **la prostatite cronica non batterica** (o dolore pelvico cronico), caratterizzata da infiammazione prostatica cronica, dolore e sintomi minzionali, in assenza di un'infezione documentabile (2).

In ognuno di questi casi, la ricerca dei fattori di rischio pone in evidenza l'importanza dell'ambiente, della dieta e dello stile di vita. Ciò che introduciamo (o *non* introduciamo) all'interno del nostro organismo, è in grado di condizionare il funzionamento di organi e sistemi e lo sviluppo di numerose patologie. Nel caso della prostata, il nesso fra dieta e prostatiti non è del tutto immediato. Tuttavia, una sempre maggiore evidenza scientifica lo sottolinea, portando alla superficie una **complessità di interazioni biologiche e biochimiche** che si potrebbero dire finora inaspettate. Tra le tante connessioni fra dieta e prostatite, tre appaiono ad oggi le più significative: **dieta e microbiota**; **dieta, sindrome metabolica e flogosi prostatica cronica**; **dieta e sintomi infiammatori correlati a prostatite cronica**.

DIETA E MICROBIOTA

La scoperta, l'analisi e l'interpretazione del microbiota umano hanno senza dubbio aperto una nuova era della medicina. Definito come l'insieme dei microrganismi che abitualmente convivono con l'essere umano fin dai primi momenti che seguono la nascita, **il microbiota ha un ruolo cruciale nel mantenimento della “omeostasi microbiologica”** (3). Le alterazioni del microbiota intestinale possono invece favorire l'insorgenza delle patologie prostatiche (4). Recenti evidenze scientifiche correlano, infatti, la disbiosi intestinale e urogenitale con i sintomi della prostatite cronica (5). La modulazione del microbiota per mezzo della dieta può diventare un innovativo strumento terapeutico. L'introduzione di **pattern dietetici razionali e specifici** può contribuire alla prevenzione e alla terapia delle prostatiti (6).

Una **dieta ricca di acidi grassi** (High Fat Diet, HFD), ad esempio, può provocare la **disbiosi intestinale**, la quale a sua volta può favorire la traslocazione di batteri dall'intestino (*leaky gut syndrome*) e la conseguente localizzazione prostatica di batteri patogeni (7). Questo meccanismo è stato proposto come uno dei possibili fenomeni patogenetici della prostatite batterica cronica (PBC)(8).

Un altro elemento in grado di modificare significativamente la flora intestinale è il *consumo di carne*. Secondo un'analisi microbiologica eseguita su pazienti sottoposti a regimi dietetici controllati, l'aumento del consumo di carne rossa era associato a un aumento dei ceppi intestinali di *Prevotella* e *Blautia*; l'aumento del consumo di pollame era invece associato ad una riduzione della presenza di *Eubacteriales* (6).

Sebbene ancora molto debba essere scoperto per quanto riguarda gli specifici alimenti che “fanno bene” al microbiota intestinale e urogenitale, dagli elementi a nostra disposizione sembra delinearsi chiaramente il ruolo positivo di una dieta di tipo “**mediterraneo**”. In particolare, la riduzione dei grassi di origine animale e della carne rossa sembra essere la chiave nutrizionale per un microbiota e, dunque, una prostata più sani.

Infine, non dobbiamo dimenticare che esiste un ulteriore metodo per la modulazione del microbiota a favore del paziente con prostatite: **l'utilizzo di probiotici in associazione alle terapie antibiotiche** ha dimostrato efficacia nel ridurre l'incidenza delle recidive in pazienti affetti da prostatite batterica cronica (9).

DIETA, METABOLISMO E FLOGOSI PROSTATICA CRONICA

L'**infiammazione prostatica cronica** è ad oggi riconosciuta come fattore di rischio e meccanismo fisiopatologico cruciale delle patologie prostatiche, tra cui l'**Iperplasia Prostatica Benigna** e, ovviamente, **le prostatiti**. Diversamente dalle forme prettamente infettive, l'origine dell'infiammazione cronica risiede nelle **alterazioni del metabolismo**. Pazienti affetti da sindrome metabolica subiscono un rischio aumentato di sviluppare l'infiammazione prostatica cronica. Tra le alterazioni biochimiche che provocano la flogosi vi è **l'eccessiva produzione di citochine da parte del tessuto adiposo e l'aterosclerosi dei vasi vescicali e prostatici** (10).

In questo scenario, **la dieta svolge un ruolo cruciale**. Non soltanto, infatti, un eccessivo apporto calorico può condurre all'obesità. Ad essere rilevante è anche, e soprattutto, la qualità della dieta seguita dai pazienti.

Le diete di tipo “continentale”, ricche di carne rossa, acidi grassi insaturi e povere di verdura, sono a maggior rischio di sviluppare flogosi prostatica cronica. Al contrario, un **elevato consumo di verdura e la sostituzione degli acidi grassi di origine animale con quelli insaturi**, di origine vegetale, riduce il rischio di patologie prostatiche. Ancora una volta, il ruolo della “dieta mediterranea” risulta preponderante. Infine, risulta emergente il ruolo di alcuni antiossidanti naturali, come ad esempio quello della vitamina C (11).

DIETA E DOLORE PELVICO CRONICO

La **prostatite cronica non batterica o dolore pelvico cronico**, è senza dubbio una **patologia multifattoriale**. Appare oggi probabile che il suo decorso possa essere influenzato dalle **alterazioni del microbiota** (5). È assodato dal punto di vista clinico che l'introduzione di specifici alimenti nella dieta del paziente prostatico possa causare una riacutizzazione della

sintomatologia, comportandosi come un vero e proprio “trigger” (12). Se da una parte appare evidente che vi sia una forte soggettività nell’individuazione degli alimenti responsabili delle riacutizzazioni, dall’altra è possibile stilare una lista dei “trigger food” con più frequenza associati alle riacutizzazioni del dolore pelvico (anche dette “flare”). Una recente revisione sistematica della letteratura ha confermato il ruolo primario della dieta come fattore scatenante. Nel paziente di sesso maschile, la riacutizzazione della prostatite cronica è prevalentemente associata ad assunzione di frutta, succhi di frutta e verdure, in particolare pomodori; cibi speziati e peperoncino; bevande contenenti caffeina (the, caffè) o bevande alcoliche; cioccolato; yogurt (13).

Nel paziente prostatico, non esistono dunque regole univoche, ma la compilazione di una **lista personalizzata di alimenti “dannosi”** per la sintomatologia minzionale. L’evitamento dei cibi scatenanti e la consulenza dietologica per mantenere un’alimentazione sana e bilanciata costituiscono un elemento integrante della cura.

1. Krieger JN, Wen S, Lee H, Jeon J, Cheah Y, Liong ML, et al. *Epidemiology of prostatitis*. Vol. 31, Int J Antimicrob Agents. 2008.
2. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. *Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. Urology 1998
3. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. *Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children*. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
4. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JSG, Gómez-Millán J, et al. *The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease*. Vol. 4, European Urology Focus. Elsevier B.V.; 2018. p. 128–38.
5. Mjaess G, Karam A, Roumeguère T, Diamand R, Aoun F, McVary K, et al. *Urinary microbiota and prostatic diseases: the key for the lock? A systematic review*. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 2023;26(3):451–60. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00602-w>
6. Cao H, Zhang D, Wang P, Wang Y, Shi C, Wu H, et al. *Gut microbiome: a novel preventive and therapeutic target for prostatic disease*. Vol. 14, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media SA; 2024.
7. Zmora N, Suez J, Elinav E. *You are what you eat: diet, health and the gut microbiota*. Vol. 16, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Publishing Group; 2019. p. 35–56.
8. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. *Multidisciplinary approach to prostatitis*. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia. 2018 Dec 31;90(4):227–48.

9. Vocca C, Abrego-Guandique DM, Cione E, Rania V, Marcianò G, Palleria C, et al. *Probiotics in the Management of Chronic Bacterial Prostatitis Patients: A Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate a Possible Link Between Gut Microbiota Restoring and Symptom Relief*. *Microorganisms*. 2025 Jan 1;13(1).
10. Sebastianelli A, Gacci M. *Current Status of the Relationship Between Metabolic Syndrome and Lower Urinary Tract Symptoms*. Vol. 4, *European Urology Focus*. Elsevier B.V.; 2018. p. 25–7.
11. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhaus ML, Goodman P, Penson DF, et al. *Dietary Patterns, Supplement Use, and the Risk of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial*. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008 Apr 15;167(8):925–34. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwm389>
12. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, Tai J, Seideman C, Lesser M, et al. *Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. *Urology*. 2013 Dec;82(6):1376–80.
13. Barker ES, Chiu K, Brown VL, Morsy H, Yaeger LH, Catna A, et al. *Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome Flares: A Comprehensive, Systematic Review and Meta-Analysis of the Peer-Reviewed Flare Literature*. Vol. 211, *Journal of Urology*. Wolters Kluwer Health; 2024. p. 341–53.

2. Dieta e prostatite

A cura della Dott.ssa Francesca Cattaneo

INTRODUZIONE

La **prostatite** è una condizione infiammatoria che coinvolge la ghiandola prostatica, un organo fondamentale del sistema riproduttivo maschile. Sebbene il trattamento farmacologico rappresenti la prima linea terapeutica, approcci integrati che includono **alimentazione, stile di vita e attività fisica** possono apportare benefici significativi nella gestione dei sintomi, nella riduzione dell'infiammazione e nella promozione della salute prostatica (1-5).

Una dieta equilibrata e antinfiammatoria, mirata al mantenimento dell'eubiosi intestinale, può influenzare positivamente il decorso della prostatite e potenziare l'efficacia della terapia tradizionale. Adottare specifiche strategie nutrizionali può inoltre ridurre il rischio di complicanze e migliorare la qualità della vita e la fertilità del paziente.

ALIMENTI DA FAVORIRE

La dieta raccomandata nei pazienti affetti da prostatite si basa sui principi della **dieta mediterranea** ed include alimenti con comprovate proprietà antinfiammatorie, capaci di ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie. Tra questi troviamo:

- frutta e verdura fresca e di stagione;
- cereali integrali;
- legumi;
- frutta secca;
- pesce azzurro ricco in omega-3;
- olio extravergine di oliva.

Questi alimenti sono ricchi di antiossidanti, vitamine e acidi grassi polinsaturi che possono contribuire a migliorare la funzionalità della prostata e ridurre lo stress ossidativo (2-3).

ALIMENTI DA EVITARE O RIDURRE

Numerosi studi hanno evidenziato che l'**assunzione eccessiva** di:

- grassi saturi (carni rosse, latticini interi, prodotti industriali);
- zuccheri raffinati;
- alcol;
- caffeina;
- cibi piccanti (peperoncino, senape, wasabi, curry, salse hot).

può peggiorare i sintomi della prostatite, irritando la mucosa vescicale e prostatica, incrementando poi l'infiammazione locale (2-4,7). La **caffeina**, ad esempio, **non è presente solo nel caffè ma anche nel tè nero**, nel caffè decaffeinato, nella Coca Cola e nel cioccolato. Meglio preferire infusi e tè privi di caffeina. Per quanto riguarda l'alcol, è consigliabile eliminarne o ridurne fortemente il consumo, indipendentemente dal tipo (vino, birra, superalcolici), in quanto può compromettere la risposta immunitaria e amplificare l'infiammazione.

COMPOSIZIONE E QUALITÀ DEI PASTI

Per ottenere benefici ottimali, i pasti dovrebbero essere bilanciati e a **basso indice e carico glicemico**, composti da:

- una fonte di carboidrati integrali;
- una quota proteica (preferibilmente pesce, legumi, uova);
- verdure crude o cotte;
- una fonte di grassi buoni (olio EVO, semi oleosi, frutta secca).

Fondamentale è anche la **qualità delle materie prime**: meglio scegliere carne da animali allevati al pascolo, pesce pescato in mare aperto, uova da galline allevate all'aperto, frutta e verdura biologica e di stagione.

IL RUOLO DEI POLIFENOLI E DEI FITOCOMPOSTI

I **polifenoli**, presenti in frutta, verdura, erbe aromatiche e noci, svolgono un'importante azione antinfiammatoria e antiossidante. Particolarmente utili in caso di stress ossidativo elevato, come nella prostatite cronica, possono contribuire a **ridurre i marker infiammatori** (8).

Inoltre, alcuni fitocomposti si sono dimostrati efficaci come coadiuvanti nel trattamento della prostatite:

- **quercetina**: attività antinfiammatoria e modulazione del microbiota intestinale;
- **curcumina**: potente antiossidante e antinfiammatorio;
- **calendula**: effetti antinfiammatori, analgesici e antiedemigeni (5,11).

DISBIOSI INTESTINALE E PROSTATITE

Recenti evidenze hanno messo in luce la **relazione tra disbiosi intestinale e prostatite**, con particolare rilievo nei soggetti affetti da stipsi cronica. Una dieta bilanciata, ricca di fibre, favorisce l'equilibrio del microbiota intestinale, riducendo la permeabilità intestinale e limitando l'infiammazione sistemica che può colpire anche la prostata (4-6,9-11).

CONCLUSIONI

Un approccio nutrizionale mirato e basato su evidenze scientifiche, può rappresentare un valido supporto nel trattamento della prostatite, migliorando la sintomatologia, la qualità di vita e la salute prostatica nel lungo termine.

L'integrazione di **dieta antinfiammatoria**, la modulazione del microbiota e l'attenzione alla qualità alimentare costituisce una strategia efficace, da personalizzare in base alle esigenze del singolo paziente, sempre sotto la supervisione di un professionista sanitario.

1. La Vignera S, Basile L. *Diet and prostate health: an under-rated tool?* *Aging Male*. 2022;25(1):60–64. doi:10.1080/13685538.2022.2044468
2. Krisiloff M. *A dietary cure for prostatitis and the urethral syndrome*. *Infect Dis Clin Pract*. 2002;11(3):107–110.
3. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, et al. *Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. *Urology*. 2013;82(6):1376–1380. doi:10.1016/j.urology.2013.07.058
4. Chen X, Hu C, Peng Y, et al. *Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case–control study*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):92–99. doi:10.1038/pcan.2015.57
5. Magri V, Boltri M, Cai T, et al. *Multidisciplinary approach to prostatitis*. *Arch Ital Urol Androl*. 2019;90(4):227–248. doi:10.4081/aiua.2018.4.227
6. Liu X, Dong Q. *Associations between gut microbiota and three prostate diseases: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study*. *Sci Rep*. 2024;14(1):4019. doi:10.1038/s41598-024-54293-5
7. Bradley CS, Erickson BA, Messersmith EE, et al. *Evidence for the impact of diet, fluid intake, caffeine, alcohol and tobacco on lower urinary tract symptoms: a systematic review*. *J Urol*. 2017;198(5):1010–1020. doi:10.1016/j.juro.2017.04.097
8. Dashdondov O, Wazir J, Sukhbaatar G, et al. *Herbal nutraceutical treatment of chronic prostatitis–chronic pelvic pain syndrome: a literature review*. *Int Urol Nephrol*. 2021. doi:10.1007/s11255-021-02868-w
9. Shoskes D, Altemus J, Polackwich A, et al. *Analysis of gut microbiome reveals significant differences between men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and controls*. *J Urol*. 2016;195(4S):e1015.

10. Zhu Z, Zhang J, Jiang Z, Lu F. *Treatment of chronic nonbacterial prostatitis by modifying gut microbiota: a step forward, a long way to go.* J Transl Med. 2024;22:926. doi:10.1186/s12967-024-05742-2
11. Arora HC, Eng C, Shoskes DA. *Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.* Ann Transl Med. 2017;5(2):30.

3. I cibi piccanti e prostatiti

A cura della Dott.ssa Marizza Lamprecht

La **prostatite cronica** e la **sindrome da dolore pelvico cronico (CP/CPPS)** rappresentano condizioni urologiche complesse che influenzano in modo significativo la qualità della vita degli uomini, spesso determinando sintomi persistenti e difficili da trattare.

Numerosi studi hanno evidenziato come **dieta e stile di vita** possano influenzare l'**insorgenza, la severità e la gestione dei sintomi**. In particolare, una ricerca pubblicata su *The Prostate* ha messo in luce una correlazione significativa tra **esposizioni professionali a fattori fisici e chimici, disturbi gastrointestinali e consumo di alimenti piccanti** — come peperoncini freschi, piatti a base di chili e cucine etniche speziate — con l'incidenza e la progressione dei sintomi tipici della CP/CPPS (1,2).

Nonostante l'interesse crescente per il ruolo della dieta, **le conoscenze riguardo alla sensibilità alimentare nei soggetti affetti da prostatite cronica o CP/CPPS restano ancora limitate**. Questa condizione condivide numerosi elementi fisiopatologici e clinici con la **cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa (IC/BPS)** (3), per la quale invece sono disponibili dati più solidi.

A supporto di tale analogia, diverse ricerche condotte su pazienti con IC/BPS hanno individuato una **relazione diretta tra il consumo di determinati alimenti e il peggioramento dei sintomi urinari irritativi**. In particolare, le percentuali di pazienti che hanno riferito un'esacerbazione sintomatologica in seguito all'assunzione di specifici alimenti risultano elevate: cibi piccanti (66%), chili (52%), peperoncini piccanti (39%), cucina messicana (47%), cucina thailandese (28%), cucina indiana (25%), rafano (32%) e burritos (29%) (4).

Tali alimenti sembrano esercitare un effetto irritativo diretto sulla **mucosa uroteliale**, contribuendo all'amplificazione del dolore pelvico e dei sintomi urinari. Alla luce della sua esperienza clinica nella gestione della prostatite cronica, *Shoskes* suggerisce di consigliare ai pazienti l'**esclusione sistematica degli alimenti piccanti** come parte dell'approccio terapeutico integrato (5).

MECCANISMI BIOLOGICI DEL LEGAME TRA CIBI PICCANTI E PROSTATITE CRONICA

L'associazione tra **consumo di alimenti piccanti e sintomatologia della prostatite cronica** potrebbe essere spiegata attraverso diversi meccanismi biologici, che coinvolgono risposte neurogeniche, sensoriali e viscerali.

1. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI TRPV1

I **peperoncini**, insieme a paprika piccante, salse speziate, oli aromatizzati e altri alimenti contenenti capsaicina, **attivano i recettori vanilloidi di tipo 1 (TRPV1 – Transient Receptor Potential Vanilloid 1)**. Questi recettori sono canali ionici non selettivi espressi principalmente nelle fibre sensoriali di piccolo diametro, localizzati sia nel sistema nervoso centrale che periferico, ma anche in diverse mucose fisiologiche.

La loro espressione è stata documentata in numerosi organi, inclusi **prostata** e **vescica**, dove la stimolazione di TRPV1 contribuisce alla percezione del **dolore viscerale** e alla **sensazione di bruciore** (6). In particolare, la presenza di un'innervazione sensoriale densa e ricca di TRPV1 nella prostata umana è stata evidenziata in più studi, e si ritiene che l'attivazione di questi recettori giochi un ruolo chiave nello sviluppo della **prostatite cronica e dei sintomi dolorosi associati** (7).

2. ASSOCIAZIONE CON LA DISFUNZIONE ERETTILE

La **prostatite cronica/CPPS** è frequentemente associata alla **disfunzione erettile**, come dimostrato da numerosi studi epidemiologici e clinici. Alcuni lavori hanno suggerito che il **consumo abituale di cibi piccanti possa peggiorare entrambe le condizioni**. Un'analisi che ha valutato 176 alimenti, ha identificato proprio i cibi piccanti come i **principali fattori scatenanti l'esacerbazione dei sintomi** nei soggetti con CP/CPPS (8).

Inoltre, è stato osservato che la **capsaicina** aumenta la sensibilità rettale nei pazienti con **sindrome dell'intestino irritabile (IBS)**, condizione frequentemente sovrapposta alla CP/CPPS e alla **sindrome della vescica dolorosa (IC/BPS)** (9). Questa interrelazione tra condizioni viscerali suggerisce che una **dieta ricca di capsaicina potrebbe aggravare i sintomi prostatici e urinari**, contribuendo indirettamente allo sviluppo o al peggioramento della disfunzione erettile.

Nonostante numerose evidenze suggeriscano una correlazione tra il **consumo di cibi piccanti** e l'aggravamento della sintomatologia nella **prostatite cronica/CPPS**, tale associazione **non risulta sempre statisticamente significativa**. Uno studio pubblicato su *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* ha infatti mostrato che, sebbene i cibi piccanti possano costituire un fattore di rischio per lo sviluppo della CP/CPPS, tale relazione tende a **perdere significatività statistica** una volta corretta per variabili confondenti come **lo stile di vita generale** e **altre abitudini alimentari** (10).

Questi dati suggeriscono la necessità di **ulteriori studi controllati e prospettici**, al fine di comprendere meglio il ruolo specifico della dieta nella patogenesi e nella gestione della prostatite cronica e delle sindromi pelviche correlate.

In conclusione, le evidenze scientifiche attualmente disponibili indicano che **alimenti piccanti**, insieme ad altre sostanze come **caffè, alcolici, tè e peperoncini**, sono frequentemente associati a un **peggioramento dei sintomi urinari e pelvici** nei soggetti affetti da **prostatite cronica e CP/CPPS**.

L'adozione di una **dieta di esclusione**, in particolare nei confronti di questi alimenti potenzialmente irritanti, potrebbe rappresentare una **strategia non farmacologica efficace** per migliorare la qualità della vita di questi pazienti. In questo contesto, **gli interventi dietetici personalizzati** dovrebbero essere considerati **parte integrante dell'approccio terapeutico multidisciplinare**, in associazione ai trattamenti farmacologici e riabilitativi già consolidati.

1. Zhang M, Jin C, Kong X, et al. *Identification of novel susceptibility factors related to CP/CPPS-like symptoms: Evidence from a multicenter case-control study*. Prostate. 2022;82(7):772-782. doi:10.1002/pros.24319
2. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, et al. *Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. Urology. 2013;82(6):1376-1380. doi:10.1016/j.urology.2013.07.015
3. Forrest JB, Nickel JC, Moldwin RM. *Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male interstitial cystitis: enigmas and opportunities*. Urology. 2007 Apr;69(4 Suppl):60-3. doi:10.1016/j.urology.2006.08.1106. PMID: 17462482.
4. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. *A review of clinical and pathological prostatitis syndromes*. Urology. 1997;49(6):809-821. doi:10.1016/s0090-4295(97)00235-5
5. Shoskes D. *Commentary on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome*, Vol. 3. The Status Quo Is Not Good Enough (But It Can Be), 2010. www.urotodayinternationaljournal.com.
6. Jara-Oseguera A, Simon SA, Rosenbaum T. *TRPV1: on the road to pain relief*. Curr Mol Pharmacol. 2008 Nov;1(3):255-69. doi:10.2174/1874467210801030255. PMID: 20021438; PMCID: PMC2802457.
7. Dinis P, Charrua A, Avelino A, Nagy I, Quintas J, Ribau U, Cruz F. *The distribution of sensory fibers immunoreactive for the TRPV1 (capsaicin) receptor in the human prostate*. Eur Urol. 2005 Jul;48(1):162-7. doi:10.1016/j.eururo.2005.01.009. Epub 2005 Jan 27. PMID: 15967267.
8. Li X, Li Y, Xiang B, et al. *Interaction of smoking and spicy habits modifies the risk of erectile dysfunction*. Transl Androl Urol. 2024;13(7):1206-1218. doi:10.21037/tau-24-26

9. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Hajishafiee M, Feizi A, Feinle-Bisset C, Adibi P. *Consumption of spicy foods and the prevalence of irritable bowel syndrome*. World J Gastroenterol. 2013 Oct 14;19(38):6465-71. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6465. PMID: 24151366; PMCID: PMC3801318.
10. Chen X, Hu C, Peng Y, et al. *Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case-control study*. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016;19(1):92-99. doi:10.1038/pcan.2015.57

4. Prostatite e consumo di alcol: un legame complesso

A cura del Dott. Fabrizio Palumbo, Dott. Fabio Ambruoso

La **prostatite** è un'affezione urogenitale comune che colpisce circa il 10-20% della popolazione maschile di tutte le età e origini etniche. Determina una significativa sintomatologia del basso tratto urinario (LUTS), con notevole impatto sulla qualità di vita (1-3).

I pazienti con LUTS, spesso alla ricerca di soluzioni, navigano nel web o si affidano a consigli di amici e familiari, adottando regimi alimentari che esaltano alcuni alimenti o integratori demonizzandone altri, senza un solido fondamento scientifico. Questa tendenza, sebbene comprensibile, può portare a scelte terapeutiche inappropriate, basate su informazioni imprecise o distorte (4).

Da molti anni esiste un forte interesse nel comprendere il ruolo del **microbiota intestinale** sulla salute umana e sullo sviluppo delle malattie croniche, malattie metaboliche, disordini gastrointestinali e cancro.

Alcuni alimenti contenenti **alcol**, come vino o birra, demonizzati secondo le credenze popolari, in realtà possono determinare **effetti benefici** attribuibili principalmente alla presenza di polifenoli, melanoidine e arabinoxilan-oligosaccaridi (AXOS) (5).

I polifenoli, presenti in alimenti di questo tipo, richiedono la metabolizzazione da parte del microbiota in acidi grassi a catena corta per esercitare i loro effetti benefici. Le **melanoidine**, polimeri eterogenei derivanti dalla tostatura, hanno proprietà antimicrobiche, antiossidanti e chemio preventive, oltre a un'attività bifidogenica (5).

Gli **AXOS**, molecole saccaridiche, contribuiscono all'effetto bifidogenico. Diversi studi hanno evidenziato che il consumo moderato di birra incrementa i livelli di butirrato, riduce le Clostridiaceae e aumenta il genere Blautia, inversamente correlato a sintomi urinari, ansia e depressione (6,7).

Uno studio randomizzato in doppio cieco non ha mostrato differenze nella composizione del microbiota tra birra alcolica e analcolica, evidenziando in entrambi i gruppi una **riduzione della fosfatasi alcalina sierica e un aumento di quella fecale**, suggerendo una riduzione dell'infiammazione e della permeabilità intestinale (6,7, 17).

Tuttavia, **l'alcol è stato classificato come cancerogeno di gruppo 1** dall'*Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro* (IARC), il che indica che esistono prove sufficienti per concludere che l'alcol causa il cancro negli esseri umani e che, quindi, sarebbe opportuno aumentare la consapevolezza nei pazienti, offrendo un contributo significativo non solo alla prevenzione oncologica, ma anche al miglioramento della salute generale (18,19).

ALCOL, MICROBIOTA INTESTINALE E INFIAMMAZIONE

Tra le diverse forme di prostatite, la **CP/CPPS**, nota anche come prostatite di categoria III, rappresenta la **forma più comune**, costituendo il 90-95% di tutti i casi (3). Questa condizione, spesso caratterizzata da **dolore pelvico cronico**, è stata oggetto di ricerche scientifiche. Negli ultimi anni, la CP/CPPS è stata ipotizzata come una potenziale malattia autoimmune (8,9), con un ruolo cruciale svolto dai linfociti T, in particolare le cellule CD4+T (9).

L'alcol, essendo un determinante critico della composizione microbica intestinale, rappresenta un **importante collegamento con le risposte immuno-infiammatorie**. I batteri commensali intestinali e i loro metaboliti possono indurre risposte infiammatorie regolando la differenziazione delle cellule T (9). Studi hanno dimostrato alterazioni del microbioma intestinale nei pazienti con CP/CPPS rispetto ai controlli sani (10). Inoltre, l'assunzione di alcol ha potenti effetti pro-infiammatori (11).

Il consumo di alcol può influenzare la prostatite, specialmente la CP/CPPS, aggravando l'infiammazione attraverso meccanismi legati al microbiota intestinale e alla differenziazione delle cellule Th17.

Studi su modelli animali hanno mostrato che il consumo di alcol aumenta sia la proporzione di cellule Th17 che i livelli di fattori infiammatori correlati, peggiorando i sintomi della prostatite. L'alcol può anche aumentare la permeabilità intestinale, contribuendo ulteriormente all'infiammazione sistemica e locale nella prostata. Non ci sono indicazioni dirette che l'alcol causi prostatite batterica acuta o cronica, ma può esacerbare le forme non infettive come la CP/CPPS (2).

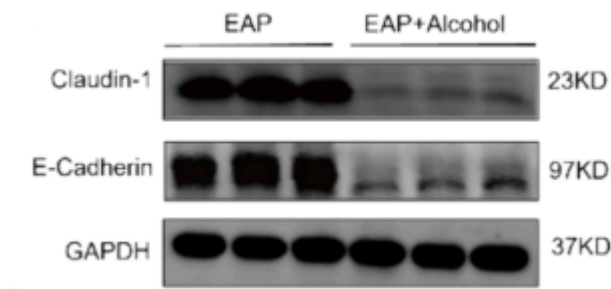
È importante considerare che **il consumo di alcol può avere effetti diversi a seconda della quantità e del tipo di alcol consumato**, e potrebbe interagire con altri fattori di rischio per la prostatite (12).

MICROBIOMA INTESTINALE E CP/CPPS

I pazienti con CP/CPPS presentano una diversità del microbioma intestinale significativamente inferiore, con conteggi decisamente più bassi di **Prevotella**. Questo suggerendo il potenziale utilizzo del microbioma intestinale come biomarcatore della malattia e bersaglio terapeutico (3).

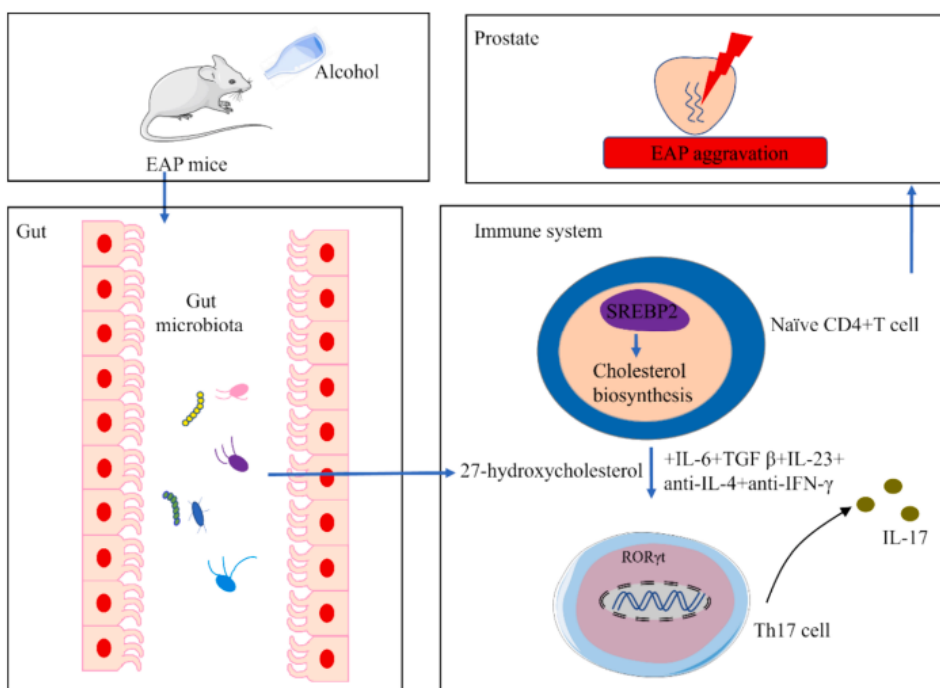
In modelli sperimentali, i topi con prostatite autoimmune sperimentale (EAP) alimentati con alcol, hanno mostrato un'abbondanza relativa maggiore di *Acidobacteriota*, *Actinobacteriota* e *Gemmatimonadota*, e una diminuzione di *Desulfobacterota*. A livello di genere, *Lactobacillus*, *Lachnoclostridium*, *Blautia*, *Alloprevotella* e *Enterorhabdus* sono risultati marcatamente diminuiti nel gruppo EAP alimentato con alcol.

Inoltre, l'espressione delle proteine delle giunzioni strette E-caderina e Claudina-1, è stata significativamente ridotta nel tessuto del colon dei topi EAP alimentati con alcol. Questo ha contribuito allo sviluppo della "*Leaky gut syndrome*" (13) che, a sua volta, predispone all'insorgenza di numerose patologie infiammatorie croniche.



MECCANISMO DELL'INFIAMMAZIONE PROSTATICA ALCOL-INDOTTA

Il meccanismo alla base dell'infiammazione prostatica alcol-indotta, sembra essere un'interferenza sulla via di biosintesi del colesterolo. Nei modelli sperimentali murini, **l'alcol ha aumentato il livello di 27-idrossi-colesterolo**, che a sua volta ha promosso la differenziazione delle cellule Th17 e ha aggravato l'EAP.



STUDI SULL'UOMO E IMPLICAZIONI CLINICHE

Attualmente **non sono disponibili studi su modelli umani** che valutino l'effetto dell'alcol sul microbiota nei pazienti con prostatite. Tuttavia, in ambito clinico, **l'alcol**, pur non essendo un fattore di rischio diretto per le forme batteriche, **può influenzare il sistema immunitario e il microbiota intestinale**,

contribuendo a peggiorare le forme croniche non batteriche, come CP/CPPS. Per questo motivo, è fondamentale che il consumo di alcol venga considerato nella valutazione clinica dei pazienti affetti da prostatite, soprattutto in presenza di forme croniche. Una gestione efficace della condizione potrebbe beneficiare di un approccio multidisciplinare, che includa anche l'analisi delle abitudini alcoliche.

PROSPETTIVE FUTURE: ALIMENTI FUNZIONALI

L'interesse sulle connessioni tra prostatite, microbiota e alimenti è in crescita, con particolare attenzione alla ricerca di alimenti che possano contrastare l'infiammazione e lo sviluppo di patologia oncologica.

Alimenti di comune utilizzo nel nostro paese, sono da molti anni ritenuti "superfood" nonostante il contenuto alcolico, in quanto contengono sostanze che potrebbero avere effetti benefici sulla prostatite e sulla salute umana. Ad esempio:

- **vino**: contiene melatonina, che ha dimostrato azioni antiossidanti, anticancerogene, immunomodulatorie e neuroprotettive (14);
- **birra**: contiene antiossidanti, prodotti fenolici, vitamine del gruppo B, minerali e fibre solubili che possono influenzare positivamente il microbiota intestinale e avere effetti antinfiammatori e antiossidanti (15).

Pertanto, considerando l'assenza di una soglia di sicurezza per il consumo di alcol, sarebbe auspicabile sensibilizzare i pazienti sulla necessità di limitare l'assunzione di bevande alcoliche e, parallelamente, promuovere l'interesse verso le alternative analcoliche, che stanno ricevendo crescente attenzione sia da parte della comunità scientifica che del mercato economico (16-17)

1. Lam JC, Stokes W. *Acute and Chronic Prostatitis*. Am Fam Physician. 2024 Jul;110(1):45-51. PMID: 39028781
2. I. Tomaskovic, B. Ruzic, D. Trnski, O. Kraus, *Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in males may be an autoimmune disease, potentially responsive to corticosteroid therapy*, Medical Hypotheses, Volume 72, Issue 3, 2009, Pages 261-262, ISSN 30677, doi.org/10.1016/j.mehy.2008.10.020
3. Daniel A. Shoskes, Hannah Wang, Alan S. Polackwich, Barbara Tucky, Jessica Altemus, Charis Eng, *Analysis of Gut Microbiome Reveals Significant Differences between Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls*, The Journal of Urology, Volume 196, Issue 2, 2016, Pages 435-441, ISSN 0022-5347, doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2959.
4. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, Tai J, Seideman C, Lesser M, Moldwin RM. *Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. Urology. 2013 Dec;82(6):1376-80. doi: 10.1016/j.urology.2013.07.015. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23978369.
5. Morales FJ, Somoza V, Fogliano V. Physiological relevance of dietary melanoidins. Amino Acids. 2012 Apr;42(4):1097-109. doi: 10.1007/s00726-010-0774-1. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20949365
6. Yu SH, Jung SI. *The Potential Role of Urinary Microbiome in Benign Prostate Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms*. Diagnostics (Basel). 2022 Aug 1;12(8):1862. doi: 10.3390/diagnostics12081862. PMID: 36010213; PMCID: PMC9406308
7. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, Schiweck C, Kurilshikov A, Joossens M, Wijmenga C, Claes S, Van Oudenhove L, Zhernakova A, Vieira-Silva S, Raes J. *The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression*. Nat Microbiol. 2019 Apr;4(4):623-632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30718848.

