



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Assistenza Sanitaria

**Prevenzione dell'infertilità: è possibile?**

**Relatore**

Prof. Giuseppe Pio Martino

**Tesi di Laurea di**

Oliveto Vincenza

A.A. 2020/2021

*Alla vita che cresce dentro di me  
con immenso amore.*

# Indice

Introduzione .....	1
<b>Capitolo 1</b> .....	<b>2</b>
<b>Infertilità: stato dell'arte</b> .....	<b>2</b>
1.1.....Definizione, epidemiologia e classificazione di infertilità .....	2
1.2.....Infertilità maschile: cause e fisiopatologia .....	4
1.3.....Infertilità femminile: cause e fisiopatologia .....	8
<b>Capitolo 2</b> .....	<b>13</b>
<b>Infertilità: fattori di rischio e gestione</b> .....	<b>13</b>
2.1 Fattori di rischio modificabili e non modificabili .....	13
2.2 Connessione fisiopatologica tra obesità e infertilità .....	22
2.3 Gestione dell'infertilità .....	27
<b>Capitolo 3</b> .....	<b>34</b>
<b>Infertilità: prevenzione e stili di vita</b> .....	<b>34</b>
3.1 Scenari nutrizionali nella prevenzione dell'infertilità .....	34
3.2 Prevenzione dell'infertilità.....	43
3.3 Piano Nazionale per la fertilità e Studio Nazionale della fertilità.....	47
3.4 Possibili ruoli dell'assistente sanitario nella prevenzione dell'infertilità.....	53
Conclusioni .....	57
Ringraziamenti.....	60
Bibliografia .....	62

# Introduzione

L'elevata prevalenza di ridotta fecondità combinata con gli elevati costi motivano la necessità di identificare predittori modificabili della fertilità di coppia. La letteratura scientifica è sempre più ricca di studi su questa tematica che si focalizzano sulle cause prevenibili attraverso l'adozione di corretti stili di vita e l'eliminazione dei fattori di rischio, anche se per alcuni versi sono necessari ulteriori indagini per comprendere meglio alcuni meccanismi alla base della correlazione. Si tratta di fattori di rischio che fanno parte della vita di una grossa fetta della popolazione generale e che sono alla base di numerose patologie metaboliche. Mentre l'associazione fra i fattori di rischio modificabili e le malattie cronico-degenerative è nota grazie alle imponenti evidenze scientifiche, alle numerose campagne di prevenzione, ai mass media e alle informazioni fornite dai medici di medicina generale, la relazione fra infertilità e corretti stili di vita è poco conosciuta. Purtroppo, le indagini e la diagnosi di infertilità avvengono già in età adulta, mentre una precocità della valutazione dell'apparato genitale sarebbe opportuna per indagare il potenziale riproduttivo dell'individuo e potrebbe evitare di diagnosticare problemi di infertilità troppo tardi. A tal fine, valutazioni pediatriche e post-pediatriche in età adolescenziale andrebbero favorite per non sottovalutare eventuali condizioni che in futuro potrebbero sfociare in problematiche più gravi. Inoltre, come ha suggerito il Piano nazionale della fertilità promosso dal Ministero della Salute, una corretta, semplice e accessibile divulgazione di informazioni scientifiche alla popolazione generale in ambienti come la scuola, le università, le farmacie potrebbe determinare una maggiore consapevolezza verso la propria salute riproduttiva.

Poiché l'infertilità ha anche alla base numerose patologie, sindromi e anomalie genetiche sulle quali non è possibile agire e che determinano il ricorso per la coppia a tecniche di procreazione medicalmente assistita, è opportuno far leva su altre condizioni che molto spesso sono trascurate. Per far ciò è indispensabile la conoscenza dell'associazione fra fattori di rischio modificabili e il rischio di infertilità. Senza di questa non si può favorire uno stile di vita sano che prevede l'eliminazione del fumo di sigaretta, dell'obesità, dell'alcolismo, dell'assunzione sempre più crescente di prodotti industriali, già dai primi anni di vita, e sempre più scarsa di cibi naturali e vegetali. La nostra società è adusa a trattare l'infertilità come momento di prevenzione terziaria, ma sarebbe necessaria prima di tutto un' importante prevenzione primaria già in fase infantile e adolescenziale. A tal fine l'assistente sanitario grazie alle sue competenze può essere considerato un operatore cardine che potrebbe incentivare, in strutture come i consultori o scuole, progetti di educazione e promozione alla salute legati all'apparato riproduttivo per far nascere la consapevolezza di quanto lo stile di vita sia importante al fine di prevenire patologie che, oltre ad avere un grosso peso economico per il sistema sanitario nazionale, rappresentano un rischio per il benessere fisico, psicologico, per l'autostima e per il benessere della coppia.

# Capitolo 1

## Infertilità: stato dell'arte

### 1.1 Definizione, epidemiologia e classificazione di infertilità

L'infertilità è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) una malattia del sistema riproduttivo caratterizzata dal mancato raggiungimento di una gravidanza clinica dopo dodici mesi di rapporti sessuali regolari non protetti (Olmedol et al., 2000; Elhussein O., 2019). Non è una condizione che implica un attacco all'integrità fisica dell'individuo, ma può intaccare l'aspetto psicologico dell'individuo e della coppia.

Si stima che colpisca tra l'8 e il 12% delle coppie in età riproduttiva in tutto il mondo (Vander B.M., 2018). Dati relativi all'inizio del secondo millennio hanno registrato un notevole aumento delle visite effettuate in cliniche specializzate nella cura dell'infertilità. Infatti, nel 2010 si è rilevata la presenza di 48,5 milioni di coppie non fertili a livello globale (Mascarenhas M.N., 2012). Questo aumento potrebbe essere dovuto ad almeno quattro fattori. L'età media alla quale le donne iniziano a percepire il desiderio di maternità è aumentata in conseguenza alla necessità e alla volontà di una partecipazione attiva nel mondo del lavoro; ciò determina il rinvio della decisione di intraprendere una gravidanza. Alterazioni della qualità del liquido seminale sono sempre più frequenti a causa del consumo abituale di alcolici e tabacco. Come terzo fattore, è stato registrato un incremento della frequenza dei rapporti sessuali e del numero di partner e, in aggiunta, l'uso di contraccettivi diversi dai profilattici espone ad un rischio non trascurabile di malattie sessualmente trasmissibili e infezioni delle tube e del peritoneo che possono avere ripercussioni sulla fertilità. Infine, l'eliminazione dei tabù su argomenti riguardanti la sessualità ha determinato un aumento delle visite effettuate

dalle coppie desiderose di un figlio (Olmedo et al., 2000). Di conseguenza, si deduce che, le indagini che si effettuano al fine di investigare le cause di infertilità sono sempre in crescita e forniscono risposte che in tempi remoti non erano disponibili.

