

Obesità, alimentazione scorretta e danno testicolare

Alice Ingargiola, Antonio Aversa

Dip.to Medicina Sperimentale e Clinica, UMG Catanzaro

L'obesità è caratterizzata da un accumulo di grasso corporeo in eccesso ed è clinicamente definito in base all'indice di massa corporea (BMI), misurato come peso (kg) diviso altezza (metri) al quadrato (kg/m^2). Il BMI è raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità Organizzazione (OMS) per classificare clinicamente il peso e determinare il rischio clinico: l'obesità è definita come un BMI $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

L'obesità è considerata un problema sanitario pandemico, causato da un elevato consumo di zuccheri, da scarse opzioni nutrizionali (che prediligono alimenti ad alto contenuto energetico) e da uno stile di vita sedentario. Le complicanze di tale condizione includono malattie cardiovascolari (CVD), diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e negli uomini si osserva spesso ipogonadismo e disfunzione erettile secondari alla condizione di obesità spesso associata a pluripatologie metaboliche. Le evidenze cliniche ci suggeriscono che in circa il 50% dei casi l'infertilità di coppia è attribuibile al partner maschile per difetti della spermatogenesi; inoltre è stato dimostrato come l'obesità influisca negativamente anche sul successo delle tecniche di riproduzione assistita.

L'alimentazione ha una profonda influenza sulla fertilità; infatti, l'obesità associata ad una dieta ricca di acidi grassi saturi può innescare una condizione di infiammazione cronica che può compromettere la morfologia e la motilità degli spermatozoi con conseguente alterazione della qualità seminale. L'eccesso di grasso viscerale, infatti, produce citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale α ($\text{TNF}\alpha$), che causano un'infiammazione sistemica di basso grado; si assiste ad uno squilibrio tra i sistemi ossidativi e antiossidanti che determina un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). A livelli fisiologici, i ROS sono essenziali per i processi fisiologici della spermatogenesi, mentre, ad alte concentrazioni, possono incrementare i processi ossidativi alla base del danno del DNA, delle proteine e dei lipidi di membrana nemaspermici. Di recente, il ruolo delle sirtuine, proteine deacetilanti attive sul metabolismo dei lipidi, si è rilevato essere cruciale sia nella infiammazione che nell'equilibrio antiossidante degli

obesi, ed un deficit delle sirtuine probabilmente contribuisce ad un funzionamento difettoso della catena di trasporto degli elettroni, con conseguente innesco alla produzione eccessiva di ROS.

Al fine di migliorare i parametri seminali la dieta dovrebbe essere caratterizzata un elevato consumo di frutta e verdura, legumi, pesce e da fonti di antiossidanti e acidi grassi polinsaturi (tra cui omega-3) nonché dall'uso di nutraceutici a base di resveratrolo ed acido alfa-lipoico, oramai solidi integratori con ruolo antiossidante; di concerto, dovrebbe essere raccomandato un ridotto il consumo di carni (in particolare quelle rosse e gli insaccati) e di latticini interi (fonte di grassi saturi).

L'obesità si associa anche ad iperinsulinemia, che comporta una riduzione della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), del testosterone totale e libero (T), dell'inibina B e un aumento della conversione del testosterone in estradiolo [E2] a causa di una maggiore attività dell'aromatasi presente nel tessuto adiposo in abbondanza. Si riscontra anche una eccessiva secrezione di leptina da parte del tessuto adiposo venendosi a creare spesso una condizione di resistenza recettoriale alla azione di questo ormone con conseguente impatto sulla riduzione della secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), causa a sua volta di alterazioni dei livelli plasmatici ed intratesticolari del testosterone, con evidenti ricadute sulla normale spermatogenesi. Questa condizione è alla base del cosiddetto ipogonadismo "metabolico", sovente associato ad obesità.

A tale proposito, è stato dimostrato lo stretto legame bidirezionale tra la disfunzione del tessuto adiposo viscerale, la resistenza insulinica ed il malfunzionamento testicolare; infatti, bassi livelli di testosterone deteriorano ulteriormente la sensibilità all'insulina e promuovono la proliferazione degli adipociti e un aumento del grasso corporeo, creando un circolo vizioso.

Tra le terapie disponibili per correggere l'ipogonadismo metabolico, recentemente sono enuti alla ribalta i farmaci ipoglicemizzanti orali agonisti incretinici, che agiscono sul recettore GLP1, di cui la liraglutide è il capostipite, ed è attualmente approvata per il trattamento di pazienti obesi non diabetici. Uno studio clinico ha evidenziato come i pazienti trattati per quattro mesi con liraglutide hanno mostrato un miglioramento significativo dei parametri spermatici qualitativi e quantitativi ed anche della funzione erettile, in parallelo all'aumento dei livelli sierici di testosterone totale, gonadotropine e di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) rispetto ai gruppi di che assumevano gonadotropine per incrementare la fertilità ovvero testosterone per aumentare la funzione sessuale. Liraglutide ha mostrato un effetto unico rispetto agli altri farmaci nel ridurre il peso corporeo e la quantità di grasso viscerale, rivelandosi in grado di modificare le cattive abitudini alimentari e risultando quindi ideale per un sicuro ed efficace approccio farmacologico ai maschi con ipogonadismo metabolico. La dose

iniziale con cui iniziare il trattamento è 0,6 mg una volta al giorno, per almeno una settimana e successivamente si aumenta gradualmente la dose di 0,6 mg ogni settimana fino a raggiungere la dose raccomandata di 3,0 mg una volta al giorno per via sottocutanea. Tale approccio riesce a minimizzare i frequenti effetti collaterali quali nausea, meteorismo e vomito. Si può concludere come il counseling endocrinologico dovrebbe quindi essere sempre incluso nella gestione del paziente obeso ipogonadico al fine di migliorarne la fertilità con approcci farmacologici mirati alla facilitazione della modifica dello stile di vita.

Bibliografia di riferimento

Leisegang, Kristian; Sengupta, Pallav; Agarwal, Ashok; Henkel, Ralf (2020). Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*.

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;

Ilacqua A, Francomano D, Aversa A. Obesity and testicular function. In: Lenzi A, Migliaccio S, Donini LM, editors. *Multidisciplinary Approach to Obesity: From Assessment to Treatment*; Barbagallo F, La Vignera S, Cannarella R, Mongioì LM, Garofalo V, Leanza C, Marino M, Calogero AE, Condorelli RA. *Obesity and Male Reproduction: Do Sirtuins Play a Role?* *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 16;23(2):973.

La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Aversa A. Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. *J Clin Med*. 2023 Jan 14;12(2):672.