8. L. Chen, M. Zhang, C. Liang, *Chronic prostatitis and pelvic pain syndrome: another autoimmune disease?* Arch. Immunol. Ther. Exp. (warsz) 69 (2021) 24. [5] I. Tomaskovic, B. Ruzic, D. Trnski, O. Kraus, Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in males may be an autoimmune disease, potentially responsive to corticosteroid therapy, Med. Hypotheses 72 (2009) 261–262. [6] L. Zhang, A.U. Ihsan, Y. Cao, Y. Cheng, X. Zhou, Establishment of experimental autoimmune prostatitis model by T2 peptide in aluminium hydroxide adjuvant, Andrologia 50 (2018).
9. M. Schirmer, A. Garner, H. Vlamakis, R.J. Xavier, *Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease*, Nat Rev Microbiol 17 (2019) 497–511.
10. D.A. Shoskes, H. Wang, A.S. Polackwich, B. Tucky, J. Altemus, C. Eng, *Analysis of Gut Microbiome Reveals Significant Differences between Men with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls*, J Urol 196 (2016) 435–441.
11. W. Choi, H.J. Kang, J.W. Kim, H.K. Kim, H.C. Kang, J.Y. Lee, et al., *Predictive values of tumor necrosis factor-alpha for depression treatment outcomes: effect modification by hazardous alcohol consumption*, Transl Psychiatry 11 (2021) 450
12. *Alcohol Intake Exacerbates Experimental Autoimmune Prostatitis Through Gut Microbiota Driving Cholesterol Biosynthesis-Mediated Th17 Differentiation*. Du HX, Yue SY, Niu D, et al. International Immunopharmacology. 2024;139:112669. doi:10.1016/j.intimp.2024.112669.
13. Fasano A. *All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases*. F1000Res. 2020 Jan 31;9:F1000 Faculty Rev-69. doi: 10.12688/f1000research.20510.1. PMID: 32051759; PMCID: PMC6996528..
14. Marhuenda, J., Villaño, D., Arcusa, R., & Zafrilla, P. (2021). *Melatonin in Wine and Beer: Beneficial Effects*. *Molecules*, 26(2), 343. <https://doi.org/10.3390/molecules26020343>
15. Zugravu, C.-A., Medar, C., Manolescu, L. S. C., & Constantin, C. (2023). *Beer and Microbiota: Pathways for a*

Positive and Healthy Interaction. Nutrients, 15(4), 844. <https://doi.org/10.3390/nu15040844>

16. Douglas J. Morrison & Tom Preston (2016): Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism, *Gut Microbes*, DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082

17. Marques C, Dinis L, Barreiros Mota I, Morais J, Ismael S, Pereira-Leal JB, Cardoso J, Ribeiro P, Beato H, Resende M, Espírito Santo C, Cortez AP, Rosário A, Pestana D, Teixeira D, Faria A, Calhau C. *Impact of Beer and Nonalcoholic Beer Consumption on the Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial*. *J Agric Food Chem*. 2022 Oct 19;70(41):13062-13070. doi: 10.1021/acs.jafc.2c00587. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35834180; PMCID: PMC9776556.

18. Jun S, Park H, Kim UJ, Choi EJ, Lee HA, Park B, Lee SY, Jee SH, Park H. *Cancer risk based on alcohol consumption levels: a comprehensive systematic review and meta-analysis*. *Epidemiol Health*. 2023;45:e2023092. doi: 10.4178/epih.e2023092. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37905315; PMCID: PMC10867516.

19. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 100B: A Review of Human Carcinogens - Pharmaceutical Agents and Other Miscellaneous Chemicals. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2012. Alcohol consumption

5. Prostatite e quercetina

A cura del Dott. Gianfranco Miele

Con il termine **prostatite** ci riferiamo a un insieme di affezioni prostatiche che si manifestano con una combinazione di sintomi irritativi, ostruttivi e spesso accompagnati da dolore perineale. Secondo la classificazione NIH (NIH Consensus Classification System for Prostatitis), tali patologie possono essere eziologicamente classificate in:

- **batteriche** (acute e croniche), solitamente causate da agenti patogeni urinari tipici (es., Klebsiella, Proteus, Escherichia coli);
- **abatteriche** (infiammatorie e non infiammatorie) che risultano essere più frequenti.

Secondo le linee guida dell'**Associazione Europea di Urologia (EAU)** (1), la **terapia antibiotica mediante fluorochinoloni** rappresenta il trattamento di prima linea nei pazienti affetti da prostatite batterica. Tale terapia solitamente migliora i sintomi clinici, soprattutto nel breve termine, ma non mitiga il rischio delle frequenti recidive, responsabili delle forme croniche. Probabilmente ciò accade a causa dell'eradicazione incompleta degli agenti patogeni maggiormente predisposti a formare biofilm nel sito di infezione (2).

A TAL PROPOSITO, I COMMENSALI DEL NOSTRO TRATTO DIGERENTE POSSONO ESSERE CONNESSI ALL'INSORGENZA O AL MANTENIMENTO DELLA PROSTATITE?

Molti pazienti affetti da forme di prostatite cronica, presentano alterazioni della funzionalità intestinale (alternando stipsi a diarrea, dolore addominale o gonfiore) (3), lasciando pensare ad una correlazione tra il microbiota intestinale e il mantenimento della patologia prostatica.

La moderna “**dieta occidentale**”, prevedendo l'assunzione di grandi quantità di carne rossa, carboidrati semplici, grassi saturi, porzioni povere di verdure, frutta e pesce, mina la salute

del complesso setaccio intestinale, predisponendo gli organi limitrofi, prostata compresa, ad uno stato di flogosi cronica (4).

PROSTATITE: L'OBESITÀ COME FATTORE DI RISCHIO

Fattori metabolici come l'**obesità** espongono gli individui al rischio di infiammazione della ghiandola prostatica. La suddetta patologia altera il benessere di tale organo mediante squilibrio ormonale (iperestrogenismo), aumento dell'infiltrazione linfocitaria e aumento del tono adrenergico.

Sono le più recenti linee guida delle **Società Italiane di Andrologi e Urologi** (SIA e SIU), nell'ambito del trattamento delle prostatiti, a raccomandare:

- **modifiche dello stile di vita e relativo miglioramento delle abitudini alimentari** per ridurre i fattori di rischio di sovrappeso e obesità;
- **corretta integrazione nutraceutica**, utile nel supporto al trattamento farmacologico.

GLI ALIMENTI “TOSSICI” PER LA PROSTATA

Tra gli alimenti controindicati nei disturbi della prostata, il cibo **piccante** è considerato il più irritante (peperoncino), come anche le **bevande alcoliche** e la **birra**. Anche la **caffeina**, contenuta in tè, caffè e cioccolato può svolgere un ruolo nell'esacerbazione dei sintomi, ragion per cui sarebbe utile ridurla per alleviare i sintomi. Soltanto il caffè, nella forma decaffeinata, risulta meno irritante.

Importante è il focus spesso ricorrente sull'idratazione. **Bere la giusta quantità di acqua** durante la giornata può garantire un miglioramento dei sintomi delle affezioni prostatiche. Generalmente, il paziente con disturbi del basso tratto urinario tende a ridurre l'apporto idrico, favorendo una flogosi costante a livello prostatico. È utile dilazionare l'idratazione nell'arco di tutta la giornata e cercare di ridurre l'introito di liquidi due o tre ore prima di coricarsi, in modo da evitare episodi di minzione notturna causati da una diuresi aumentata.

PROSTATITE E DIETA: IL MIGLIOR APPROCCIO

Ad oggi, non esiste ancora uno specifico modello alimentare utilizzato per il trattamento di disturbi andrologici. Eppure

alcuni recenti studi (5) hanno provato a confrontare l'effetto di diversi modelli di dieta nei soggetti affetti da prostatite. In particolare, è stato confrontato l'impatto della **dieta chetogenica (VLCKD) con quella mediterranea** sui sintomi di pazienti (sovrappeso e obesi) affetti da infiammazione alla prostata. I risultati hanno mostrato che esiste un miglioramento dei sintomi nei pazienti trattati con VLCKD rispetto ai pazienti trattati con la dieta Mediterranea, in un periodo di breve osservazione pari a tre mesi.

La dieta chetogenica ha determinato nei soggetti trattati un **calo significativo e rapido del peso corporeo, dell'indice di massa corporea (BMI) e della circonferenza della vita rispetto ai pazienti trattati con dieta Mediterranea**, favorendo la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo nei soggetti con ipogonadismo secondario.

Inoltre, si è avuta una **riduzione significativa della gravità dei sintomi urinari**, del dolore o disagio eiaculatorio, delle disfunzioni sessuali e della necessità di ricorrere ad α -bloccanti. Sebbene al momento non esistano evidenze comprovate che i corpi chetonici abbiano un effetto positivo sul tessuto prostatico, ulteriori prove suggeriscono che le diete a basso contenuto di carboidrati potrebbero essere utilizzate per ridurre anche la progressione del cancro alla prostata.

PROSTATITE E INTEGRAZIONE: IL RUOLO DELLA QUERCETINA

L'**infiammazione cronica** svolge un ruolo fondamentale nell'insorgenza e nella progressione di malattie come la prostatite.

A tal proposito, la dieta può modulare diversi stadi dell'infiammazione, poiché è ricca di principi attivi antiossidanti come i flavonoidi (6), abbondantemente presenti in vari gruppi alimentari come verdure, frutta, noci o cereali.

Tra le molecole bioattive più utili al trattamento antinfiammatorio della prostata, troviamo la **quercetina**, capace di inibire enzimi come **cicloossigenasi (COX) e lipossigenasi**, bloccando la produzione di citochine infiammatorie (interleuchina-8) coinvolte anche nella patogenesi della prostatite cronica (7).

Oltre alla funzione di supporto negli stati di flogosi tipici delle prostatiti batteriche, la quercetina si rivela un utile **alleato nella terapia farmacologica delle prostatiti batteriche**, grazie alle sue rinomate capacità antimicrobiche (8).

Sebbene il trattamento antibiotico sia la terapia gold standard per la prostatite cronica batterica (9), non tutti i pazienti possono essere curati con la sola terapia antibiotica. L'assunzione prolungata di antibiotici può comportare problemi gastrointestinali e la comparsa di resistenza batterica. Inoltre, l'oggetto principale nella gestione dei pazienti affetti da prostatite non dovrebbe essere solo l'eradicazione batterica, ma anche il sollievo dei sintomi con conseguente miglioramento della qualità della vita.

A tal proposito, la **fitoterapia** potrebbe avere un ruolo coadiuvante nella gestione di questo tipo di paziente, migliorando l'efficacia dell'antibiotico e la gestione delle recidive (10).

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. *Guidelines on urological infections*. European Association of Urology Guidelines, 2012, Ch 10.4.1, p 69.
2. Bartoletti R, Cai T. *Chronic prostatitis and biofilm*. Infez Med. 2009;17:10-16.
3. Maslowski KM, Mackay CR. *Diet, gut microbiota and immune responses*. Nat Immunol. 2011;12:5-9.
4. Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. *Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine*. J Appl Microb 2007;102:1197-120.
5. Rosita A, Condorelli et al. *Beneficial Effects of the Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on the Symptoms of Male Accessory Gland Inflammation*. Nutrients 2022, 14, 1081.
6. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H. *Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human synovial cells*. J Rheumatol 1997;24:1680-4.
7. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H. *Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human synovial cells*. J Rheumatol 1997;24:1680-4.
8. Shoskes DA. *Use of the bioflavonoid quercetin in patients with longstanding chronic prostatitis*. J Am Neutraceutical Assoc 1999;2:18.
9. Nickel JC. *Is chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome an infectious disease of the prostate?* Investig Clin Urol. 2017;58:149-151.
10. Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL. *Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. J Urol 2003;69:1406-10.

Sezione
8

**Patologie
specifiche
e approccio
nutrizionale**

VARICOCELE

1. Il varicocele

A cura del Dott. Fabrizio Palumbo, Dott. Alessandro Procacci

Il **varicocele** è definito come un'**abnorme dilatazione delle vene del plesso pampiniforme**, associata a reflusso venoso. Esso è presente in circa il 15% della popolazione maschile e in circa il 25% degli uomini con anomalie dei parametri seminali, nonché nel 35-44% degli uomini infertili. (1)

Si tratta di una anomalia congenita del funzionamento delle vene del plesso pampiniforme che porta con sé alcune conseguenze, quali lo sviluppo e la crescita del didimo interessato, ipogonadismo e alterazioni della fertilità.

La diagnosi e il trattamento di questa anomalia, proprio per la possibile influenza sulla fertilità del paziente, rappresentano alcuni degli argomenti più dibattuti in ambito andrologico.

Per ciò che attiene alla eziologia di questa entità clinica, questa non è attualmente ben chiara. Sono stati identificati **diversi fattori che contribuiscono allo sviluppo di questa anomalia**, quali **disfunzioni valvolari venose delle vene spermatiche** (che facendo refluire il sangue verso il testicolo, comportano la dilatazione e l'ingrossamento delle vene più distali), **l'anatomia venosa** (la vena spermatica sinistra a differenza di quella controlaterale drena direttamente nella vena renale), **fattori ormonali e termici**.

Non è altrettanto chiaro quale sia il meccanismo attraverso cui il varicocele induca il danno testicolare e, soprattutto, perché alteri la spermatogenesi solo in alcuni uomini. Di conseguenza non vi è accordo in letteratura su quali pazienti trattare e quali siano i parametri da prendere in considerazione per pianificare un trattamento. Tra i meccanismi fisiopatologici alla base del danno testicolare, si annoverano l'ipossia con disfunzione delle cellule germinali e del Leydig, l'**ipertermia del didimo** e il **reflusso dei metaboliti renali e surrenalici** dalla vena spermatica (2).

La diagnosi del varicocele è essenzialmente clinica ed ecografica, con l'ausilio dell'ecocolordoppler scrotale. Normalmente il plesso pampiniforme è difficilmente valutabile all'esame obiettivo e, ecograficamente, i vasi venosi hanno un diametro inferiore a 2 mm con assenza di reflusso dopo applicazione del color doppler. Ecograficamente **il varicocele appare come un insieme di strutture tubulari serpiginose** di diametro superiore a 2-3 mm, visualizzabili al di sopra o lateralmente al testicolo. Se di dimensioni maggiori, tali vene possono visualizzarsi anche a livello posteriore, inferiore o addirittura all'interno del didimo.

Esistono varie classificazioni del varicocele, alcune delle quali basate sul solo esame obiettivo, e altre sul riscontro ecografico.

La classificazione basata **sull'esame obiettivo** sec. *Dubin e Amelar* distingue **4 gradi**:

- **grado 0**: varicocele rilevabile esclusivamente con esame ecografico ma non tramite esame obiettivo;
- **grado I**: varicocele rilevabile durante manovra di Valsalva in ortostatismo;
- **grado II**: varicocele rilevabile anche senza manovra di Valsalva;
- **grado III**: voluminoso, rilevabile anche all'ispezione.

L'ecocolordoppler scrotale eseguito in un paziente con varicocele ha lo scopo, innanzitutto, di **valutare il volume testicolare e la differenza volumetrica tra le due gonadi** (esame consigliato annualmente in adolescenti con varicocele), nonché l'**ecostruttura del parenchima testicolare e dell'epididimo, la presenza di ectasie venose e reflussi venosi patologici**. Tale esame va eseguito dapprima in clinostatismo, successivamente in ortostatismo. La valutazione in **B-Mode** permette di valutare esclusivamente la presenza di ectasie venose (diametro dei vasi venosi >3 mm) e la loro localizzazione. Il colordoppler invece fornisce informazioni sulla presenza di reflusso venoso, in concomitanza o meno della manovra di Valsalva e sulla sua durata.

Vi sono varie classificazioni ecografiche. Una delle più accreditate è quella di *Sarteschi*:

- **grado I:** assenza di ectasia venosa in B-Mode. Al colordoppler si rileva la presenza di reflusso venoso prolungato all'emergenza scrotale;
- **grado II:** ectasie venose posteriori, ma non al di sotto del polo superiore del testicolo. All'ECD si rileva il reflusso venoso in regione sovratesticolare;
- **grado III:** ectasie venose che raggiungono il polo inferiore del testicolo. All'ECD si rileva l'assenza di reflusso in condizioni basali, ma solo durante manovra di Valsalva;
- **grado IV:** ectasie venose in B-Mode che aumentano di calibro anche durante manovra di Valsalva. All'ECD vi è reflusso venoso a riposo che aumenta durante manovra di Valsalva;
- **grado V:** vasi venosi estremamente dilatati in B-Mode. All'ECD vi è reflusso venoso patologico che non incrementa o aumenta di poco durante la manovra di Valsalva. Possono essere presenti varici intratesticolari.

Non vi è attualmente un consenso scientifico sull'associazione di varicocele ed infertilità. Diverse metanalisi hanno dimostrato come uomini con varicocele diagnosticato clinicamente e sottoposti ad intervento di varicocelectomia, abbiano ottenuto **miglioramento dei parametri seminali se precedentemente alterati** (3). L'intervento di varicocelectomia sembra inoltre comporti una riduzione dei danni a carico del DNA spermatico e una riduzione dei ROS (3).

In studi randomizzati si è osservato come uomini con normali parametri del liquido seminale, sottoposti a varicocelectomia, **non abbiano avuto beneficio in termini di pregnancy rate** rispetto a uomini sottoposti a sola osservazione. Allo stesso tempo revisioni sistematiche e metanalisi hanno dimostrato come in uomini con anomalie dei parametri seminali sottoposti a trattamento chirurgico, vi sia un maggior tasso di pregnancy rate e conta spermatica rispetto ai soggetti non trattati (4). Una *Cochrane review* del **2021**, ha inoltre osservato come trattare il varicocele in coppie infertili garantisca un miglior tasso di gravidanze spontanee, rispetto a coppie sottoposte a sola osservazione clinica.