Numerosi studi hanno dimostrato che alla base della patogenesi dell'infertilità, infezioni e malattie sistemiche possono riguardare entrambi i partner (Borghet V. M., 2018), ma possono essere specifiche per genere. Esempi sono il deficit testicolare per l'uomo o l'endometriosi per la donna. Molto spesso, al contrario, è difficile stabilire la causa precisa dell'infertilità, perciò in tal caso si parla di infertilità idiopatica. Quest'ultima può avere alla base disordini mentali, disturbi del comportamento alimentare, disturbi del sonno, depressione, stress e dipendenze (Szkodziak et al., 2020).

Già in tempi remoti sono state formulate ipotesi sulla relazione fra ansia, depressione e infertilità. E' noto che l'infertilità determina riduzione dell'autostima causando stress e depressione, infatti, Fallahzadeh et al. hanno mostrato come le coppie sterili abbiano livelli di depressione più elevati rispetto alle coppie fertili e risultano intensificati nelle donne sterili sottoposte a trattamento senza registrare alcun successo sul concepimento (Fallahzadeh et al., 2019).

Oltre all'infertilità idiopatica, esistono altri due tipi di infertilità: primaria, si riferisce alle coppie che non riescono a dare avvio neanche ad una gravidanza; mentre, con il termine infertilità secondaria si fa riferimento alle coppie che dopo una prima gravidanza non riescono ad intraprenderne una seconda.

Il peso dell'infertilità è generalmente peggiore nei paesi in via di sviluppo a causa delle risorse mediche limitate e dell'alto costo delle cure, nonché delle paure culturali e dei tabù. Nello specifico, l'esatta prevalenza dell'infertilità maschile è ancora dubbia poiché questa non è una malattia segnalabile. Inoltre, l'infertilità maschile è spesso trattata in

regime ambulatoriale e tali dati non vengono in genere aggiunti a grandi database clinici (Winters B.R. e Walsh T.J., 2014).

L'infertilità dovrebbe essere considerata, oltre che un problema medico e psicologico, anche un problema sociale poiché non consente la realizzazione di uno dei ruoli sociali di base: la genitorialità. Ne consegue la genesi di una nuova tipologia di paziente: la coppia sterile (Greil et al., 2010), costretta ad affrontare per il trattamento un onere fisico, mentale ed emotivo che la letteratura definisce "crisi di infertilità" (Gibson et al., 2002). Oltre all'approccio clinico, le coppie non fertili necessitano di un supporto psicologico che deve essere integrato al primo.

## **1.2 Infertilità maschile: cause e fisiopatologia**

Tradizionalmente la donna è stata considerata la causa principale dell'infertilità di coppia e, solo in tempi relativamente recenti, è stata presa in considerazione la possibilità che anche il partner maschile potesse avere un ruolo nel determinare la difficoltà a concepire. La componente maschile si configura, dunque, come importante fattore nell'epidemiologia dell'infertilità, potendo causare, in alcune popolazioni, fino al 40% dei problemi dell'infertilità di coppia. Ci sono diverse ragioni per cui si verifica l'infertilità maschile, comprese condizioni reversibili e irreversibili. Gli scopi principali di fare indagini sull'infertilità maschile sono:

- identificare i fattori responsabili,
- offrire un trattamento per le condizioni reversibili
- determinare se il soggetto colpito è un candidato per le tecniche di riproduzione assistita (ART)
- offrire consulenza per condizioni irreversibili e non curabili (Leslie et al., 2021).



Esistono molteplici cause di infertilità maschile, che possono essere ampiamente classificate a causa della loro eziologia generale sottostante. Di seguito sono riportate le principali cause eziologiche dell'infertilità maschile:

- causa endocrinologica - deficit congenito di GnRH (sindrome di Kallmann), sindrome di Prader Willi, sindrome di Laurence - Moon - Beidl, sindrome da sovraccarico di ferro, atassia cerebellare familiare, trauma cranico, radiazioni intracraniche, supplementazione di testosterone o ipertiroidismo;
- idiopatica - dal 10% al 20% nonostante i parametri dello sperma siano tutti compresi nei range di normalità;
- cause genetiche come le mutazioni del gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), la discinesia ciliare primaria, le sindromi di Kallmann, di Klinefelter, di Young, anomalie cromosomiche, micro-delezione del cromosoma Y;
- anomalie urogenitali congenite - epididimo assente, disfunzionale o ostruito, anomalie congenite del dotto deferente, testicoli ritenuti, disturbi del dotto eiaculatorio;
- anomalie urogenitali acquisite - ostruzione o legatura bilaterale dei vasi deferenti, orchietomia bilaterale, epididimite, varicocele, eiaculazione retrograda;
- causa immunologica - ipofisite linfocitica, emosiderosi, emocromatosi, sarcoidosi, istiocitosi, tubercolosi, infezioni fungine;
- infezioni del tratto urogenitale - Gonococchi, clamidia, sifilide, tubercolosi, infezioni urogenitali ricorrenti, prostatite e prostato-vescicolite ricorrente;

- disfunzione sessuale - eiaculazione precoce, aneiaculazione, rapporti sessuali rari e disfunzione erettile.
- tumori maligni - masse sellari, macroadenomi ipofisari, craniofaringiomi e trattamento chirurgico o radioterapico di queste condizioni, tumori testicolari o surrenali che portano a un eccesso di androgeni;
- farmaci o droghe - cannabinoidi, oppioidi e farmaci psicotropi possono causare inibizione del GnRH, supplementazione di testosterone esogeno o steroidi androgeni, analoghi e antagonisti del GnRH utilizzati nel carcinoma prostatico, terapia cronica con glucocorticoidi, agenti alchilanti, antiandrogeni;
- tossine ambientali - insetticidi, fungicidi, pesticidi, fumo, alcol in eccesso.

Le cause dell'infertilità maschile possono essere classificate anche nel seguente modo:

1. cause pre-testicolari dunque che hanno origine a livello ipotalamico e ipofisario includono l'ipogonadismo ipogonadotropo, la disfunzione erettile o disturbi del coito come eiaculazione retrograda, aneiaculazione, fattori genetici, anomalie cromosomiche;
2. cause testicolari come i tumori testicolari, l'orchietomia, la disfunzione testicolare primitiva, il criptorchidismo e i testicoli atrofici;
3. cause post-testicolari come patologie del tratto genitale, impotenza, problemi dell'eiaculazione, disturbi dell'attività androgenica, lesioni del tratto seminale, malattie infiammatorie, assenza congenita dei vasi deferenti, post-vasectomia;
4. cause ambientali maggiormente influenti nei Paesi industrializzati insieme a quelle economiche, culturali e psicologiche.

Nel tempo la fertilità maschile si è modificata, infatti, diversi studi hanno dimostrato un declino temporale della spermatogenesi e un progressivo peggioramento della qualità

del liquido seminale in alcune zone industrializzate come Regno Unito e Belgio (Irvine et al., 1996).

Facendo riferimento ai cambiamenti nel corso del tempo, basta pensare che il virus Covid-19, responsabile negli ultimi due anni di una pandemia mondiale ha, probabilmente, delle ripercussioni sulla fertilità maschile sulle quali si sta indagando. Sembra che il Covid-19 riduca la fertilità o addirittura possa causare infertilità, nei soggetti colpiti e guariti per infezione cellulare diretta sul testicolo, per via di una tempesta di citochine e per gli effetti collaterali di farmaci antivirali usati per il suo trattamento (Tiwari et al., 2021). Sono necessarie ulteriori indagini per chiarire meglio sia i meccanismi di danno sia i possibili rimedi specifici dell'infertilità correlata all'infezione da COVID-19.

Oltre ai numerosissimi dati interessanti sulla correlazione fra stili di vita e fertilità, in letteratura sono emersi studi che hanno mostrato come lo stile di vita materno durante i nove mesi di gestazione influenzi la fertilità futura del feto maschile determinando, con molta probabilità, un meccanismo inibitorio della produzione delle cellule del Sertoli e, di conseguenza, intaccando il numero di spermatozoi che saranno prodotti durante la vita adulta. Un esempio è il tabagismo che durante la gravidanza può ridurre in maniera significativa la qualità del liquido seminale di eventuali figli maschi (Ramlau-Hansen et al., 2007).

In circa il 15% dei soggetti maschi infertili è possibile individuare un'anomalia genetica responsabile della compromissione della funzione riproduttiva. Se si considera che vi siano, allo stato attuale, fattori genetici ancora non noti anche alla base dell'infertilità idiopatica, si può affermare che tale valore è una sottostima della reale quota di pazienti infertili per causa genetica.

Le basi genetiche dell'infertilità maschile possono coinvolgere la struttura di interi cromosomi o parti di essi, il numero dei cromosomi, il DNA mitocondriale oppure possono essere presenti molteplici mutazioni genetiche. La maggior parte dei casi è secondaria ad alterazioni a carico dei cromosomi sessuali (generalmente variazioni di numero, ovvero le aneuploidie dei cromosomi X ed Y). Le altre anomalie genetiche, motivo di infertilità maschile, sono sicuramente più rare e consistono per lo più in mutazioni puntiformi di geni specifici (Ferlin A. et al., 2007).

Nelle future generazioni si stima una tendenza all'aumento della prevalenza dell'infertilità maschile genetica, considerato che il soggetto infertile da causa genetica, superando il proprio limite alla procreazione fisiologica grazie alla fecondazione assistita, rischia di trasmettere determinate anomalie genetiche alla prole.

### **1.3 Infertilità femminile: cause e fisiopatologia**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha condotto un ampio studio multinazionale per determinare l'eziologia dell'infertilità. Nel 37% delle coppie sterili la causa era l'infertilità femminile.

I fattori più comuni responsabili dell'infertilità femminile sono:

- Disordini ovulatori nel 25% dei casi
- Endometriosi nel 15% dei casi
- Adesione pelvica nel 12% dei casi
- Blocco delle tube nell'11% dei casi
- Altre anomalie delle tube o dell'utero nell'11% dei casi
- Iperprolattinemia nel 7% dei casi

In uno studio condotto dal National Survey of Family Growth che ha intervistato 12.000 donne negli Stati Uniti, si è osservato che all'aumentare dell'età della donna le

probabilità di infertilità aumentano (Chandra et al., 2013). In donne con età compresa fra 15 e 34 anni i tassi di infertilità variavano dal 7,3 al 9,1%, in donne con età compresa fra 35 e 39 anni i tassi di infertilità sono aumentati al 25%. In tutto il mondo, il 2% delle donne di età compresa tra 20 e 44 anni non ha mai potuto vivere una gravidanza (infertilità primaria) e l'11% non ha potuto avere un parto aggiuntivo al primo (infertilità secondaria) (Mascarenhas M.N. et al. 2012; Borghet V.M. et al., 2018).

I disordini ovulatori sono responsabili dell'infertilità femminile nel 25% dei casi. L'oligo-ovulazione o l'anovulazione determinano la mancanza di un ovocita da fecondare mensilmente e di conseguenza l'impossibilità di fecondazione. L'OMS suddivide i disordini ovulatori in quattro classi:

1. Anovulazione ipogonadica ipogonadotropica: amenorrea ipotalamica. Questa è associata a ridotto intake calorico e massivo dispendio energetico, per eccesso di attività fisica, che si traducono in aumentati livelli di cortisolo e ridotta secrezione ipotalamica di GnRH (ormone rilasciante le gonadotropine). Ne consegue una ridotta produzione di FSH e LH dalla ghiandola pituitaria anteriore determinando ridotta produzione del follicolo, anovulazione e bassi livelli di estrogeni (Perkins R.B. et al., 1999).
2. Anovulazione normoestrogenica normogonadotropica: sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) che colpisce l'8% di tutte le donne in età riproduttiva e viene diagnosticata attraverso i criteri di Rotterdam. Nello specifico devono manifestarsi almeno due dei seguenti sintomi: segni clinici di iperandrogenismo e/o aumento sierologico di androgeni; presenza di cisti ovariche visibili con l'ecografia. Si ritiene che l'infertilità associata a PCOS sia associata ad una disfunzione nello sviluppo del follicolo maturo che porta all'anovulazione.

3. Anovulazione ipoestrogenica ipergonadotropica: insufficienza ovarica prematura e resistenza ovarica associata all'età femminile. Come già detto, l'età della donna influisce sulla fertilità poiché nel tempo la quantità e la qualità degli ovociti diminuiscono. In termini di quantità, il feto femminile alla sesta settimana di gestazione ha sei milioni di follicoli che alla nascita si riduce ad un milione e in fase puberale a 300.000; mentre tende ad aumentare intorno al trentacinquesimo anno di vita (Baker T.G., 1971). La quantità follicolare è anche influenzata da numerosi fattori esterni, primo fra tutti il fumo di sigaretta associato anche alla menopausa precoce, infatti, si è osservato un incremento del 30% di donne affette da menopausa precoce nelle fumatrici di sigaretta (Westhoff C. et al., 2000). Oltre che la quantità, anche la qualità ovarica è associata alla fertilità: la perdita della qualità dell'ovocita è associata alla non disgiunzione meiotica che determina aneuploidia. Questo sembra correlato ai cambiamenti della cellula granulosa dovuti all'età (Broekman F.J. et al., 2009).
4. Anovulazione iperprolattinematica: l'OMS riconosce la prolattinemia come una delle principali cause di infertilità, infatti valori compresi fra 20 e 50 ng/ml causano insufficiente rilascio di progesterone accorciando la fase luteale, valori compresi fra tra 50 e 100 ng/ml causano amenorrea o oligomenorrea a causa di un feedback anomalo sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio e valori oltre 100ng/ml sono associati a ipogonadismo e amenorrea conclamati e più comunemente ad adenomi ipofisari (Seppälä et al., 1976). Nonostante ciò, recentemente la Società Americana di Medicina della Riproduzione (ASRM) ha pubblicato delle linee guida secondo cui il check-up iniziale non deve includere il dosaggio della

prolattina (Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.*, 2019).