Altra considerazione va eseguita a proposito della cosiddetta **varicocelectomia profilattica negli adolescenti**. La maggior parte di questi, infatti, pur avendo un varicocele, non incontrerà difficoltà nell'ottenimento di una gravidanza. A tal

proposito il trattamento va riservato ai soli pazienti che presentino una riduzione documentata della crescita testicolare e/o un peggioramento dei parametri del liquido seminale (5).

Per quel che riguarda il trattamento chirurgico, le attuali evidenze dimostrano che il **trattamento microchirurgico è il più efficace** tra le varie tecniche in termini di *pregnancy rate*, se comparato con le altre tecniche (6). Tuttavia la più recente *Cochrane review* ha dimostrato come non vi siano reali differenze, in termini di tasso di gravidanze, tra uomini sottoposti a varicocelectomia chirurgica e uomini sottoposti a scleroembolizzazione radiologica (6).

1. WHO, *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
2. Schoor RA, Elhanbly SM, Niederberger C. *The pathophysiology of varicocele-associated male infertility*. Curr Urol Rep. 2001 Dec;2(6):432-6. doi: 10.1007/s11934-001-0035-7. PMID: 12084227.
3. Baazeem, A., et al. *Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair*. Eur Urol, 2011. 60: 796.
4. Fallara, G., et al. *The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials*. Eur Urol Focus, 2023. 9: 154.
5. Locke, J.A., et al. *Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Pediatr Urol, 2017. 13: 437
6. Persad, E., et al. *Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 4: CD000479.

2. Dieta e varicocele

A cura della Dott.ssa Aida Beatriz Gomez

Nel **varicocele** si osserva un incremento dei livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS) oltre i valori fisiologici necessari per una corretta funzione spermatica, accompagnato da una ridotta capacità antiossidante del plasma seminale (1). Questo squilibrio redox genera un importante **stress ossidativo** che innesca una cascata infiammatoria, responsabile di:

- alterazioni morfologiche a carico del tessuto testicolare;
- inibizione della sintesi di testosterone;
- infiltrazione infiammatoria con impatto negativo su numero, motilità e morfologia degli spermatozoi;
- compromissione della barriera emato-testicolare (2).

Le prime ricerche sul varicocele si sono concentrate sulla **fisiopatologia** e sull'**efficacia della correzione chirurgica**. Solo recentemente l'attenzione si è estesa al ruolo di alimenti funzionali e nutraceutici nella sua patogenesi, esplorando l'effetto della dieta e di specifici composti sulla spermatogenesi e sulla funzione testicolare (3-4).

La **dieta occidentale**, ricca in grassi saturi, zuccheri raffinati e proteine animali, e povera in fibre e acidi grassi essenziali, è stata associata a un aumento del rischio di infertilità. Questo pattern alimentare promuove obesità, insulino-resistenza e infiammazione cronica, peggiorando l'impatto del varicocele sulla qualità spermatica (5).

Al contrario, la **dieta mediterranea**, grazie al suo contenuto di antiossidanti, omega-3 e fibre, esercita un effetto protettivo. L'olio extravergine di oliva, ad esempio, contribuisce al miglioramento della composizione lipidica delle membrane cellulari e supporta il recupero della funzione mitocondriale degli spermatozoi, migliorandone la qualità complessiva (6).

Accanto all'alimentazione, diversi nutraceutici si sono dimostrati efficaci nel migliorare i parametri seminali nei pazienti con varicocele. L'integrazione mirata con sostanze antiossidanti e

modulatori del metabolismo testicolare, può offrire un supporto terapeutico rilevante. Di seguito, una selezione dei composti più studiati, la cui somministrazione per periodi di 3-6 mesi ha mostrato benefici significativi (7):

- **magnesio**: in modelli animali con varicocele indotto, la somministrazione orale di solfato di magnesio (MgSO_4) per 42 giorni ha migliorato il danno testicolare e aumentato il numero di spermatociti nei tubuli seminiferi, riducendo i livelli di malondialdeide (MDA) e aumentando l'attività di glutatione perossidasi e superossido dismutasi (8);
- **zinco e acido folico**: sebbene lo zinco sia essenziale per la spermatogenesi, nel varicocele il suo eccessivo accumulo può risultare tossico. Tuttavia, l'integrazione con 66 mg/die di zinco e 5 mg/die di acido folico per sei mesi dopo l'intervento, ha migliorato la motilità e la morfologia degli spermatozoi (9);
- **vitamina C**: principale antiossidante del plasma seminale, ha dimostrato di migliorare la qualità spermatica in topi con varicocele indotto, soprattutto se associata a NAC (600 mg), vitamine e minerali per sei mesi post-embolizzazione (10);
- **vitamine del gruppo B**: migliorano l'integrità della cromatina spermatica e riducono la perossidazione lipidica nei modelli animali (11);
- **carnitina**: dotata di attività anti-apoptotica, protegge il DNA spermatico e migliora i parametri seminali. In pazienti con varicocele di grado I-III, la combinazione di L-carnitina e cinoxim per sei mesi ha migliorato qualità seminale e tasso di gravidanza (12);
- **coenzima Q10 (CoQ10)**: nei pazienti con varicocele, è ridotto negli spermatozoi con motilità compromessa. Il suo ruolo antiossidante, stabilizzante della membrana mitocondriale e anti-apoptotico è stato confermato da studi che ne hanno evidenziato l'efficacia (100 mg/die per tre mesi) nel migliorare il contenuto antiossidante e i parametri seminali (13);
- **omega-3 (DHA ed EPA)**: potenti antiossidanti, migliorano la motilità e riducono il danno ossidativo del DNA spermatico. In soggetti con varicocele, livelli ridotti di $\omega 3$ FAs sono stati associati a maggiore danno ossidativo. L'integrazione con 1,84 g/die per 32 settimane ha aumentato l'attività antiossidante nel plasma seminale, migliorando la motilità e i livelli di DHA (14).

Alcuni composti di origine naturale mostrano effetti promettenti nel ridurre l'infiammazione e nel supportare la funzionalità testicolare (15):

- **escina** (da ippocastano): migliora la circolazione venosa e riduce l'infiammazione tramite modulazione dei leucociti (16);
- **resveratrolo** (uva, arachidi): modula la risposta infiammatoria (17);
- **silimarina** (cardo mariano): limita la produzione di radicali liberi (18);
- **berberina**: riduce IL-6 e TNF- α , migliorando l'equilibrio ormonale e la struttura testicolare (19);
- **spiraeoside** (flavonoide dell'*Allium Liliaceae*): ha dimostrato efficacia nel ripristino della spermatogenesi in modelli sperimentali di varicocele (20).

CONCLUSIONI

Il trattamento del varicocele non può limitarsi alla sola correzione chirurgica. È fondamentale adottare un approccio integrato che includa strategie nutrizionali e un'adeguata integrazione di antiossidanti e nutraceutici, con l'obiettivo di ridurre lo stress ossidativo e migliorare la qualità del liquido seminale. Le evidenze suggeriscono che l'uso combinato di più antiossidanti possa esercitare un effetto sinergico, con impatti favorevoli sui parametri spermatici. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici per confermare il reale beneficio sul tasso di gravidanza e sulla fertilità a lungo termine nei pazienti affetti da varicocele.

1. Marmar, J. L. (2001). *Varicocele and male infertility: Part II: The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information*. Human Reproduction Update, 7(5), 461-472. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.5.461>
2. Dutta S, Sengupta P, Slama P, Roychoudhury S. *Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction*. Int J Mol Sci. 2021 Sep 17;22(18):10043. doi: 10.3390/ijms221810043. PMID: 34576205; PMCID: PMC8471715.
3. Arab D, Doustmohammadi H, Ardestani Zadeh A. *Dietary supplements in the management of varicocele-induced infertility: A review of potential mechanisms*. Andrologia. 2021 Feb;53(1):e13879. doi: 10.1111/and.13879. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33108825.
4. Ferramosca A, Zara V. *Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism*. Int J Mol Sci. 2022 Feb 25;23(5):2542. doi: 10.3390/ijms23052542. PMID: 35269682; PMCID: PMC8910394.
5. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. *Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality*. Am J Mens Health. 2018 May;12(3):575-583. doi: 10.1177/1557988315627139. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26819182; PMCID: PMC5987950.
6. Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Douka L, Mastrominas M, Yiannakouris N. *Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility*. Hum Reprod. 2017 Jan;32(1):215-222. doi: 10.1093/humrep/dew288. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27994040.
7. Galatioto, G. P., Gravina, G. L., Angelozzi, G., Sacchetti, A., Innominato, P. F., Pace, G., Ranieri, G., & Vicentini, C. (2008). *May antioxidant therapy improve sperm parameters of men with persistent oligospermia after retrograde embolization for varicocele?* World Journal of Urology, 26(1), 97-102. <https://doi.org/10.1007/s00345-007-0218-z>

8. Asghari, A., Akbari, G., & Galustanian, G. (2018). *Magnesium sulfate protects testis against unilateral varicocele in rat*. *Animal Reproduction (AR)*, 14(2), 442-451. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR803>
9. Azizollahi, G., Azizollahi, S., Babaei, H., Kianinejad, M., Baneshi, M. R., & Nematollahi-mahani, S. N. (2013). *Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicoelectomized subjects*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30(4), 593-599. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9961-9>
10. Cyrus, A., Kabir, A., Goodarzi, D., & Moghimi, M. (2015). *The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: A double blind placebo controlled clinical trial*. *International Brazilian Journal of Urology*, 41(2), 230-238.
11. Hassani-Bafrani, H., Tavalaei, M., Arbabian, M., Dattilo, M., & Nasr-Esfahani, M. H. (2019). *The effect of vitamin E & vitamin B on sperm function in rat varicocele model*. *Andrologia*, 51(11), e13429.
12. Cavallini, G., Ferraretti, A. P., Gianaroli, L., Biagiotti, G., & Vitali, G. (2004). *Cinnoxycam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia*. *Journal of Andrology*, 25(5), 761-772.
13. Festa, R., Giacchi, E., Raimondo, S., Tiano, L., Zuccarelli, P., Silvestrini, A., Meucci, E., Littarru, G. P., & Mancini, A. (2014). *Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with low-grade varicocele: An open, uncontrolled pilot study*. *Andrologia*, 46(7), 805-807.
14. Safarinejad, M. (2011). *Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: A double-blind, placebo-controlled, randomised study*. *Andrologia*, 43(1), 38-47. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.01013.x>

15. Marini, HR; Micali, A.; Puzzolo, D.; Minutoli, L.; Antonuccio, P. *Varicocele, Alimenti funzionali e nutraceutici: dai meccanismi d'azione nei modelli animali all'applicazione terapeutica*. Int. J. Mol. Sci. 2022 , 23 , 16118. <https://doi.org/10.3390/ijms232416118>
16. Tian RH, Ma M, Zhu Y, Yang S, Wang ZQ, Zhang ZS, Wan CF, Li P, Liu YF, Wang JL, Liu Y, Yang H, Zhang ZZ, Liu LH, Gong YH, Li FH, Hu HL, He ZP, Huang YR, Li Z. *Effects of aescin on testicular repairment in rats with experimentally induced varicocele*. Andrologia. 2014 Jun;46(5):504-12. doi: 10.1111/and.12107. Epub 2013 May 19. PMID: 23682825.
17. Hajipour, E.; Jalali Mashayekhi, F.; Mosayebi, G.; Baazm, M.; Zendedel, A. *Il resveratrolo riduce l'apoptosi e l'espressione del complesso NLRP3 nel modello sperimentale di ratto con varicocele*. Iran. J. Basic Med. Sci. 2018 , 21 , 225–229.
18. Mazhari, S.; Razi, M.; Sadrkhanlou, R. *La silimarina e il celecoxib migliorano la patogenesi sperimentale indotta dal varicocele: prove di inibizione dello stress ossidativo e dell'infiammazione*. Int. Urol. Nephrol. 2018 , 50 , 1039–1052.
19. Hassani-Bafrani, H.; Najaran, H.; Razi, M.; Rashtbari, H. *La berberina migliora i danni sperimentali indotti dal varicocele a livello dei testicoli e degli spermatozoi; prove di stress ossidativo e infiammazione*. Andrologia 2019 , 51 , e13179.
20. Soni, KK; Zhang, LT; You, JH; Lee, SW; Kim, CY; Cui, WS; Chae, HJ; Kim, HK; Park, JK *Gli effetti di MOTILIPERM sulla tossicità testicolare indotta da cisplatino nei ratti Sprague-Dawley*. Cancer Cell. Int. 2015 , 15 , 121.

3. Il licopene e il varicocele

A cura della Dott.ssa Marycarmen Barnaba

Il **varicocele** rappresenta una delle principali cause di **infertilità maschile**, con impatto negativo sulla qualità spermatica e sulla funzione testicolare (1). Negli ultimi anni, crescenti evidenze scientifiche hanno sottolineato il ruolo **protettivo degli antiossidanti** nella preservazione della fertilità maschile in presenza di varicocele.

Tra questi il **licopene**, un carotenoide a spiccata attività antiossidante che ha dimostrato effetti benefici significativi sia sulla **qualità dello sperma**, sia sulla **morfologia testicolare**, sia sul **profilo ormonale riproduttivo**.

Il licopene è un pigmento di colore rosso presente esclusivamente negli alimenti di origine vegetale, in particolare in **pomodori e loro derivati** (passata, salsa, concentrato), **anguria**, **pompelmo rosa**, **guava** e **peperoni rossi**. La concentrazione di licopene varia in base allo stato di maturazione dell'alimento e alla modalità di preparazione.

Nonostante la **biodisponibilità del licopene sia fisiologicamente limitata**, esistono strategie nutrizionali efficaci per ottimizzarne l'assorbimento intestinale:

- **cottura**: la lavorazione termica (es. preparazioni a base di pomodoro cotto) rompe le strutture cellulari vegetali, rendendo il licopene più facilmente assimilabile;
- **abbinamento con lipidi**: essendo una molecola **liposolubile**, il consumo con **grassi sani** — come l'olio extravergine di oliva — ne **aumenta significativamente l'assorbimento**;
- **sinergia con altri antiossidanti**: nutrienti come **vitamine C ed E, folati e polifenoli** potenziano l'attività antiossidante del licopene, contribuendo a una protezione più efficace nei confronti dello stress ossidativo testicolare.

Questi meccanismi rendono il licopene un componente funzionale promettente nelle strategie nutrizionali per la **prevenzione e la gestione dell'infertilità associata a varicocele**.

ESEMPIO DI PASTO RICCO IN LICOPENE BIODISPONIBILE

Piatto di pasta integrale con passata di pomodoro (ottenuta con pomodori raccolti al giusto grado di maturazione), olio extravergine di oliva e basilico accompagnato da un'insalata con peperoni ed anguria.

LICOPENE E VARICOCELE

Il **licopene** è stato ampiamente studiato per il suo **potenziale effetto protettivo sulla fertilità maschile**, grazie alle sue proprietà **antiossidanti**, **anti-apoptotiche** e **antinfiammatorie** (1-7). Recenti evidenze hanno dimostrato la sua efficacia nel **ridurre il danno testicolare** e nel contrastare i principali **meccanismi fisiopatologici del varicocele**.

Uno **studio sperimentale** pubblicato su *Nutrients* ha analizzato gli effetti del licopene in un modello animale di varicocele, evidenziando una significativa **azione protettiva sul tessuto testicolare** e un miglioramento dei parametri riproduttivi (7). I principali risultati ottenuti in seguito alla somministrazione di licopene sono:

- **miglioramento della struttura testicolare**: il licopene ha preservato l'integrità dei tubuli seminiferi, favorendo la spermatogenesi;
- **aumento dei livelli di testosterone**: nei soggetti con varicocele i livelli di testosterone erano significativamente ridotti, ma il trattamento con licopene ne ha ripristinato i valori fisiologici;
- **riduzione dello stress ossidativo**: è stata osservata una diminuzione dei livelli di **malondialdeide** (MDA), biomarcatore di danno ossidativo, con conseguente protezione delle cellule germinali dai ROS;
- **effetto anti-apoptotico**: il licopene ha incrementato l'espressione del gene **Bcl-2** (anti-apoptotico) e ridotto quella del gene **Bax** (pro-apoptotico), determinando una significativa riduzione delle cellule apoptotiche testicolari.

Un secondo studio, pubblicato su *Food Science & Nutrition* (8), ha approfondito il ruolo del licopene nel controllo dell'**ipossia** e dello **stress termico** correlati al varicocele. I risultati più rilevanti sono stati:

- **Riduzione dell'ipossia testicolare:** il trattamento ha ridotto l'espressione del fattore HIF-1 α (*Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha*), marcatore chiave della risposta cellulare all'ipossia;
- **Protezione dallo stress termico:** il licopene ha diminuito l'espressione della proteina **HSPA2**, coinvolta nella risposta delle cellule germinali allo stress termico e infiammatorio;
- **Miglioramento della qualità spermatica:** è stato osservato un aumento della **motilità, vitalità e integrità della membrana** degli spermatozoi nei ratti trattati con licopene rispetto al gruppo di controllo con varicocele non trattato.

Un terzo lavoro, pubblicato su *International Journal of Molecular Sciences* (9), ha esplorato l'effetto sinergico della **combinazione licopene+selenio** nel migliorare la funzione testicolare in modelli animali con varicocele. I risultati sono stati i seguenti:

- **incremento del peso e del trofismo testicolare:** l'associazione ha determinato un aumento del peso testicolare e un miglioramento della **morfologia dei tubuli seminiferi** rispetto al trattamento con solo licopene;
- **aumento della produzione di testosterone:** i livelli ematici erano significativamente superiori nei soggetti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con licopene singolarmente;
- **potente azione antiossidante combinata:** si è osservata una ulteriore **riduzione dei livelli di MDA** e un aumento significativo dell'attività degli enzimi antiossidanti chiave, tra cui **superossido dismutasi (SOD)**, **catalasi (CAT)** e **glutathione perossidasi (GPx)**.

Questi studi evidenziano come il **licopene**, da solo o in associazione con altri antiossidanti come il **selenio**, possa rappresentare una strategia promettente per **attenuare i danni indotti dal varicocele** e migliorare i parametri riproduttivi nei soggetti affetti da questa condizione.

CONCLUSIONI

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili individuano il **licopene** come una **molecola promettente** a supporto della salute testicolare nei pazienti affetti da varicocele, grazie alle sue comprovate **proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e anti-apoptotiche**. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici per confermare la sua efficacia nell'uomo, nonché per definire con precisione le **dosi ottimali**, le modalità di somministrazione più appropriate e il **potenziale beneficio sinergico** derivante dall'associazione con altri antiossidanti, come il **selenio**.

In tale prospettiva, piuttosto che focalizzarsi unicamente sull'integrazione di licopene in forma isolata, risulta più opportuno e sostenibile adottare un **modello alimentare ispirato alla Dieta Mediterranea (DM)**. Questo stile alimentare fornisce **fonti naturali** di licopene, insieme a una ricca varietà di **carotenoidi, polifenoli e altri composti bioattivi**, che agiscono in sinergia nel potenziare gli effetti protettivi sulla funzione testicolare (10).

L'azione benefica del licopene, infatti sembrerebbe dipendere dall'interazione tra i diversi antiossidanti presenti nella **Dieta Mediterranea** (11) e questo effetto cumulativo potrebbe rappresentare la chiave per contrastare lo stress ossidativo e supportare la fertilità maschile in modo più efficace rispetto all'uso isolato del licopene come integratore.

Una **dieta varia e bilanciata**, ricca di alimenti funzionali e vegetali freschi, si configura dunque come la **strategia più efficace e sostenibile** per proteggere la salute riproduttiva maschile, in particolare nei soggetti affetti da varicocele. L'integrazione di licopene e di altri antiossidanti dovrebbe essere considerata solo come supporto complementare, all'interno di uno stile di vita già ottimizzato dal punto di vista alimentare e comportamentale.

1. Hajipour, E.; Mashayekhi, F.J.; Mosayebi, G.; Baazm, M.; Zendedel, A. *Resveratrol decreases apoptosis and NLRP3 complex expressions in experimental varicocele rat model*. Iran J. Basic Med. Sci. 2018, 21, 225–229. doi: 10.22038/IJBMS.2018.21943.5625. PMID: 29456821; PMCID: PMC5811763.
2. Minutoli, L.; Arena, S.; Antonuccio, P.; Romeo, C.; Bitto, A.; Magno, C.; Rinaldi, M.; Micali, A.; Irrera, N.; Pizzino, G.; et al. *Role of Inhibitors of Apoptosis Proteins in Testicular Function and Male Fertility: Eects of Polydeoxyribonucleotide Administration in Experimental Varicocele*. Biomed. Res. Int. 2015, 2015, 248976. doi: 10.1155/2015/248976. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26347229; PMCID: PMC4539425.
3. Asadi, N.; Kheradmand, A.; Gholami, M.; Moradi, F.H. *Eect of ghrelin on the biochemical and histopathology parameters and spermatogenesis cycle following experimental varicocele in rat*. Andrologia 2018, 50, e13106. doi: 10.1111/and.13106. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30003582.
4. Hassani-Bafrani, H.; Najaran, H.; Razi, M.; Rashtbari, H. *Berberine ameliorates experimental varicocele-induced damages at testis and sperm levels; evidences for oxidative stress and inflammation*. Andrologia 2019, 51, e13179. doi: 10.1111/and.13179. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30334274.
5. Bonvissuto, G.; Minutoli, L.; Morgia, G.; Bitto, A.; Polito, F.; Irrera, N.; Marini, H.; Squadrito, F.; Altavilla, D. *Eect of Serenoa repens, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: An in vitro and in vivo comparison study*. Urology 2011, 77, 248–e9. doi: 10.1016/j.urology.2010.07.514. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21109292.
6. Antonuccio, P.; Micali, A.; Puzzolo, D.; Romeo, C.; Vermiglio, G.; Squadrito, V.; Freni, J.; Pallio, G.; Trichilo, V.; Righi, M.; et al. *Nutraceutical Effects of Lycopene in Experimental Varicocele: An “In Vivo” Model to Study Male Infertility*. Nutrients 2020, 12, 1536. doi: 10.3390/nu12051536. PMID: 32466161; PMCID: PMC7284888.

7. Babaei A, Asadpour R, Mansouri K, Sabrivand A, Kazemi-Darabadi S. *Lycopene improves testicular damage and sperm quality in experimentally induced varicocele: Relationship with apoptosis, hypoxia, and hyperthermia*. Food Science & Nutrition. 2022 May;10(5):1469–1480. DOI: 10.1002/fsn3.2762. PMID: 35592276; PMCID: PMC9094497.

8. Freni J, Pallio G, Marini HR, Micali A, Irrera N, Romeo C, Puzzolo D, Mannino F, Minutoli L, Pirrotta I, Scarfone A, Antonuccio P. *Positive Effects of the Nutraceutical Association of Lycopene and Selenium in Experimental Varicocele*. Int J Mol Sci. 2023 Aug 31;24(17):13526. doi: 10.3390/ijms241713526. PMID: 37686330; PMCID: PMC10488142.

9. Erdman, J.W., Jr.; Ford, N.A.; Lindshield, B.L. *Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function?* Arch. Biochem. Biophys. 2009, 483, 229–235. doi: 10.1016/j.abb.2008.10.022. Epub 2008 Nov 1. PMID: 18983972; PMCID: PMC2745920.

10. Erdman, J.W., Jr.; Ford, N.A.; Lindshield, B.L. *Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function?* Arch. Biochem. Biophys. 2009, 483, 229–235. doi: 10.1016/j.abb.2008.10.022. Epub 2008 Nov 1. PMID: 18983972; PMCID: PMC2745920.

11. Finelli, F.; Bonomo, M. G.; Giuzio, F.; Mang, S. M.; Capasso, A.; Salzano, G.; Sinicropi, M.S.; Satumino, C. *Lycopene and the role in the metabolic prevention*. PharmacologyOnLine. Archives. 2021, vol.2, 483, 258–266.

4. Gli antiossidanti e il varicocele

*A cura del Dott. Luca Boeri, Dott.ssa Federica Passarelli,
Dott. Ludovico Maria Basadonna*

INTRODUZIONE

Il **varicocele** è definito come una dilatazione e tortuosità abnorme delle vene del plesso pampiniforme del funicolo spermatico, riscontrato più frequentemente a sinistra. Ciò è attribuibile alla **diversa anatomia venosa**: la vena spermatica sinistra termina nella vena renale sinistra con un angolo retto, mentre quella destra si congiunge alla vena cava inferiore ad angolo acuto (1). Queste differenze, insieme a variazioni nella lunghezza della colonna ematica e nel regime pressorio delle vene di scarico, contribuiscono alla maggiore incidenza del varicocele sul lato sinistro.

Il varicocele è una patologia estremamente comune, con una **prevalenza che si aggira intorno al 15% nella popolazione generale**. Può associarsi a varie condizioni andrologiche, come il **rallentamento della crescita e dello sviluppo del testicolo, dolore testicolare, subfertilità maschile e ipogonadismo**. Tuttavia, la sua incidenza aumenta significativamente tra gli uomini con infertilità: è presente nel 35% di coloro con infertilità primaria e fino al 70-80% nei casi di infertilità secondaria (2). Sebbene i meccanismi precisi attraverso cui questa condizione comprometta la fertilità maschile non siano ancora del tutto chiariti, diversi fattori patogenetici sono stati ipotizzati. Uno degli aspetti più rilevanti è l'**aumento di temperatura del testicolo e lo stress ossidativo**, considerato elemento cruciale nel danno testicolare indotto dal varicocele (3).

DIAGNOSI

La **diagnosi** di varicocele viene effettuata mediante **esame clinico** e deve essere confermata tramite **esame ecografico con ecocolor-doppler**. Nella pratica clinica, può essere utile la **classificazione sec. Dubin e Amelar** (4), tramite palpazione del plesso pampiniforme, valutando la gravità del reflusso venoso.

Si distingue in:

- **subclinico**: non palpabile o visibile a riposo o durante la manovra di Valsalva, ma può essere mostrato da esami strumentali mirati;
- **grado I** (lieve): palpabile solo durante la manovra di Valsalva;
- **grado II** (moderato): palpabile a riposo, senza necessità della manovra di Valsalva;
- **grado III** (grave): visibile a occhio nudo e palpabile chiaramente in ortostatismo e clinostatismo, con aumento evidente del plesso venoso.

L'**ecocolor-doppler**, inoltre, è indicato nei casi in cui l'esame clinico sia inconclusivo e se l'analisi del liquido seminale risulti non soddisfacente dopo la correzione del varicocele, al fine di identificare un varicocele persistente e ricorrente (5).

Inoltre, i pazienti con varicocele clinico destro devono essere sottoposti a ulteriori esami per verificare la presenza di anomalie congenite, patologie retroperitoneali e addominali (6).

TRATTAMENTO

Le indicazioni chirurgiche per il trattamento del varicocele includono:

- adulti con varicocele palpabile e spermiogramma alterato, indipendentemente dal desiderio di procreare;
- adolescenti con varicocele e riduzione volumetrica clinicamente evidente del testicolo (2).

Sono disponibili diversi trattamenti per il varicocele, tra cui **tecniche chirurgiche** (es. microchirurgia e legatura dei vasi spermatici) e **tecniche mini-invasive**, quali la scleroembolizzazione. L'intervento chirurgico è spesso considerato il trattamento d'elezione per la gestione del varicocele (7).

Dati recenti di letteratura hanno dimostrato che **non sia utile il trattamento del varicocele sub-clinico**; invece, la correzione del varicocele clinico in maschi con alterazione dei parametri seminali, comporta non solo il miglioramento dello spermiogramma, ma anche maggiori tassi di gravidanza naturale e assistita, rispetto al non trattare la patologia stessa (8). Inoltre, il trattamento del varicocele è considerato anche per uomini

con normali parametri seminali, ma alterato indice di frammentazione del DNA nemaspermico.

In seguito al trattamento del varicocele, **il miglioramento dei parametri seminali avviene dopo almeno 3-6 mesi** (ossia 2 cicli di spermatogenesi). Inoltre, come precedentemente citato, visto che lo stress ossidativo è il principale meccanismo di danno spermatico di questa condizione, numerosi studi hanno indagato l'impatto della terapia antiossidante nel miglioramento dei parametri seminali nei pazienti affetti da varicocele che non venivano sottoposti a trattamento, o nei maschi post trattamento del varicocele (9).

Gli **antiossidanti** sono sostanze che proteggono le cellule dagli effetti dannosi dell'ossidazione e dei radicali liberi. Lo **stress ossidativo** è infatti considerato uno dei fattori più importanti nella patogenesi dell'infertilità, in particolare nei casi di varicocele. I **radicali liberi**, prodotti finali dello stress ossidativo, possono compromettere la funzione spermatica agendo su diversi livelli, tra cui la perossidazione lipidica della membrana plasmatica, che può influenzare la motilità degli spermatozoi, la reazione acrosomiale e la maturazione della cromatina, portando a un aumento della frammentazione del DNA (10).

Il **sistema antiossidante** è costituito da **fattori enzimatici e non enzimatici**. Tra gli antiossidanti enzimatici troviamo superossido dismutasi (SOD), catalasi, glutatione perossidasi e glutatione reduttasi. Gli antiossidanti non enzimatici includono invece glutatione, cisteina, N-acetilcisteina (NAC), carotenoidi, vitamina C, vitamina E, carnitina, ferritina, L-arginina, transferrina, Coenzima Q10, mio-inositolo, licopene, selenio, zinco e folati.

Una revisione sistematica ha riportato che vitamina E, vitamina C, NAC, carnitine, Coenzima Q10, licopene, selenio e zinco sono associati a un **miglioramento della concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi**. Allo stesso modo, la supplementazione con NAC, Coenzima Q10 e vitamine C ed E, ha determinato un miglioramento significativo della frammentazione del DNA spermatico negli uomini infertili (11). Come dimostrato in un altro studio, l'uso di preparati antiossidanti ha portato a miglioramenti significativi nel conteggio totale degli spermatozoi nel liquido seminale, nella concentrazione spermatica e nella motilità progressiva e totale (12, 13).

Un recente studio ha valutato **l'effetto degli antiossidanti sui parametri seminali nei pazienti con e senza varicocele**. Sebbene il trattamento antiossidante abbia determinato un aumento significativo della concentrazione e della conta totale degli spermatozoi rispetto al placebo, la presenza di varicocele non ha influenzato questi miglioramenti. Inoltre, il trattamento ha mostrato un **effetto positivo sulla motilità spermatica**. La morfologia spermatica non ha subito variazioni significative con l'integrazione. Complessivamente, l'uso di antiossidanti ha migliorato alcuni parametri seminali, ma il varicocele non ha influenzato in modo significativo la risposta al trattamento (14).

Inoltre, i risultati di un'ulteriore revisione sistematica e meta-analisi suggeriscono che, sulla base della letteratura disponibile, **la supplementazione di antiossidanti non sembra migliorare il tasso di gravidanza, i parametri del liquido seminale o l'integrità del DNA nei pazienti con infertilità associata a varicocele** (15).

Nei pazienti sottoposti a correzione chirurgica di varicocele, gli studi non hanno evidenziato differenze significative nei tassi di gravidanza dopo tre e sei mesi di trattamento con antiossidanti. Inoltre, in questa popolazione, sono stati riportati **risultati contrastanti** sulla concentrazione spermatica, morfologia e motilità, nonché sulla frammentazione del DNA (15).

Poiché la letteratura disponibile è scarsa e mancano studi clinici di alta qualità, non è possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia degli antiossidanti. Pertanto, fino a quando non saranno condotti studi clinici randomizzati multicentrici su pazienti con stress ossidativo documentato, la somministrazione di antiossidanti rimarrà controversa.

La terapia antiossidante nei pazienti con varicocele richiede quindi un approccio personalizzato, con un'accurata valutazione dello stress ossidativo e del danno spermatico. La sola analisi del liquido seminale, pur fornendo informazioni su concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi, non è sempre sufficiente a identificare le alterazioni funzionali legate al varicocele. Per questo motivo, **test più specifici mirati sullo stress ossidativo sono fondamentali** per guidare la scelta terapeutica.

1. Leslie SW, Sajjad H, Siref LE. *Varicocele* [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448113/>
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Paris 2024. *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*.
3. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. *Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2*. Nat Rev Urol 2013;10(1):26–37.
4. Lorenc T, Krupniewski L, Palczewski P, Gołębiowski M. *The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele*. J Ultrason 2016;16(67):359–70.
5. Bertolotto M, Freeman S, Richenberg J, et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: systematic literature review and rationale of the ESUR-SPIWG Guidelines and Recommendations. J Ultrasound 2020;23(4):487–507.
6. Sakamoto H, Saito K, Oohta M, Inoue K, Ogawa Y, Yoshida H. *Testicular volume measurement: comparison of ultrasonography, orchidometry, and water displacement*. Urology 2007;69(1):152–7.
7. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. *Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach*. Urology 2007;70(3):532–8.
8. Fallara G, Capogrosso P, Pozzi E, et al. *The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials*. Eur Urol Focus 2023;9(1):154–61.
9. Kızılay F, Altay B. *Evaluation of the effects of antioxidant treatment on sperm parameters and pregnancy rates in infertile patients after varicocelectomy: a randomized controlled trial*. Int J Impot Res 2019;31(6):424–31.

10. Alahmar AT. *Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review*. J Hum Reprod Sci 2019;12(1):4–18.
11. Boeri L, Lucignani G, Jannello LMI, et al. *Clinically Meaningful Improvements in Sperm DNA Fragmentation Severity in Infertile Men Treated with Superoxide Dismutase Supplementation: A Single-Center Experience*. JCM 2022;11(21):6540.
12. Dimitriadis F, Borgmann H, Struck JP, Salem J, Kuru TH. *Antioxidant Supplementation on Male Fertility-A Systematic Review*. Antioxidants (Basel) 2023;12(4):836.
13. Ioannidou PG, Papanikolaou DA, Bosdou JK, et al. *Improvement in sperm quality by oral antioxidant supplementation in infertile men with varicocele who have not undergone surgical repair: Systematic review and meta-analysis*. Andrologia 2022;54(10):e14533.
14. Busetto GM, Rodrigues BF, Virmani A, et al. *Antioxidant treatment for oligoasthenoteratozoospermia and varicocele: a DBPC trial to evaluate the impact of age and body mass index*. Asian Journal of Andrology 2024;26(3):239–44.
15. Pyrgidis N, Sokolakis I, Palapelas V, et al. *The Effect of Antioxidant Supplementation on Operated or Non-Operated Varicocele-Associated Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Antioxidants (Basel) 2021;10(7):1067.

Salute sessuale maschile: dalla disfunzione alle patologie oncologiche

1. La disfunzione erettile

A cura del Dott. Claudio Marino

INTRODUZIONE

La **disfunzione erettile** (DE) è una condizione medica caratterizzata dall'incapacità persistente di raggiungere o mantenere un'erezione sufficiente per un'attività sessuale soddisfacente (1). Questo disturbo, che può colpire uomini di diverse fasce d'età, ha un impatto significativo sulla qualità della vita e sulle relazioni interpersonali. La sua incidenza aumenta con l'età, ma non è infrequente che anche i giovani soffrano di turbe dell'erezione. Questo riflette i numerosi fattori che possono generarla.

EPIDEMIOLOGIA DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

Per quanto riguarda la popolazione italiana, uno dei pochi studi attualmente disponibili nella popolazione generale è quello di **Parazzini e coll.** (2), che su 2000 soggetti ha riportato una prevalenza complessiva di DE (completa e incompleta) del 12.8% e ha confermato un significativo aumento della DE con l'avanzare dell'età (2% tra 18 e 30 anni e 48% oltre 70 anni). Rapportando questi dati all'intera popolazione italiana, emerge che circa 3 milioni di soggetti in Italia potrebbero presentare un certo grado di DE (2).