Nel 40-50% dei casi, le donne con endometriosi sperimenteranno infertilità. L'endometriosi è la presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina e colpisce il 10-15% delle donne in età riproduttiva (Olive D.L. et al., 2001). È classificata in quattro stadi e, secondo la Società Americana di Medicina Riproduttiva, il meccanismo fisiopatologico attraverso cui causa infertilità cambia a seconda dello stadio. Per gli stadi I e II si ritiene che l'infertilità sia associata all'infiammazione con maggiore produzione di prostaglandine, citochine, macrofagi e cellule natural killer (Bulun S.E., 2009) alterando la funzione ovarica e tubarica con conseguente difetto di formazione follicolare, fecondazione e impianto (Gupta et al., 2008). Gli stadi III e IV sono associati ad aderenze pelviche e/o masse che alterano l'anatomia pelvica compromettendo intrinsecamente la motilità tubarica, il rilascio di ovociti e la motilità degli spermatozoi (Holoch et al., 2010).

Le aderenze pelviche e tubariche, insieme alle anomalie uterine e tubariche, sono in gran parte responsabili dell'infertilità femminile. Queste sono causate principalmente dai processi infettivi all'interno dell'addome; il processo infettivo più comune che colpisce l'infertilità è la malattia infiammatoria pelvica (PID) che ha come microrganismo responsabile *Chlamydia trachomatis*. Una donna su quattro con infertilità da fattore tubarico ha anticorpi positivi contro la *Chlamydia* che sono inversamente proporzionali ai tassi di gravidanza (Weström L. et al., 1992).

Altre anomalie delle tube di Falloppio sono rappresentate dalle idrosalpingi, disturbo del sistema riproduttivo femminile caratterizzato dall'ostruzione e dall'accumulo di liquido nelle tube di Falloppio, che provoca la dilatazione e la distensione delle stesse. La

conseguenza di questa patologia tubarica è un malfunzionamento delle tube, che provoca l'infertilità impedendo agli spermatozoi di incontrare l'ovulo per la fecondazione. Ciò che si ritiene è che le idrosalpingi compromettano la fertilità attraverso il flusso retrogrado di tossine e prostaglandine nell'endometrio, creando un ambiente ostile per l'impianto compromettendo la ricettività endometriale (Meyer W.R. et al., 1997).

Le cause uterine di infertilità sono rappresentate da lesioni che riducono la ricettività endometriale. Una meta-analisi ha dimostrato che tra i leiomiomi uterini solo i fibromi sottomucosi o intracavitari hanno alterato i tassi di impianto e gravidanza (Pritts E.A., 2001). Raramente, nello specifico nell'8% dei casi, si riscontrano anomalie congenite uterine mentre più frequentemente è associato ad aborti spontanei l'utero setto (Grimbizis G.F. et al., 2001).



## Capitolo 2

### Infertilità: fattori di rischio e gestione

#### 2.1 Fattori di rischio modificabili e non modificabili

La maggior parte dei fattori di cui ampiamente discusso nel capitolo precedente, come l'età e le cause genetiche, sono tutti fattori non modificabili che hanno un impatto sulla fertilità non indifferente tanto da poterne essere la causa. Tuttavia, sono associati alla difficoltà di concepimento diversi fattori di rischio, inerenti lo stile di vita, che sono fattori modificabili.

In diversi studi scientifici, è stata sottolineata l'importanza eziologica dei fattori ambientali. Ubiquitari nell'ambiente sono gli interferenti endocrini, sostanze di origine naturale o antropogenica, che possono alterare il sistema endocrino mimando l'azione degli ormoni o interagendo con i loro recettori inducendo, in questo modo, nell'organismo reazioni non attivate dagli ormoni la cui azione è stata mimata.

Negli ultimi decenni, si è investigato sulla compromissione della funzionalità riproduttiva di uomo e donna causata dall'esposizione degli interferenti endocrini. Si è osservato, infatti, che gli interferenti endocrini esercitano tossicità riproduttiva negli uomini causando alterazioni morfologiche, strutturali e molecolari degli organi dell'apparato genitale (Meeker J.D. 2010). Nello specifico, la maggior parte degli studi ha fatto osservare: alterazione della produzione e della qualità dello sperma, presenza di danni strutturali sulla vascolarizzazione del testicolo e sulla barriera emato-testicolare e effetti citotossici sulle cellule del Sertoli e di Leydig (Henriques et al., 2019). Esempi di queste sostanze sono la diossina, il bisfenolo A, il triclosan, gli erbicidi e i pesticidi e, sebbene in alcuni Paesi occidentali il loro utilizzo sia stato vietato, ci sono casi in cui

l'esposizione umana ad essi è inevitabile come nei casi di esposizione professionale, di contaminazione dell'acqua o della catena alimentare o per inalazione di polvere domestica (Frye C. et al., 2012). Studi su ratti, hanno dimostrato che il triclosan ha la tendenza a bioaccumularsi nell'epididimo e che il bisfenolo A (BPA) ha effetti sia estrogenici che antiandrogeni oltre che effetti negativi sulla qualità del liquido seminale (Rodprasert W. et al., 2021). Nell'uomo, invece, sono necessari ulteriori indagini per valutare il ruolo di un'esposizione costante agli interferenti endocrini sull'apparato riproduttivo maschile e femminile in quanto, alcuni hanno avuto risultati incoerenti con gli studi citati precedentemente probabilmente a causa delle popolazioni di studio di piccole dimensioni e della mancanza di controllo su potenziali variabili confondenti.

Un altro fattore sul quale non ci sono effetti chiari sulla fertilità è l'assunzione della caffeina. Tra i giovani in età riproduttiva vi è un consumo crescente di bevande energetiche, ricche di caffeina. Molte coppie che tentano una gravidanza consumano caffeina giornalmente, ma il ruolo che gioca sulla fertilità non è ancora noto. In uno studio prospettico di 104 donne che tentavano il concepimento, è stato osservato che l'assunzione della caffeina era associata ad una riduzione della fertilità. I risultati hanno mostrato per le donne che assumevano meno di una tazza di caffè al giorno una probabilità doppia di rimanere incinta rispetto alle donne con un'assunzione giornaliera maggiore (Wilcox A. et al., 1988).