Molti meno dati sono disponibili in merito all'incidenza della DE, in particolare **non esistono dati specifici relativi all'incidenza di DE nella popolazione italiana**. Una recente revisione della letteratura internazionale, effettuata in occasione della **IV International Consultation of Sexual Medicine**, evidenzia un'incidenza complessiva di DE da 4 a 66 casi/1.000/anno, strettamente legata a **fattori di rischio** quali grado di istruzione, fumo, prevalenza di diabete, ipertensione, obesità e malattie cardiovascolari (CV) (3).

Al di là dei numeri, il dato epidemiologico più interessante riguarda **la stretta correlazione tra questo sintomo e la possibilità di sviluppare malattie cardiovascolari**, soprattutto nei soggetti più giovani e apparentemente sani (3). Talvolta, infatti, la disfunzione erettile rappresenta un primo segnale di possibili eventi cardiovascolari più gravi.

CAUSE DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

La disfunzione erettile ha numerose cause che possono essere schematizzate nel seguente modo (4):

- **vasculogenica**: legata a disfunzioni vascolari, come aterosclerosi, ipertensione arteriosa e diabete mellito, che compromettono il regolare flusso sanguigno ai corpi cavernosi;
- **neurogenica**: causata da patologie neurologiche come la sclerosi multipla, il morbo di Parkinson, ictus e lesioni midollari;
- **anatomica**: dovuta a malformazioni congenite o acquisite del pene, come la malattia di La Peyronie (4);
- **ormonale**: caratterizzata da squilibri endocrini, come ipogonadismo, iperprolattinemia e disturbi della tiroide;
- **farmacologica**: indotta dall'uso di alcuni farmaci come diuretici tiazidici, beta-bloccanti, antidepressivi, antipsicotici e alcune classi di farmaci per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna;
- **psicogena**: legata ad ansia da prestazione, stress, depressione e problemi relazionali;
- **traumatica**: causata da traumi pelvici, interventi chirurgici come la prostatectomia radicale o la cistectomia e trattamenti radioterapici per il tumore alla prostata.

Data la molteplicità di cause che concorrono alla genesi della disfunzione erettile, esiste una forte associazione tra DE e fattori di rischio modificabili, come diabete, dislipidemia, ipertensione, obesità, iperomocisteinemia, sedentarietà e fumo di sigaretta (5,6,7).

DIAGNOSI DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

Per una diagnosi accurata, è essenziale una valutazione clinica che passa attraverso un'attenta anamnesi e una valutazione della storia clinica del paziente per identificare tutti i possibili fattori responsabili. (8) La diagnosi comprende anche esami laboratoristici (8, 9), tra cui:

- glicemia e emoglobina glicata per il diabete;
- profilo lipidico;
- dosaggio ormonale (testosterone, prolattina, LH, FSH);
- altri esami specifici in base al sospetto clinico.

Un'**ecografia del pene** consente di valutarne la morfologia, fornendo informazioni dettagliate sulla struttura dei tessuti come eventuali fibrosi dei corpi cavernosi o altri deficit anatomici. Tra le indagini diagnostiche più avanzate rientra l'**ecocolordoppler penieno dinamico**, che permette di analizzare il flusso sanguigno arterioso e venoso in condizioni di stimolazione farmacologica, individuando eventuali alterazioni vascolari (10, 11). Altre metodiche includono la valutazione della tumescenza notturna e l'iniezione intracavernosa per testare la risposta erettile. Inoltre, un approccio psicosessuologico risulta fondamentale per identificare possibili fattori psicologici che possono influenzare la funzione erettile (12).

TRATTAMENTI E APPROCCI TERAPEUTICI

Il trattamento della disfunzione erettile dipende dalla causa sottostante e dalle condizioni generali del paziente. Le opzioni terapeutiche comprendono:

- **modifiche dello stile di vita:** perdita di peso, attività fisica regolare, dieta equilibrata e cessazione del fumo possono migliorare la funzione erettile (13);
- **terapia farmacologica:** gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), come sildenafil, tadalafil e vardenafil, sono i farmaci di prima linea per il trattamento della DE (14, 15);
- **terapie ormonali:** nei casi di deficit di testosterone, può essere prescritta una terapia sostitutiva (16, 17);
- **psicoterapia e counseling:** nei pazienti con DE di origine psicogena, il supporto psicologico può essere risolutivo (18, 19);
- **iniezioni intracavernose e terapie di combinazione:** includono il trattamento con prostaglandine per migliorare l'erezione in pazienti con DE grave (20);
- **dispositivi medici:** le pompe a vuoto (**vacuum device**) e gli impianti di protesi peniene rappresentano un'opzione efficace nei casi in cui la terapia conservativa non risulta efficace (21, 22, 23). Le **protesi peniene** sono di vario tipo (malleabili o idrauliche) e consentono una ripresa dell'attività sessuale con un alto tasso di soddisfazione. (24, 25, 26);

- **terapie rigenerative:** stanno emergendo nuovi approcci terapeutici, tra cui **cellule staminali**, **PRP (plasma ricco di piastrine)** e **carbossiterapia**, con l'obiettivo di ripristinare la funzione erettile migliorando la vascolarizzazione peniena (27, 28).

Infine, un ruolo complementare può essere svolto da integratori specifici, contenenti sostanze come L-arginina, citrullina, ginseng o altri estratti naturali, che favoriscono la vasodilatazione e il miglioramento della funzionalità erettile (29, 30).

La disfunzione erettile è una patologia multifattoriale che richiede un approccio integrato con specialisti del settore, una diagnosi accurata e una terapia adeguata possono migliorare sensibilmente la qualità di vita dei pazienti, restituendo loro fiducia e soddisfazione.

1. Koyanagi, T., et al. *One-stage repair of hypospadias: is there no simple method universally applicable to all types of hypospadias?* J Urol, 1987. 138: 1232.
2. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. *Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy.* Eur Urol 2000, 37: 43-9.
3. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, et al. *Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015.* J Sex Med 2016, 13: 144-52.
4. Hayashi, Y., et al. *Neo-modified Koyanagi technique for the single-stage repair of proximal hypospadias.* J Pediatr Urol, 2007. 3: 239.
5. Larn, P.N., et al. *2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee: long-term results after puberty.* J Urol, 2005. 174: 1567.
6. Chalmers, D.J., et al. *Distal hypospadias repair in infants without a postoperative stent.* Pediatr Surg Int, 2015. 31: 287.
7. Chua, M.E., et al. *The use of postoperative prophylactic antibiotics in stented distal hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis.* J Pediatr Urol, 2019. 15: 138.
8. Davis-Joseph, B., et al. *Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction.* Urology, 1995. 45: 498.
9. Ghanem, H.M., et al. *SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction.* J Sex Med, 2013. 10: 108.
10. Sikka, S.C., et al. *Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound.* J Sex Med, 2013. 10: 120.
11. Glina, S., et al. *Novel Evidence-Based Classification of*

Cavernous Venous Occlusive Disease. J Urol, 2016. 196: 1223.

12. Li, D., et al. *The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function and General Psychological Health*. Sex Med, 2021. 9: 100386.

13. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. *Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected?* Asian J Androl. 2015 Jan-Feb;17(1):5-10. doi: 10.4103/1008-682X.137687. PMID: 25248655; PMCID: PMC4291878.

14. Tienforti D, Felzani G, Di Pasquale AB, Barbonetti A. *Which PDE5 inhibitor is the most effective in the treatment of erectile dysfunction in men with spinal cord injury? A systematic review and network meta-analysis*. Andrology. 2025 Feb;13(2):314-322. doi: 10.1111/andr.13642. Epub 2024 Mar 30. PMID: 38554048.

15. Carson CC, Lue TF. *Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction*. BJU Int. 2005 Aug;96(3):257-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05614.x. PMID: 16042713.

16. Blute M, Hakimian P, Kashanian J, Shteynshluyger A, Lee M, Shabsigh R. *Erectile dysfunction and testosterone deficiency*. Front Horm Res. 2009;37:108-122. doi: 10.1159/000176048. PMID: 19011292.

17. Lee H, Hwang EC, Oh CK, Lee S, Yu HS, Lim JS, Kim HW, Walsh T, Kim MH, Jung JH, Dahm P. *Testosterone replacement in men with sexual dysfunction*. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Jan 15;1(1):CD013071. doi: 10.1002/14651858.CD013071.pub2. PMID: 38224135; PMCID: PMC10788910.

18. Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. *Psychosocial interventions for erectile dysfunction*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;2007(3):CD004825. doi: 10.1002/14651858.CD004825.pub2. PMID: 17636774; PMCID: PMC8852803.

19. Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. *Psychosocial interventions for erectile dysfunction*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;2007(3):CD004825. doi: 10.1002/14651858.CD004825.pub2. PMID: 17636774; PMCID: PMC8852803.

20. Hanchanale V, Eardley I. *Alprostadil for the treatment of*

impotence. Expert Opin Pharmacother. 2014 Feb;15(3):421-8. doi: 10.1517/14656566.2014.873789. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24369066.

21. Lewis RW, Witherington R. *External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results*. World J Urol. 1997;15(1):78-82. doi: 10.1007/BF01275162. PMID: 9066099.

22. Pajovic B, Dimitrovski A, Fatic N, Malidzan M, Vukovic M. *Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II*. Aging Male. 2017 Mar;20(1):49-53. doi: 10.1080/13685538.2016.1230601. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27690728.

23. Chung E, Van CT, Wilson I, Cartmill RA. *Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures*. World J Urol. 2013 Jun;31(3):591-5. doi: 10.1007/s00345-012-0859-4. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22457032.

24. Goodstein T, Jenkins LC. *A narrative review on malleable and inflatable penile implants: choosing the right implant for the right patient*. Int J Impot Res. 2023 Nov;35(7):623-628. doi: 10.1038/s41443-023-00765-7. Epub 2023 Sep 23. PMID: 37741958.

25. Corona G, Santi D, Cocci A, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Isidori AM, Pivonello R, Salonia A, Minhas S, Bettocchi C, Reisman Y, Maggi M. *Long-term penile prosthesis couple's satisfaction: A systematic review and meta-analysis*. Andrology. 2025 Mar;13(3):610-623. doi: 10.1111/andr.13696. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39010798.

26. Barton GJ, Carlos EC, Lentz AC. *Sexual Quality of Life and Satisfaction With Penile Protheses*. Sex Med Rev. 2019 Jan;7(1):178-188. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.10.003. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30503794.

27. Hinojosa-Gonzalez DE, Saffati G, Orozco Rendon D, La T, Kronstedt S, Muthigi A, Khera M. *Regenerative therapies for erectile dysfunction: a systematic review, Bayesian network meta-analysis, and meta-regression*. J Sex Med. 2024

Dec 1;21(12):1152-1158. doi: 10.1093/jsxmed/qdae131. PMID: 39419772.

28. Towe M, Peta A, Saltzman RG, Balaji N, Chu K, Ramasamy R. *The use of combination regenerative therapies for erectile dysfunction: rationale and current status*. Int J Impot Res. 2022 Dec;34(8):735-738. doi: 10.1038/s41443-021-00456-1. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34253869.

29. Cormio L, De Siati M, Lorusso F, Selvaggio O, Mirabella L, Sanguedolce F, Carrieri G. *Oral L-citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild erectile dysfunction*. Urology. 2011 Jan;77(1):119-22. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.028. PMID: 21195829.

30. Petre GC, Francini-Pesenti F, Vitagliano A, Grande G, Ferlin A, Garolla A. *Dietary Supplements for Erectile Dysfunction: Analysis of Marketed Products, Systematic Review, Meta-Analysis and Rational Use*. Nutrients. 2023 Aug 22;15(17):3677. doi: 10.3390/nu15173677. PMID: 37686709; PMCID: PMC10490034.

2. L'alimentazione può migliorare la disfunzione erettile?

A cura del Dott. Salvatore Ercolano

La **disfunzione erettile** è una condizione che ha un forte impatto sulla qualità della vita maschile, caratterizzata dall'incapacità di ottenere o mantenere un'erezione sufficiente per un rapporto sessuale soddisfacente.

I **fattori di rischio** possono essere diversi, tra cui: fumo di sigaretta, alcol, droghe, disbiosi, dislipidemie, ipertensione arteriosa, stress psicofisico, diabete mellito, sovrappeso/obesità e patologie ormonali (2).

Una **corretta alimentazione** non solo promuove la salute generale, ma ha anche un impatto diretto sulla funzione sessuale maschile, agendo sulla prevenzione dei fattori di rischio correlati (diabete, ipertensione arteriosa, obesità, etc.), favorendo la vasodilatazione periferica (flusso sanguigno adeguato al pene), attivando i processi antiossidanti e promuovendo la formazione di un microbiota intestinale sano (3, 4).

Uno dei primi obiettivi, come professionisti della salute, è quello di **sensibilizzare e supportare la persona**, in presenza di sovrappeso o di obesità, verso il dimagrimento. Il processo infiammatorio a andamento cronico causato dall'obesità, può essere amplificato a livello dei vasi sanguigni e, quindi, può ridurre il flusso verso il pene (1, 4). L'**insulino-resistenza** correlata a questa condizione, promuove un abbassamento della proteina SHBG che è responsabile del trasporto del testosterone nel sangue: ciò causa una riduzione del testosterone con conseguenti danni alla funzione sessuale (3). Il testosterone risulta essere ridotto anche a causa dell'eccessiva attività delle aromatasi, esposte sul tessuto adiposo in eccesso (3).

L'aumento della massa grassa corporea provoca anche un incremento dell'ormone leptina nel circolo ematico. La leptina è un ormone proteico secreto dal tessuto adiposo, che in condizioni fisiologiche presenta recettori a livello ipotalamico. Il legame leptina-recettore ipotalamico inibisce la sensazione di fame e attiva la lipolisi. Il risultato sarà la diminuzione della massa grassa e una maggiore prevenzione per le patologie cardiovascolari. In condizione di obesità, sono presenti alti livelli di leptina in circolo, ma bassa risposta recettoriale a livello cerebrale, quindi, il funzionamento fisiologico è alterato (5). La leptina in eccesso promuove l'esposizione dei suoi recettori in zone ectopiche, causando uno squilibrio ormonale (5).

Numerosi studi hanno evidenziato i **benefici della dieta mediterranea sulla salute sessuale maschile** (6, 7). Questo regime alimentare, caratterizzato da un elevato consumo di frutta, verdure, cereali integrali, legumi, frutta secca e olio extravergine di oliva, è associato a una **riduzione del rischio di disfunzione erettile** (1, 6). In particolare, l'assunzione di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi, presenti nell'olio di oliva e nel pesce azzurro, contribuisce a migliorare la funzione endoteliale e la circolazione sanguigna (4).

Uno studio pubblicato sul *Journal of Andrology and Men's Health*, ha dimostrato che uomini ipertesi di mezza età che seguivano una dieta mediterranea, presentavano un miglioramento della funzione sessuale grazie al ripristino di una corretta funzionalità endoteliale (7).

Alimenti specifici che favoriscono la funzione erettile:

- **frutta e verdura:** spinaci, barbabietole e agrumi sono ricchi di antiossidanti e nitrati naturali che migliorano la vasodilatazione periferica e il flusso sanguigno (4);
- **frutta secca e semi:** noci, mandorle e semi di zucca sono fonti di omega-3 e arginina, un amminoacido che favorisce la produzione di ossido nitrico (6);
- **pesce azzurro:** sgombero, sardine e salmone sono ricchi di omega-3, noti per le proprietà antinfiammatorie e cardiovascolari (4);
- **cioccolato fondente:** il cacao contiene flavonoidi che migliorano il flusso sanguigno e aumentano i livelli di ossido nitrico (9);

- **caffè**: stimola il rilascio di neurotrasmettitori, potenziando libido ed eccitazione (6, 8);
- **carni bianche e latticini magri**: fonti di L-Carnitina, che favorisce la respirazione mitocondriale e la funzionalità neuronale (10);
- **anguria e cetriolo**: ricchi di L-Citrullina, che aumenta la produzione di arginina e ossido nitrico (4);
- **agrumi, aglio, spezie e crucifere**: alimenti anti-estrogenici che inibiscono l'aromatasi, proteggendo i livelli di testosterone (3).

1. Esposito, K., et al. (2006). *Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial*. JAMA, 291(24), 2978–2984.
2. Kolodny, R. C., et al. (1974). *Physical illness and functional impotence*. Psychosomatic Medicine, 36(1), 1–16.
3. Vignozzi, L., et al. (2012). *Testosterone and metabolic syndrome: Role of androgens*. Int J Endocrinol, 2012, 872971.
4. Giugliano, D., et al. (2006). *The effects of diet on inflammation: Emphasis on the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol, 48(4), 677–685.
5. La Favor, J. D., et al. (2019). *Leptin signaling in health and metabolic disease*. Cell Metab, 30(4), 630–648.
6. Maiorino, M. I., et al. (2015). *Mediterranean diet and sexual function in men with metabolic syndrome*. J Sex Med, 12(3), 838–845.
7. Allen, M. S., & Walter, E. E. (2019). *Lifestyle factors and sexual dysfunction: A meta-analysis*. J Psychosom Res, 123, 109722.
8. Papakonstantinou, E., et al. (2020). *Coffee consumption and sexual health*. Nutr Metab, 17(1), 86.
9. Sansone, A., et al. (2018). *Effects of chocolate and flavonoids on mood and sexual function*. Curr Pharm Des, 24(20), 2392–2397.
10. Rastrelli, G., et al. (2018). *The role of L-carnitine in male infertility*. Andrology, 6(5), 697–707.

3. Libido e approccio nutrizionale

A cura della Dott.ssa Sonia Croci

La **funzione sessuale umana** è un processo complesso che dipende da una molteplicità di fattori fisiologici e psicologici (1). Tra i vari disturbi che possono influenzare questo equilibrio, una delle disfunzioni sessuali maschili più comuni è la **bassa libido**, che rappresenta un aspetto centrale nel contesto delle problematiche sessuali maschili.

Quando il desiderio sessuale diminuisce in modo significativo e influisce sulla qualità della vita, può essere diagnosticato come **disturbo da bassa libido o disturbo del desiderio sessuale**, secondo il **DSM-5**. Questa patologia, infatti, si caratterizza per la persistente mancanza di pensieri o fantasie sessuali e la riduzione del desiderio sessuale (2).

Uno **studio danese** di *Eplov et al*, ha evidenziato una relazione significativa tra genere e desiderio sessuale in tutte le fasce d'età, con gli uomini che mostrano livelli di desiderio sessuale significativamente più elevati rispetto alle donne. Inoltre, sia negli uomini che nelle donne, con l'avanzare dell'età, si osserva un calo del desiderio sessuale, correlato a fattori di disagio sociale, psicologico e fisico (3). Le **disfunzioni sessuali**, infatti, possono essere causate non solo dall'invecchiamento, ma anche da **comorbidità** come diabete, ipertensione, infezioni e altre patologie. A questi si aggiungono **fattori psicologici** come la depressione e l'ansia e l'uso di farmaci psicoattivi e antipertensivi. Inoltre, lo **stile di vita** gioca un ruolo cruciale: obesità, fumo e sedentarietà sono spesso associati a un aumento del rischio di disfunzioni sessuali, insieme all'uso di tabacco, droghe, stress cronico e una dieta squilibrata ricca di junk food (4).

Esistono **fattori di rischio modificabili e non modificabili** che incidono sulla libido, ma, tra questi, i fattori modificabili sono di particolare interesse poiché permettono interventi

attivi di prevenzione (5). Un ambito cruciale riguarda l'**obesità**, che può influire negativamente sulla libido. Adottare uno stile di vita sano e controllare il peso, sono abitudini fondamentali per aumentare il desiderio sessuale. L'eccessivo accumulo di tessuto adiposo, in particolare a livello addominale, causato dall'obesità, può **ridurre significativamente i livelli di testosterone**, un ormone fondamentale per la fertilità e il desiderio sessuale maschile, portando a disfunzioni metaboliche e a una diminuzione della libido (6). Una riduzione del peso corporeo del 10% può, fortunatamente, contribuire ad aumentare i livelli di testosterone, portando a un miglioramento del desiderio sessuale stesso.

In particolare, **diete come quella mediterranea e a basso contenuto di carboidrati** (*low carb*) sono state correlate a un miglioramento significativo dei livelli di testosterone negli uomini obesi, con un ripristino ormonale positivo (7). Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che diete ad alto contenuto proteico ($\geq 35\%$) e basso contenuto di carboidrati, potrebbero ridurre significativamente il testosterone (8). Questi risultati indicano che un **corretto equilibrio tra carboidrati e proteine è fondamentale** nella regolazione ormonale.

Alcuni studi esplorano anche la **correlazione tra dieta chetogenica e miglioramento della libido**. Sebbene la ricerca in questo campo sia ancora limitata, esistono evidenze che una dieta chetogenica, ricca di grassi e povera di carboidrati, possa aumentare i livelli di testosterone negli uomini.

Uno studio del 2022, di *Jeremy Silva*, ha confrontato gli effetti di una dieta chetogenica (5% carboidrati, 75% grassi, 20% proteine) con quelli di una western diet (55% carboidrati, 25% grassi, 20% proteine), evidenziando che i partecipanti che adottavano la dieta chetogenica mostravano un **aumento significativo dei livelli di testosterone** (9). Altri studi confermano questi risultati, mostrando un miglioramento della funzionalità testicolare e dei livelli di testosterone nei soggetti che seguivano la dieta chetogenica (10). Poiché i grassi sono essenziali per la biosintesi di ormoni come il testosterone, questa dieta potrebbe quindi favorire un **miglioramento del desiderio sessuale**.

È importante, tuttavia, notare che all'inizio la dieta chetogenica potrebbe causare una temporanea riduzione della libido, a causa degli effetti collaterali iniziali, fino a quando il corpo non si adatta alla produzione di corpi chetonici. Una volta adattato, l'organismo può sperimentare un miglioramento della libido, grazie anche alla perdita di peso e a un aumento del benessere psicologico (11).

Inoltre, **alimenti considerati afrodisiaci** come l'avocado, i funghi, lo zenzero e altre spezie, possono svolgere un ruolo importante nello stimolare la libido e potenziare gli effetti positivi della dieta.

L'**avocado**, ad esempio, è un frutto che contiene circa il 73% di acqua, il 15% di grassi, l'8,5% di carboidrati (principalmente sotto forma di fibre) e il 2% di proteine. La sua ricchezza in acidi grassi monoinsaturi, in particolare l'acido oleico, lo rende un alimento che aiuta a ridurre l'infiammazione nel corpo. Grazie ai suoi fitonutrienti, l'avocado è spesso considerato un afrodisiaco naturale, poiché può favorire l'aumento dell'attrazione e del piacere sessuale. Inoltre, è una fonte importante di vitamina E e zinco, due nutrienti essenziali per la salute sessuale maschile. La vitamina E agisce come un potente antiossidante, mentre lo zinco è fondamentale per la produzione di testosterone (12).

In conclusione, **la gestione della libido e delle disfunzioni sessuali maschili è influenzata da una combinazione di fattori fisiologici, psicologici e ambientali**. L'identificazione e l'intervento sui fattori modificabili, come lo stile di vita, l'alimentazione e la gestione del peso, sono fondamentali per prevenire e trattare la bassa libido. Le evidenze scientifiche suggeriscono che scelte alimentari consapevoli, l'adozione di particolari diete, come quella mediterranea o chetogenica, possano migliorare i livelli di testosterone e, di conseguenza, la libido. Allo stesso modo, alimenti afrodisiaci come l'avocado, che supportano la salute ormonale e migliorano il benessere, possono contribuire positivamente alla funzione sessuale maschile. In questo contesto, un approccio integrato che comprenda il miglioramento delle abitudini alimentari, il controllo del peso e una regolare attività fisica risulta cruciale per promuovere la libido.

1. Karl T Rew - *Men's Health: Male Sexual Dysfunction* -FP Essent. 2021 Apr; 503:28-33.
2. American Psychiatric Association. *DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. 5a ed.*, Raffaello Cortina Editore, 2014.
3. Lene Eplov , Annamaria Giraldi, et.al; *Sexual desire in a nationally representative Danish population* -J Sex Med. 2007 Jan;4(1):47-56.
4. Daniele Mollaioli , Giacomo Ciocca, et.al; *Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine* - Reprod Biol Endocrinol. 2020 Feb 17; 18:10.
5. Kathleen Herkommer , Valentin H Meissner , et.al; *Prevalence, lifestyle, and risk factors of erectile dysfunction, premature ejaculation, and low libido in middle-aged men: first results of the Bavarian Men's Health-Study* - Andrology. 2024 May;12(4):801-808.
6. Okelue E Okobi, Paola Khoury, et.al; *Impact of Weight Loss on Testosterone Levels: A Review of BMI and Testosterone* - Cureus. 2024 Dec 21;16(12): e76139.
7. Joseph Whittaker, Miranda Harris; *Low-carbohydrate diets and men's cortisol and testosterone: Systematic review and meta-analysis* - Nutr Health. 2022 Dec;28(4):543-554.
8. Jacob M Wilson , Ryan P Lowery , et.al; *Effects of Ketogenic Dieting on Body Composition, Strength, Power, and Hormonal Profiles in Resistance Training Men* -J Strength Cond Res. 2020 Dec;34(12):3463-3474.
9. Jeremy Silva; *The effects of very high fat, very low carbohydrate diets on safety, blood lipid profile, and anabolic hormone status*- J Int Soc Sports Nutr. 2014 Dec 1;11(Suppl 1):P39.
10. Laura M Mongioi, Laura Cimino , et.al; *Effectiveness of a Very Low Calorie Ketogenic Diet on Testicular Function in Overweight/Obese Men* - Nutrients. 2020 Sep 28;12(10):2967.

11. Yaseen Galali, Salih M S Zebari , et.al; *The impact of ketogenic diet on some metabolic and non-metabolic diseases: Evidence from human and animal model experiments* - Food Sci Nutr. 2024 Jan 8;12(3):1444–1464.
12. Haitham Al-Madhagi, Abd Alraouf Tarabishi; *Nutritional aphrodisiacs: Biochemistry and Pharmacology* - Curr Res Food Sci. 2024 Jun 11;9:100783.

4. Nutrizione e neoplasie del testicolo

A cura del Dott. Carlo Ceruti, Dott.ssa Sofia Bartolini

INTRODUZIONE

I tumori del testicolo sono neoplasie relativamente rare, rappresentando circa l'1-2% di tutti i tumori maschili e il 5% dei tumori genito-urinari.

L'incidenza di tumore del testicolo è maggiore nei paesi occidentali, con prevalenza negli uomini di etnia caucasica rispetto ad altre etnie (1). Più frequentemente, si manifesta nella fascia d'età compresa tra i 15 e i 35 anni; tuttavia, il riscontro è possibile a qualsiasi età, inclusa quella anziana.

Grazie ai recenti progressi della medicina e della chirurgia oggi globalmente il 95% dei pazienti può guarire dalla malattia. La diagnosi precoce rimane però fondamentale, perché un tumore diagnosticato in fase precoce oltre ad avere una maggior probabilità di guarigione necessita di terapie meno aggressive e con minori effetti indesiderati.

Nonostante la relativa rarità dei tumori testicolari, la loro incidenza è aumentata negli ultimi decenni. Anche per chiarire le ragioni di questo incremento molti studi sono stati eseguiti per indagare le possibili cause di queste neoplasie.

LE CAUSE DELLE NEOPLASIE TESTICOLARI

Le cause del tumore del testicolo sono multiple e complesse, e non sempre è possibile individuare nel singolo caso una causa prevalente. Diverse condizioni sono però correlate ad una maggior incidenza di questa neoplasia e, pertanto, sono da considerarsi fattori di rischio.

Alcuni di questi, modificabili, sono suscettibili di prevenzione primaria, altri non modificabili meritano comunque di essere conosciuti, perché essere consapevoli di avere un fattore di rischio può determinare un aumento dell'attenzione verso l'autopalpazione e la diagnosi precoce.

- **criptorchidismo:** la mancata discesa di uno o entrambi i testicoli durante il periodo di sviluppo prenatale è uno dei principali fattori di rischio noti. Una storia di criptorchidismo comporta un rischio fino a 5-10 volte superiore di sviluppare un tumore del testicolo (2). Il rischio di neoplasia non diminuisce in seguito al trattamento del criptorchidismo, ad esempio attraverso un intervento chirurgico di riposizionamento del testicolo in sede corretta (orchidopessi), ma riporta il testicolo in una posizione in cui sia possibile l'autopalpazione può consentire la diagnosi precoce di una neoplasia che potrà eventualmente insorgere nel corso della vita;
- **fattori genetici:** l'incidenza è aumentata nei parenti di primo grado di soggetti affetti, suggerendo un possibile legame genetico, e sono stati evidenziati anche dei geni che possono essere coinvolti (KIT e CHEK2) (3). Studi sui gemelli, inoltre, suggeriscono una correlazione tra maggior statura nell'età adulta e maggior rischio di tumore testicolare (4);
- **sindrome di Klinefelter:** gli uomini con la sindrome di Klinefelter presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare tumori testicolari (5);
- **fattori ormonali e ambientali:** esiste un'associazione tra alcuni fattori ambientali, come l'esposizione a pesticidi, estrogeni o altre sostanze chimiche, e un aumentato rischio di tumore testicolare (6) (7);
- **fattori di rischio modificabili:** non sono ancora completamente definiti, ma alcuni studi hanno posto l'attenzione sull'effetto di alcol, droghe e fumo in relazione al rischio di tumore testicolare. Tra questi vi sono i fattori di rischio legati alla dieta.

FATTORI DIETETICI POTENZIALMENTE ASSOCIATI A UN MAGGIOR RISCHIO

Non esistono prove definitive che una dieta specifica causi direttamente il tumore al testicolo. Tuttavia, **studi recenti suggeriscono che determinati alimenti e abitudini nutrizionali possano contribuire ad aumentare il rischio di insorgenza di diverse neoplasie**, tra cui quelle testicolari.

Questi fattori dietetici spesso agiscono attraverso meccanismi comuni, tra cui la promozione di uno stato infiammatorio cronico, lo stress ossidativo e alterazioni dell'equilibrio ormonale. Sono state segnalate correlazioni tra insorgenza di neoplasie testicolari e i seguenti fattori alimentari:

- **dieta ricca di grassi saturi:** il consumo di questi alimenti è spesso correlato a squilibri ormonali e aumento dell'infiammazione, condizioni che sono state messe in correlazione con il processo di genesi di diverse neoplasie, tra cui anche quelle del testicolo (8);
- **latte e derivati:** alcuni studi suggeriscono possibile associazione tra consumo elevato di latticini e un aumento del rischio di tumore del testicolo. I latticini, infatti, contengono fattori di crescita (come IGF-1) ed estrogeni, che stimolano la crescita cellulare tumorale (9);
- **carne rossa e insaccati:** un consumo elevato di carne rossa e di carne processata (come salumi e salsicce) può aumentare l'infiammazione e il rischio di sviluppare tumori. Inoltre, la carne processata contiene alcuni composti sicuramente cancerogeni (Gruppo 1 della classificazione IARC), come nitriti e nitrati, usati come conservanti, oltre ad ammine eterocicliche (HCAs) e idrocarburi policiclici aromatici (PAHs), che si formano durante la cottura ad alte temperature e hanno una genotossicità dimostrata (10);
- **dieta povera di antiossidanti:** una dieta povera di frutta e verdura può favorire lo sviluppo di tumori a causa del ridotto introito di antiossidanti, che contrastano la formazione di radicali liberi e l'insorgenza di stress ossidativo e stimolano l'apoptosi. Le carenze di vitamine e minerali, come vitamina C, vitamina E e selenio, possono ridurre la protezione dal danno cellulare (11).

ALIMENTI PROTETTIVI E BENEFICI

Alcuni alimenti, d'altro canto, sembrano avere un effetto protettivo dall'insorgenza di tumori del testicolo, supportando il sistema immunitario e riducendo il danno ossidativo. Tra questi:

- **frutta e verdure ricche di antiossidanti:** le vitamine C ed E combattono i radicali liberi, e possono essere trovate in agrumi, fragole, peperoni, mandorle, semi di girasole.

Carotenoidi e licopene, presenti in carote, pomodori e angurie, possono ridurre il rischio tumorale (11);

- **alimenti ricchi di selenio e zinco:** questi minerali supportano la salute testicolare e il sistema immunitario. Si trovano in noci brasiliane, pesce e semi di zucca (12) (13);
- **acidi grassi omega-3:** hanno proprietà antinfiammatorie e sono coinvolti nella normale funzione testicolare. Li troviamo in pesci grassi (salmone, sgombero), semi di lino, noci, olio extravergine d'oliva (14);
- **verdure crucifere:** broccoli, cavolfiori e cavolini di Bruxelles contengono composti come il sulforafano, che è stato dimostrato possedere proprietà antitumorali e protettive nei confronti del danno cellulare (15).

STILE DI VITA: NON SOLO L'ALIMENTAZIONE

Oltre alla dieta, alcuni fattori dello stile di vita possono influenzare il rischio di insorgenza di tumore al testicolo:

- **alcol:** aumenta lo stress ossidativo e favorisce l'infiammazione cronica, oltre che alterare l'equilibrio ormonale agendo come "endocrine disruptor". Gli studi suggeriscono che il rischio di sviluppare un tumore testicolare raddoppi in chi consuma una quantità eccessiva di bevande alcoliche in modo continuativo (16);
- **obesità:** nel tessuto adiposo esiste un enzima, chiamato aromatasi, che degrada il testosterone trasformandolo in estrogeno. Un eccesso di attività aromatasica provoca quindi uno squilibrio ormonale che, oltre ad avere effetti negativi sulla salute generale, crea un microambiente teoricamente favorevole alla crescita tumorale in genere. Nonostante ciò, non esistono evidenze dirette che dimostrano un sicuro collegamento tra indice di massa corporea e incidenza di tumore testicolare (17) (18);
- **fumo:** il fumo di tabacco contiene numerosi agenti cancerogeni, tra cui catrame, benzop e altre sostanze che danneggiano il DNA e alterano il normale ciclo cellulare. Le evidenze concordano sul fatto che il fumo materno aumenti il rischio di sviluppo di tumore testicolare nel feto (19). Sembra inoltre che smettere di fumare non modifichi il rischio di carcinogenesi testicolare (20).

CONCLUSIONI

Non esiste una dieta specifica che causi o prevenga direttamente il tumore al testicolo. Tuttavia, alcune abitudini alimentari possono influenzare il rischio di questa patologia. Adottare una **dieta varia ed equilibrata**, ricca di frutta, verdura, acidi grassi polinsaturi e proteine magre, rappresenta un approccio benefico per la salute generale: in mancanza, anche l'assunzione di integratori che possano appunto "integrare" alcune aree di carenza nell'apporto di questi alimenti potrebbe avere un effetto positivo. Associare questa alimentazione ad uno stile di vita sano, caratterizzato da attività fisica regolare e dalla riduzione di abitudini voluttuarie, come il fumo o il consumo eccessivo di alcol, può contribuire a una riduzione del rischio di sviluppare il tumore testicolare. Adottare queste abitudini rappresenta una scelta consapevole per ridurre i fattori di rischio e promuovere uno stile di vita più salutare.