In un altro studio multicentrico europeo, in cui sono state reclutate 3187 donne, con età compresa fra 25-44 anni, si è visto che un consumo di caffeina maggiore di 500 mg/die, corrispondente a più di cinque tazze di caffè al giorno, è associato ad un rischio maggiore di subfertilità (definito come periodo maggiore di 9.5 mesi per intraprendere la prima gravidanza) ed è stato registrato un valore di odds ratio (OR) pari a 1.45 (in un

intervallo di confidenza del 95% compreso fra 1.03-2.04). Questo effetto era intensificato nelle donne fumatrici (OR = 1.56, 95% CI 0.92-2.63) rispetto alle donne non fumatrici (OR = 1.38, 95% CI 0.85-2.23) e si è osservato in tutti e cinque i Paesi (Danimarca, Germania, Italia, Polonia e Spagna) da cui provenivano le donne reclutate (Bolúmar F. et al., 1997). Al contrario, uno studio danese su 3628 donne ha valutato il rapporto fra il consumo di bevande gassate e con caffeina e il tempo di intraprendere una prima gravidanza. Non si è osservata alcuna associazione fra il consumo di caffeina e la fertilità; si è registrato un tasso di fecondabilità (tasso di concepimento delle donne esposte rispetto a quelle non esposte) da 0.98 a 1.07 per le consumatrici di una quantità superiore a 100mg/die di caffeina rispetto alle donne con un'assunzione giornaliera di 100 mg (Hatch et al., 2012). L'eziologia di un possibile effetto della caffeina non è nota; i marcatori della funzionalità ovarica non sono influenzati dalla caffeina così come è dimostrato dalla mancanza di associazione fra l'utilizzo della caffeina e i valori ematici dei linfociti B, dell'estradiolo e dei livelli di follicolo stimolante (FSH) (Kinney A. et al., 2007). Si pensa piuttosto che la caffeina possa influenzare il metabolismo del glucosio e dei livelli di insulina correggendo l'impatto dell'insulino-resistenza sull'anovulazione (Salazar-Martinez et al., 2004; Agardh E.E. et al., 2004). Date le prove disponibili, la Società Americana per la riproduzione ha affermato che il consumo moderato di caffeina (1-2 tazzine al giorno di caffè) prima o durante la gravidanza non ha effetti sulla fertilità o sull'esito della gravidanza.

Altro fattore modificabile indagato in diversi studi per gli effetti sulla fertilità è il consumo di alcol, ma la sua associazione con l'infertilità deve essere ancora ben definita. E' noto che l'alcol sia un agente teratogeno e deve essere evitato durante tutto il periodo di gestazione, mentre i rischi sul concepimento sono inferiori. Il consumo

acuto di alcol è associato ad un incremento notevole di estrogeni (Mendelson J.H. et al., 1988; Ginsburg E.S. et al., 1996) e il potenziale meccanismo attraverso cui l'alcol potrebbe peggiorare la fertilità è la riduzione dell'ormone FSH, conseguente all'aumento dei livelli di estrogeni, con un peggioramento del processo ovulatorio. In uno studio che ha reclutato 430 coppie danesi alla ricerca della prima gravidanza, si è osservato che le probabilità di concepimento riducono con l'aumento del consumo dell'alcol in maniera dose-dipendente (Jensen T.K. et al., 1998). Infatti, paragonando donne non consumatrici di alcol a donne consumatrici, le donne che assumevano da 1 a 5 drink settimanali hanno mostrato un odds ratio (OR) pari a 0.61 (IC 95% = 0,04-0,93) mentre le donne con un consumo maggiore di 10 drinks settimanali hanno mostrato un odds ratio pari a 0.34 (95% CI = 0.22-0.52). Similmente, i risultati di un altro studio di coorte su 7393 donne svedesi, seguite per diciotto anni, hanno evidenziato un rischio di infertilità significativamente aumentato in donne con un'assunzione maggiore di 140g di alcol (corrispondenti a 10 drink settimanali, RR = 1.59; 95% CI = 1.09-2.31) rispetto alle donne che avevano un consumo inferiore a 50g di alcol a settimana (corrispondenti a 4 drink settimanali, RR = 0.64; 95% CI = 0.46-0.90) e rispetto alle donne con un consumo moderato di alcol, compreso fra 50g e 140g a settimana (Eggert J. et al., 2004). Al contrario, analizzando l'impatto dell'assunzione di alcol sul tempo di concepimento, uno studio danese su 29844 donne gestanti ha reso evidente come le donne consumatrici regolari di vino abbiano avuto un tempo di concepimento minore rispetto alle donne non consumatrici di vino (Tolstrup J.S. et al., 2003). L'associazione dell'assunzione di alcol con la riduzione della fertilità necessita ancora di ulteriori conferme, ma viste le connessioni finora trovate e la terogenicità ben nota dell'alcol, è ragionevole incoraggiare le donne a ridurre l'assunzione di bevande alcoliche.

Diversi studi sono stati condotti al fine di valutare anche l'impatto dell'alcol sulla fertilità maschile, in particolare sulla spermatogenesi. Questi non hanno mostrato risultati significativi almeno in relazione ai soggetti con un consumo moderato di alcol (Marinelli D. et al., 2004; Martini A.C. et al., 2004). Infatti, analizzando i parametri del liquido seminale, il consumo di alcol non è stato associato ad un cambiamento della qualità spermatica. Al contrario, per gli alcolisti cronici si è osservata una riduzione importante sulla qualità del liquido seminale e sui livelli di testosterone. In particolare, uno studio indiano (Muthusami K.R. e Chinnaswamy P., 2005) ha confrontato 66 soggetti non fumatori e non consumatori di droghe che avessero consumato per almeno un anno 180ml di alcol/die per 5 giorni a settimana (nello specifico brandy e whisky con almeno 40% di contenuto alcolico) con un gruppo di soggetti di controllo con le stesse caratteristiche, ma non consumatori di alcol. Nei primi, è stato osservato un aumento dei livelli di FSH, LH ed estrogeni e una riduzione di testosterone e i risultati dell'analisi del liquido seminale hanno mostrato una diminuzione dell'eiaculato, della conta spermatica e del numero di spermatozoi morfologicamente normali. La correlazione tra consumo di alcol e cambiamenti plasmatici di testosterone è stata osservata anche in uno studio condotto da Frias et al. nel 2000. Nel lavoro sono stati studiati gli effetti dell'intossicazione acuta di alcol (AAI) sugli ormoni dell'asse ipofisi-gonadi. Prelevando campioni di sangue da adolescenti giunti al pronto soccorso con evidenti sintomi comportamentali di ebbrezza e con consumo di alcol nullo (gruppo controllo), si è visto che nei primi l'alcol aveva prodotto alterazioni ormonali importanti come l'aumento di prolattina e di cortisolo e valori contraddittori di testosterone a seconda del sesso. In particolare, i valori plasmatici di testosterone risultavano aumentati nelle

femmine e ridotti nei maschi (Frias et al., 2000) confermando, dunque, i disequilibri ormonali che può provocare l'assunzione di bevande alcoliche.

Sono noti ormai da anni gli effetti dannosi del fumo di sigaretta sulla funzionalità cardiaca, vascolare e polmonare. A questi è necessario aggiungere anche altri effetti negativi del fumo, poco conosciuti, ma ugualmente in grado di compromettere lo stato di salute dell'individuo e precisamente quello riproduttivo. La combustione del tabacco di sigaretta produce circa 4000 sostanze, molte delle quali nocive alle cellule riproduttive maschili e femminili. I principali agenti chimici coinvolti nel danno alla fertilità umana sono: il monossido di carbonio, il benzopirene, il cadmio e la nicotina.

Si è osservato che tali sostanze chimiche danneggiano la fertilità maschile già nella fase di produzione degli spermatozoi, essendo in grado di interferire con i processi della loro duplicazione cellulare (meiosi). Anche lo spermatozoo maturo è oggetto di azioni lesive da parte degli agenti chimici, infatti, in letteratura si sono evidenziate rilevanti riduzioni della motilità degli spermatozoi, alterazioni della morfologia per danneggiamento delle membrane di rivestimento delle cellule spermatiche e danni al loro materiale genetico (Ranganathan P. et al., 2019). Questi effetti sono mediati dall'aumento dei radicali liberi nel liquido seminale. Gli spermatozoi alterati nella struttura e/o nella loro funzione compromettono i processi di fecondazione.

Le sostanze tossiche contenute nel fumo di sigaretta sembrano interferire anche con la fertilità femminile, alterando i processi fisiologici della maturazione ovocitaria. La nicotina, il suo metabolita più attivo, la cotinina, e il benzopirene, riescono ad arrivare per via ematica all'interno del follicolo ovarico, concentrandosi nel fluido follicolare e distribuendosi perfino nelle cellule della granulosa. Considerato che queste ultime contribuiscono alla maturazione dell'ovocita, una loro alterazione crea alterazioni

ormonali capaci di intaccare il corretto programma di sviluppo ovocitario (Mai Z. et al, 2014) tanto che si è osservato che confrontando le donne fumatrici e non, le prime hanno un anticipo della menopausa da 1 a 4 anni (Adena M.A., Gallagher H.G., 1982). Inoltre, le cellule della granulosa producono delle molecole glicoproteiche che, riversate all'esterno, formano tra esse e la membrana plasmatica dell'ovocita un'ulteriore membrana di rivestimento, nota come la zona pellucida. Questa è costituita da molecole glicoproteiche che svolgono un ruolo fondamentale nel riconoscimento dello spermatozoo e nella sua penetrazione all'interno dell'uovo. Lo spessore della zona pellucida è influenzato dal fumo di sigaretta perché ne provoca un ispessimento che può ostacolare il processo di fecondazione (Shiloh H. et al., 2004). Le concentrazioni intrafollicolari a cui arrivano le sostanze tossiche sono variabili e dipendono dal numero di sigarette consumate giornalmente e dal tempo di esposizione al fumo.

Una metanalisi di 12 studi in cui sono state reclutate 10928 donne esposte al fumo e 19179 donne non esposte al fumo, ha mostrato come le fumatrici avessero più probabilità del rischio di infertilità rispetto alle donne non fumatrici (Augood C. et al, 1998). Inoltre, in uno studio su 15000 donne gestanti, le indagini sul tempo di concepimento hanno mostrato che il concepimento è stato ritardato di dodici mesi nelle fumatrici rispetto alle donne non fumatrici (Hull M.G. et al., 2004). Lo studio, inoltre, mostra un'altra evidenza riguardante il fumo passivo: nello specifico le donne esposte al fumo passivo a casa o a lavoro mostravano un ritardato concepimento mentre l'entità della riduzione della fertilità era leggermente inferiore rispetto alle donne fumatrici. Al contrario, donne esposte sia al fumo attivo che passivo hanno mostrato una più intensa riduzione della fertilità (Hull M.G. et al., 2000).

Tra i fattori modificabili, il fumo di sigaretta risulta uno dei fattori cardine nella comparsa dello stress ossidativo e del danno cellulare. Appare evidente come la cessazione del fumo debba rappresentare un passo preliminare per migliorare lo stile di vita e una condotta indispensabile nel percorso di ricerca di gravidanza per la coppia infertile.

Nonostante si conoscano i potenziali effetti negativi sulla fertilità e sulla gravidanza, oltre il fumo di sigaretta, nella popolazione è sempre più in aumento l'utilizzo della cannabis soprattutto nei Paesi in cui l'utilizzo è legale (Jordan T., et al 2020). Gli effetti fisiopatologici della marijuana e dei suoi metaboliti bioattivi, tra i quali il principale è il tetraidrocannabinolo (THC), sono stati studiati in vitro e in vivo. La cannabis, al consumo, rilascia composti cannabinoidi che legano i recettori CB1 e CB2 del sistema endocannabinoide (ECS). Il recettore CB1 nel sistema riproduttivo maschile è presente in: testicoli, prostata, vasi deferenti e nella membrana plasmatica della regione acrosomiale. Il recettore CB2 è presente negli spermatozoi e nelle cellule del Sertoli. I recettori CB1 e CB2 sono stati localizzati anche in aree dell'ipotalamo responsabili della produzione di GnRH quindi possono esercitare un ruolo sull'asse HPG. Il GnRH stimola il rilascio di FSH, che agisce sulle cellule del Sertoli per lo sviluppo degli spermatozoi, e di LH che porta il rilascio di testosterone da parte delle cellule di Leydig. Dunque, è chiaro che l'ECS è coinvolto nel controllo del sistema riproduttivo maschile e nella funzione degli spermatozoi. Numerosi studi hanno attribuito all'uso di marijuana la disregolazione dell'asse HPG e la riduzione dell'LH che influenza il testosterone e la spermatogenesi (Du Plessis et al., 2015). Inoltre, è stato valutato l'effetto del THC sul liquido seminale, osservando un effetto dannoso dose-dipendente sulla percentuale di motilità progressiva degli spermatozoi. Nello specifico, uno studio del 2014 ha mostrato



come l'utilizzo di cannabis per tre mesi antecedenti l'analisi del liquido seminale abbia raddoppiato il rischio di avere una bassa morfologia degli spermatozoi (Pacey A.A. et al., 2014). Un altro studio del 2015, condotto su 1200 uomini danesi di età tra i 18-28 anni, ha scoperto che l'uso della cannabis più di una volta a settimana era associato a una diminuzione del 30% della concentrazione mediana di spermatozoi e della conta totale (Gundersen T.D. et al., 2015).