1. Huang J, Chan SC, Tin MS, Liu X, Lok VT, Ngai CH, Zhang L, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, Zheng ZJ, Chiu PK, Ng AC, Enikeev D, Nicol D, Spiess PE, Laguna P, Teoh JY, Wong MCS. *Worldwide Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends of Testicular Cancer Inc.*
2. Stritt K, Bohner P, Lucca I, Crettenand F. *Cancer testiculaire : épidémiologie, diagnostic et prise en charge (Testicular cancer : epidemiology, diagnosis, and management)*. Rev Med Suisse. 2024 Nov 27;20(897):2229-2233. French. doi: 10.53738/REVMED.2024.2.
3. Tateo V, Thompson ZJ, Gilbert SM, Cortessis VK, Daneshmand S, Masterson TA, Feldman DR, Pierorazio PM, Prakash G, Heidenreich A, Albers P, Necchi A, Spiess PE. *Epidemiology and Risk Factors for Testicular Cancer: A Systematic Review*. Eur Urol. 2025 Apr;87.
4. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Mangtani P, Maconochie NE. *Risk factors for testicular cancer: a case-control study in twins*. Br J Cancer. 1999 Jun;80(7):1098-102. doi: 10.1038/sj.bjc.6690470. PMID: 10362123; PMCID: PMC2363032.
5. Singla N, Bagrodia A, Baraban E, Fankhauser CD, Ged YMA. *Testicular Germ Cell Tumors: A Review*. JAMA. 2025 Mar 4;333(9):793-803. doi: 10.1001/jama.2024.27122. PMID: 39899286..
6. Pang WK, Kuznetsova E, Holota H, De Haze A, Beaudoin C, Volle DH. *Understanding the role of endocrine disrupting chemicals in testicular germ cell cancer: Insights into molecular mechanisms*. Mol Aspects Med. 2024 Oct;99:101307. doi: 10.1016/j.mam.2024.101.
7. Danjou AMN, Pérol O, Coste A, Faure E, Béranger R, Boyle H, Belladame E, Grassot L, Dubuis M, Spinosi J, Bouaoun L, Fléchon A, Bujan L, Drouineaud V, Eustache F, Berthaut I, Perrin J, Brugnon F, Charbotel B, Schüz J, Fervers B; TESTIS study group. Domesti.

8. Talukdar JR, Steen JP, Goldenberg JZ, Zhang Q, Vernooij RWM, Ge L, Zeraatkar D, Bala MM, Ball GDC, Thabane L, Johnston BC. *Saturated fat, the estimated absolute risk and certainty of risk for mortality and major cancer and cardiometabolic outcomes: an ove.*
9. Garner, M.J., Birkett, N.J., Johnson, K.C., Shatenstein, B., Ghadirian, P., Krewski, D. and (2003), *Dietary risk factors for testicular carcinoma*. Int. J. Cancer, 106: 934-941. <https://doi.org/10.1002/ijc.11327>.
10. Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. *Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish*. Cancer Sci. 2004 Apr;95(4):290-9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03205.x. PMID: 15072585; PMCID: PMC11159436.
11. Fagbohun OF, Gillies CR, Murphy KPJ, Rupasinghe HPV. *Role of Antioxidant Vitamins and Other Micronutrients on Regulations of Specific Genes and Signaling Pathways in the Prevention and Treatment of Cancer*. Int J Mol Sci. 2023 Mar 23;24(7):6092. doi: 10.33.
12. Rodríguez-Tomás E, Baiges-Gaya G, Castañé H, Arenas M, Camps J, Joven J. *Trace elements under the spotlight: A powerful nutritional tool in cancer*. J Trace Elem Med Biol. 2021 Dec;68:126858. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126858. Epub 2021 Sep 14. PMID: 345374.
13. Maremanda KP, Srivalliputturu SB, Jena G. *Zinc deficient diet exacerbates the testicular and epididymal damage in type 2 diabetic rat: Studies on oxidative stress-related mechanisms*. Reprod Biol. 2020 Jun;20(2):191-201. doi: 10.1016/j.repbio.2020.03.002.
14. Turunen AW, Suominen AL, Kiviranta H, Verkasalo PK, Pukkala E. *Cancer incidence in a cohort with high fish consumption*. Cancer Causes Control. 2014 Dec;25(12):1595-602. doi: 10.1007/s10552-014-0464-5. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25209112.
15. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. *Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic*

evidence and mechanistic basis. Pharmacol Res. 2007 Mar;55(3):224–36. doi: 10.1016/j.phrs.2007.01.009. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17317210; PMCID: PMC2.

16. Mary Biggs, Jacqueline Starr, David Doody, Stephen Schwartz; *Abstract B127: Alcohol consumption and risk of testicular germ cell carcinoma*. Cancer Prev Res (Phila) 1 November 2008; 1 (7_Supplement): B127. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.PREV-08-B127>.

17. Olof Akre, Anders Ekblom, Pär Sparén, Steinar Tretli, *Body Size and Testicular Cancer*, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 92, Issue 13, 5 July 2000, Pages 1093–1096, <https://doi.org/10.1093/jnci/92.13.1093>.

18. Papavasileiou G, Tsilingiris D, Spyrou N, Vallianou NG, Karampela I, Magkos F, Dalamaga M. *Obesity and main urologic cancers: Current systematic evidence, novel biological mechanisms, perspectives and challenges*. Semin Cancer Biol. 2023 Jun;91:70–98. doi.

19. Hermansen M, Hjelmberg J, Thinggaard M, Znaor A, Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R. *Smoking and testicular cancer: A Danish nationwide cohort study*. Cancer Epidemiol. 2025 Apr;95:102746. doi: 10.1016/j.canep.2025.102746. Epub 2025 Jan 14. PMID: 39813870.

20. Srivastava A, Kreiger N. *Cigarette smoking and testicular cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Jan;13(1):49–54. doi: 10.1158/1055-9965.epi-03-0133. PMID: 14744732.

5. Tumori genitali maschili e nutrizione

A cura del Dott. Giuseppe Porciello

EPIDEMIOLOGIA

I **tumori maligni** dell'apparato genitourinario maschile colpiscono la **prostata, vescica, rene, testicolo e pene**. Il tumore alla prostata è il più comune (1,47 milioni di casi), seguito da vescica (470.000), rene (277.000) e testicolo (72.000), mentre il carcinoma del pene è il meno frequente (27.000 casi). In termini di mortalità, **il tumore prostatico è il più letale** (398.000 decessi), seguito dal carcinoma della vescica (165.000) e del rene (100.000). Tumori del pene e testicolo causano meno di 15.000 decessi complessivamente. **Il tumore alla prostata colpisce principalmente uomini sopra i 65 anni**, con maggiore incidenza tra afroamericani e con storia familiare. Il carcinoma della vescica è legato a fumo, esposizione a sostanze chimiche e acqua contaminata, mentre il tumore del rene è favorito da fumo, altezza, patologie renali pregresse e uso di antidolorifici, con maggiore incidenza negli **over 55**. Il tumore del testicolo interessa principalmente **uomini giovani** (20-34 anni), con fattori di rischio come testicolo ritenuto, familiarità e HIV. Il carcinoma del pene è associato a HPV, mancata circoncisione, fimosi, fumo e età avanzata. I fattori nutrizionali sono rilevanti nella prevenzione e nel trattamento dei tumori alla prostata, vescica e rene, sebbene non vi siano evidenze dirette sulla correlazione tra dieta e cancro ai testicoli o al pene. (1-3,5,6).

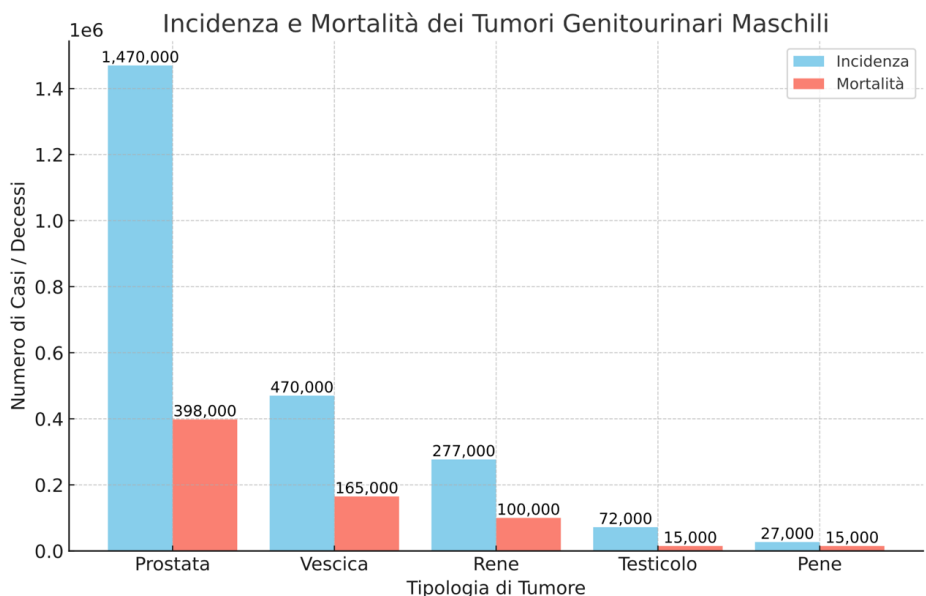


Figura 1. Epidemiologia dei tumori genitourinari. Dati GLOBOCAN 2022

NUTRIZIONE E CANCRO ALLA PROSTATA

L'**eccesso adiposo** è associato a un aumento del rischio di insorgenza e progressione del tumore alla prostata (5). Studi epidemiologici suggeriscono che l'obesità possa favorire una crescita tumorale più aggressiva e un incremento della mortalità, sebbene i meccanismi biologici sottostanti restino poco definiti. L'eccesso di massa grassa provoca un'**infiammazione cronica di basso livello**, alterando la secrezione di adipochine e influenzando negativamente il sistema immunitario e il metabolismo. Questo stato riduce l'apoptosi delle cellule tumorali, accelera la crescita del tumore, altera l'angiogenesi e favorisce la formazione di metastasi e la resistenza alla chemioterapia. Nonostante i meccanismi non siano completamente chiari, si ritiene che fattori come alterazioni di insulina, IGF, ormoni sessuali e segnalazione delle adipochine possano creare un microambiente favorevole alla crescita tumorale. Alcuni fattori, come il consumo elevato di latticini e calcio, potrebbero aumentare il rischio, ma le evidenze sono meno solide. Inoltre, carenze di vitamina E e selenio, potrebbero aumentare il rischio, ma servono ulteriori conferme (5).

Uno studio recente evidenzia che una **dieta ricca di carne lavorata e latticini grassi** (formaggi stagionati e burro), con elevato contenuto di grassi saturi e trans, insieme a un basso consumo di frutta e verdura, **può favorire la proliferazione tumorale e l'angiogenesi**. Al contrario, una **dieta ricca di alimenti vegetali poco trasformati** (legumi, cereali integrali, frutta secca) **e pesce**, fonte di omega-3, **può avere effetti benefici sulla prostata e inibire la carcinogenesi** (8). Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche, la gestione del sovrappeso e dell'obesità nei pazienti, attraverso la perdita di peso, il miglioramento delle abitudini alimentari, l'attività fisica e la riduzione dello stress, risulta benefica. Le attuali strategie nutrizionali suggeriscono di ridurre l'apporto calorico, mantenendo un adeguato introito di proteine, calcio ed alimenti vegetali (7).

NUTRIZIONE E CANCRO ALLA VESCICA

Cibi ricchi di antiossidanti, come frutta e verdura, potrebbero avere un effetto protettivo contro il carcinoma vescicale. In particolare, composti presenti in alimenti come mele, melograno, agrumi, avocado e mirtilli, influenzano processi biologici cruciali, come apoptosi e angiogenesi, limitando la crescita tumorale. I **flavonoidi**, presenti in frutta, tè, cioccolato e verdura, sono noti per le loro proprietà antiossidanti e anticancro. Alcuni, come curcumina, miricetina e naringinina, inibiscono la proliferazione e migrazione delle cellule tumorali, ostacolando la progressione del carcinoma vescicale (9,10). Studi suggeriscono che una **dieta ricca di frutta, verdura, cereali integrali e fibra possa ridurre il rischio di carcinoma vescicale**, mentre un eccessivo consumo di carni rosse e lavorate potrebbe aumentarlo. Inoltre, alcune ricerche indicano che il folato (presente in verdure a foglia verde, legumi e agrumi) e la **vitamina B12** (presente in pesce, carni e formaggi) siano associati a un **rischio inferiore**. Nonostante le promettenti evidenze, sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio i meccanismi alla base di questi effetti protettivi (11,12). La **vitamina D** protegge le cellule epiteliali e inibisce la migrazione delle cellule tumorali, ma le evidenze sul suo ruolo nel rischio di cancro alla vescica sono contrastanti. In sintesi, una dieta equilibrata, ricca di frutta, verdura, cereali integrali e vitamine B e D, potrebbe ridurre il rischio di carcinoma vescicale, mentre il consumo di carni rosse e lavorate potrebbe aumentarlo. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per confermare questi effetti (11).

NUTRIZIONE E CANCRO AL RENE

Tra i principali fattori di rischio, oltre al consumo di alcol, **sovrappeso e obesità** svolgono un ruolo cruciale. Sebbene i meccanismi non siano del tutto chiari, l'eccesso di grasso corporeo influenza i **livelli di insulina e aumenta la pressione sanguigna**, entrambi legati allo sviluppo della malattia (5). Inoltre, l'obesità favorisce uno stato infiammatorio cronico di basso grado, con infiltrazione di macrofagi nel tessuto adiposo e produzione di molecole pro-infiammatorie come TNF- α , interleuchina-6 e leptina, che potrebbero contribuire alla crescita tumorale. Pertanto, il **controllo del peso** è fondamentale per la prevenzione. Una *umbrella review* ha analizzato il legame tra dieta e rischio di carcinoma a cellule renali, evidenziando come una dieta equilibrata possa avere un effetto protettivo. Un **maggiore consumo di verdure**, in particolare crucifere, vitamina C, fibre e calcio, è stato associato a un minor rischio, mentre una dieta ricca di carne rossa, carne lavorata, proteine animali e alimenti ad alto indice infiammatorio e glicemico, potrebbe aumentarlo. Sebbene molte evidenze siano scarse, la *review* suggerisce che **un'alimentazione sana potrebbe contribuire alla prevenzione del carcinoma renale** (13). Inoltre, l'ipertensione è un fattore di rischio significativo per il cancro ai reni, e controllare l'assunzione di sale, soprattutto riducendo i cibi industriali, potrebbe aiutare a mantenere la pressione sotto controllo e a diminuire il rischio di sviluppare la malattia (5).

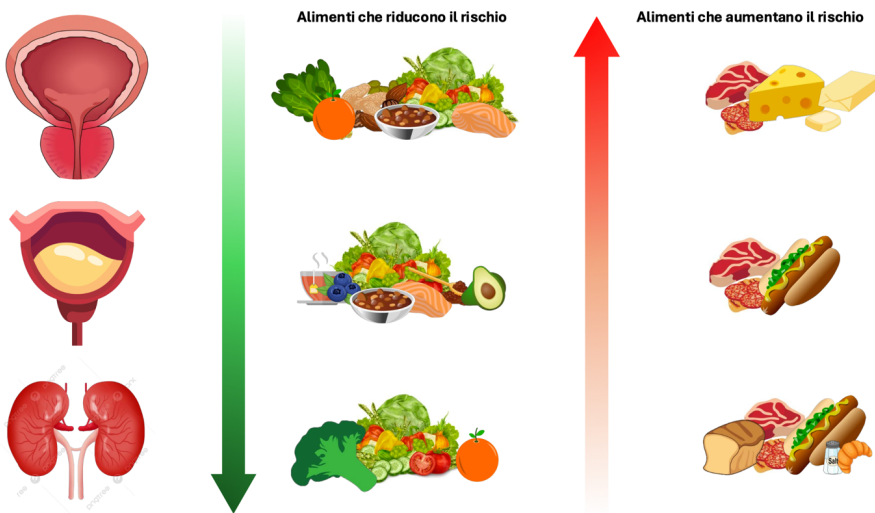


Figura 2. Infografica degli alimenti che riducono e aumentano il rischio dei tumori alla prostata, alla vescica e al rene

CONCLUSIONI

L'alimentazione è un fattore chiave nella prevenzione dei tumori genitali maschili. Una dieta equilibrata, ricca di frutta, verdura, fibre e grassi sani, aiuta a ridurre il rischio, mentre sovrappeso e cibi processati lo aumentano. **Mantenere uno stile di vita sano e attivo resta la strategia migliore per la prevenzione.**

1. Mitin, T., Deig, C., Rana, S., Ord, C.B., Hansen, E.K. (2021). *Male Genitourinary Cancers*. In: Chandra, R.A., Ord, C.B., Rana, S., Hansen, E.K., Thomas Jr., C.R. (eds) *Radiation Oncology Study Guide*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53687-9_10
2. Cancer Research UK - <https://www.bci.qmul.ac.uk/ourresearch/genitourinarycancers>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834
4. I Numeri del Cancro in Italia 2024 – AIOM - <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
5. World Cancer Research Fund - <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-types/>
6. American Cancer Society - <https://www.cancer.org/cancer/types.html>
7. Wilson, Rebekah L et al. *Obesity and prostate cancer: A narrative review*. *Critical reviews in oncology/hematology* vol. 169 (2022): 103543. doi:10.1016/j.critrevonc.2021.103543
8. Oczkowski, Michał et al. *Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction*. *Nutrients* vol. 13,2 496. 3 Feb. 2021, doi:10.3390/nu13020496
9. Park, Song-Yi et al. *Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of bladder cancer among women in the Multiethnic Cohort Study*. *The Journal of nutrition* vol. 143,8 (2013): 1283-92. doi:10.3945/jn.113.174920
10. Yao, Baodong et al. *Intake of fruit and vegetables and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies*. *Cancer causes & control : CCC* vol. 25,12 (2014): 1645-58. doi:10.1007/s10552-014-0469-0

11. Yang, Fan et al. *Relationship between Bladder Cancer, Nutritional Supply, and Treatment Strategies: A Comprehensive Review*. *Nutrients* vol. 15,17 3812. 31 Aug. 2023, doi:10.3390/nu15173812
12. Steinmaus, C M et al. *Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables*. *American journal of epidemiology* vol. 151,7 (2000): 693-702. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010264
13. Liao, Zhanchen et al. *The role of diet in renal cell carcinoma incidence: an umbrella review of meta-analyses of observational studies*. *BMC medicine* vol. 20,139. 3 Feb. 2022, doi:10.1186/s12916-021-02229-5