Nonostante gli studi sull'uomo siano ancora limitati e di natura osservazionale, si conferma che l'uso della marijuana ha un effetto dannoso sul potenziale riproduttivo maschile (Du Plessis S.S. et al., 2015). Ricerche future dovrebbero concentrarsi sugli effetti della cannabis sull'infertilità e su come la riduzione del consumo potrebbe migliorare i tassi di concepimento. Inoltre, bisognerebbe considerare maggiormente l'effetto benefico di un'approfondita consulenza medica circa la cessazione all'utilizzo di cannabis per coppie che cercano una gravidanza (Jordan T. et al., 2020).

L'obesità è considerata un noto fattore di rischio per l'infertilità nelle donne, che può influenzare sia la salute della prole che la salute materna (Jungheim E.S. et al., 2013). Ramlau-Hansen C.H. et al., hanno dimostrato che rispettivamente per le donne obese e in sovrappeso il tasso di infertilità è del 78% e del 27% rispetto alle donne con un indice di massa corporea (IMC) compreso fra 18,5 e 25, indicante una situazione di normopeso (Ramlau-Hansen C.H. et al., 2007). Inoltre, si è osservato per ogni unità ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) del valore di IMC che incrementa, le probabilità di intraprendere una gravidanza spontanea riducono del 10% (Van der Steeg J.W. et al., 2008).

L'associazione fra l'obesità e i ridotti tassi di gravidanza, inducono a pensare che il calo ponderale in queste donne possa essere considerata una strategia appropriata prima del trattamento dell'infertilità.

Allo stesso modo, diverse indagini condotte su popolazioni maschili suggeriscono che anche l'obesità nell'uomo può essere associata a tassi di fertilità ridotti (Sundaram R. et al., 2017; Agarwal A. et al., 2015), ma nonostante l'elevata incidenza di questo rapporto, l'impatto dell'obesità sulla capacità riproduttiva dell'uomo è ancora molto spesso trascurato.

Considerato che ci sono numerose cause alla base dell'infertilità che non sono sotto il controllo dei pazienti, è necessario trovare delle strategie al fine di migliorare lo stile di vita della popolazione e agire sui fattori di rischio modificabili per fronteggiare i problemi di infertilità.

## **2.2 Connessione fisiopatologica tra obesità e infertilità**

L'obesità è definita dall'OMS come l'accumulo anomalo o eccessivo di grasso corporeo (Jayawardena R. et al., 2020). Secondo le attuali linee guida dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) e l'OMS, un IMC maggiore o uguale a 25 kg/m<sup>2</sup> indica una condizione di sovrappeso, un IMC maggiore o uguale a 30 kg/m<sup>2</sup> indica obesità e un IMC maggiore o uguale a 40 kg/m<sup>2</sup> è indice di una grave obesità (Chooi Y.C. et al., 2019). Questa condizione metabolica è una minaccia in rapida crescita per la salute delle popolazioni in tutto il mondo e gioca un ruolo importante nella fisiopatologia di varie malattie come quelle cardiovascolari (Best D. et al., 2017). In aggiunta alle patologie dell'apparato cardiovascolare, numerose evidenze scientifiche mostrano come l'obesità sia collegata a più alte percentuali di infertilità (Best D. et al., 2017; Broughton D.E. e Moley K.H, 2017). Un' ingente quantità di studi aveva già dimostrato che il 40% delle donne con disturbi mestruali, aborti ricorrenti, disfunzioni sessuali e irsutismo fossero in sovrappeso o obese (Hartz A.J. et al., 1979; Slopian R. et

al., 2019) e manifestassero disturbi ovulatori e patologia endometriale (Silvestris E. et al., 2018).

I meccanismi coinvolti nella relazione tra grasso corporeo e infertilità sono complessi, multifattoriali e ben documentati. L'obesità, molto frequente nelle donne in età fertile, può alterare i processi riproduttivi attraverso una compromissione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) e dell'ambiente follicolare (Pantasri T. et al, 2014; Craig J.R. et al., 2017), influenzando, dunque, le funzioni neuroendocrine e ovariche e determinando cicli ovulatori e tassi di fertilità ridotti (Pasquali R. et al., 2003).

Alla base della relazione fra obesità e infertilità ci sono alterazioni ormonali, infatti, le donne obese rispetto alle donne normopeso hanno alterati livelli di steroidi sessuali, bassi livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e elevati livelli di androgeni, estrogeni e insulina (Slopien R. et al., 2019; Gaskins A.J. 2018). Si è osservato che in una condizione come la sindrome dell'ovaio policistico, caratterizzata da insulino-resistenza, i livelli elevati di insulina possono determinare iperandrogenismo. In aggiunta, la produzione di androgeni è anche stimolata dagli alti livelli di trigliceridi e acidi grassi liberi dovuti alla condizione di obesità (Belan M. et al., 2018). Gli androgeni sono convertiti dall'enzima aromatasi, ormone del tessuto adiposo, in estrogeni e questi, in quantità elevata, determinano un feedback negativo sull'asse HPG determinando compromissione dei livelli di gonadotropine, disfunzione ovulatoria e disturbi mestruali (Kasum et al., 2018).

L'obesità è associata all'infertilità anche perché la prima determina alterazioni della leptina, del fattore di crescita, della proteina legante il fattore insulino-simile e delle adipochine innescando un peggioramento delle capacità riproduttive della donna. Si è osservato, infatti, che la fisiologica regolazione del tessuto adiposo e dei suoi ormoni, le

adipochine, è fondamentale per mantenere l'integrità dell'asse HPG e che una sua alterazione sarebbe collegata all'iperinsulinemia connessa, a sua volta, all'iperandrogenismo (Silvestris E. et al., 2018). Un'altra conseguenza dell'eccesso di acidi grassi liberi e di adiposità è l'effetto tossico sui tessuti riproduttivi dovuto a processi infiammatori cellulari e cronici, coagulazione e fibrinolisi con conseguenti danni sulla fertilità (Talmor et al., 2015).

La relazione fra eccesso di peso e disturbi mestruali è stata discussa in numerosi studi. I dati mostrano l'esordio precoce del menarca, dell'insufficienza ovarica e della menopausa nelle donne obese rispetto alle donne normopeso (Pasquali R. et al., 2003; Bray G.A., 1997). Inoltre, i tassi di oligo-anovulazione sono tre volte più alti nelle donne obese rispetto alle donne con un IMC inferiore a  $25\text{Kg/m}^2$ . A giocare un ruolo fondamentale nella connessione fra obesità e disturbi mestruali sono i disordini endocrini e la conversione periferica degli androgeni in estrogeni. Inoltre, l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza nelle donne obese intensificano l'attività dell'ormone luteinizzante (LH) nelle cellule della granulosa portando a luteinizzazione prematura e, conseguentemente, arresto follicolare con peggioramento dell'endometrio e comparsa dei disturbi mestruali (Silvestris E. et al., 2018; Talmor A. e Dunphy B., 2015).

La letteratura disponibile supporta l'impatto che l'obesità ha sulla qualità degli ovociti; l'obesità indotta dalla dieta sui murini ha provocato apoptosi dei follicoli e formazione di ovociti di piccole dimensioni e non maturi (Jungheim E.S. et al., 2010) con aneuploidia meiotica, fusi meiotici disorganizzati e allineati in modo improprio durante la metafase (Luzzo K.M. et al., 2012). Analogamente, studi condotti su coppie sterili in cui la donna presentava un IMC maggiore di  $25\text{Kg/m}^2$  hanno evidenziato pochi ovociti

in metafase (Witteimer C. et al., 2000). Robker et al., hanno dimostrato che il mancato sviluppo degli ovociti può determinare un impianto alterato e compromissione dello sviluppo embrionale (Robker R.L., 2008).

L'endometrio può essere un altro potenziale bersaglio degli squilibri creati dalla condizione di obesità (Jungheim E.S. et al., 2013) perché numerosi studi, che indagano sull'impatto dell'obesità sullo sviluppo endometriale e sulla ricettività uterina, hanno mostrato risultati incoerenti in quanto alcuni hanno mostrato una riduzione delle percentuali di impianto (Bellver J. et al., 2010; Nichols J.E. et al., 2003; Wattanakumtornkul S. et al., 2003) nelle donne obese, mentre altri studi non hanno dato effetti simili (Dokras A. et al. 2006; Dechaud H. et al., 2006). Da un confronto fra donne normopeso e donne obese, queste ultime, pur ricevendo ovociti da donatori normopeso avevano meno possibilità di concepire. Da ciò si evince che l'endometrio delle donne obese mostra un'importante disregolazione delle sue funzioni molecolari e biologiche che sarà alla base di numerose problematiche (Best D. e Bhattacharya S., 2015).

Inoltre, è stato ben osservato che nelle donne obese il tempo impiegato per concepire è più lungo rispetto al tempo impiegato dalle donne normopeso (Silvestris E. et al., 2018; Wise L.A. et al., 2010).

Così come nelle donne anche l'obesità maschile ha effetti multifattoriali sulle funzioni riproduttive. Studi basati sulla popolazione hanno riportato un incremento dei tassi di infertilità tra gli uomini obesi e in sovrappeso e anomalie dei parametri spermatici (Le W. et al., 2016). Nello specifico, si è osservato che tra gli uomini con un alto IMC e un aumento della circonferenza vita c'è una maggiore prevalenza di basso volume dell'eiaculato e oligozoospermia. Negli uomini normopeso, l'ormone rilasciante la gonadotropina (GnRH) è prodotta e rilasciata dall'ipotalamo, portando al rilascio da

parte dell'ipofisi anteriore al rilascio di FSH e LH. Questi agendo sul testicolo, stimolano rispettivamente la produzione di spermatogenesi e steroidogenesi. Negli uomini obesi l'asse HPG è alterato dunque essi presentano normali o ridotti livelli di LH, ridotti livelli di testosterone e ridotta produzione di SHBG (Liu Y. e Ding Z., 2017).

I meccanismi responsabili della connessione fra obesità maschile e infertilità sono ancora ambigui e per comprenderli sono necessari ulteriori indagini, ma le evidenze finora ottenute suggeriscono che negli uomini obesi i bassi livelli di testosterone, gli alti livelli di estradiolo, la disfunzione erettile, la compromessa spermatogenesi e la produzione elevata di mediatori infiammatori possono determinare problemi di infertilità (Katib A. et al., 2015; Liu Y. E Ding Z., 2017). Inoltre, l'obesità determina, a causa del peggioramento della funzionalità vascolare periferica, l'incremento della temperatura testicolare, la compromissione strutturale e funzionale dello spermatozoo, sia nella spermatogenesi che durante la maturazione dello sperma nell'epididimo, e ridotta qualità spermatica. I tessuti testicolari e dell'epididimo sono danneggiati a causa dell'elevato tasso di infiammazione e di stress ossidativo dovuti all'eccessiva produzione di adipochine da parte del tessuto adiposo. Precedenti studi avevano già dimostrato che la leptina ha un effetto diretto sulla produzione di testosterone da parte del testicolo dimostrando una relazione fra gli elevati livelli di leptina e l'ipogonadismo (Liu Y. e Ding Z., 2017).

Alla base di quanto riportato dalla letteratura, si evince che interventi sullo stile di vita come la perdita di peso possono migliorare la fertilità di donne e uomini obesi, aumentando principalmente la possibilità di una gravidanza spontanea (Belan M. et al., 2018). Così come la malnutrizione per eccesso è connessa con problemi dell'apparato

riproduttivo, allo stesso la malnutrizione per difetto può avere impatto negativo, infatti, si osservato che diete ipocaloriche aggressive o tecniche chirurgiche attuate al fine di perdere peso, possono comunque avere effetti sfavorevoli sulla fertilità (Haiden R.P. et al., 2018).

## **2.3 Gestione dell'infertilità**

I progressi nella comprensione delle cause dell'infertilità hanno portato allo sviluppo di strumenti diagnostici complessi, modelli prognostici e opzioni di trattamento. L'iter diagnostico nella sterilità di coppia si avvale di una parte generale, comprendente un'accurata anamnesi e un esame clinico generale, e di una parte specifica, visita ginecologica ed esami diagnostici.

I dati anamnestici della coppia, più importanti per il ginecologo, sono: condizioni di salute generali, eventuali precedenti gravidanze e/o aborti, metodi contraccettivi utilizzati, abitudini sessuali, età del menarca, caratteristiche del flusso mestruale, dolori pelvici o addominali, malattie sistemiche come endocrinopatie, diabete mellito o patologie autoimmuni, segni di malnutrizione.

L'esame cardine della valutazione diagnostica primaria è l'ecografia pelvica, indagine strumentale indispensabile nella valutazione della fertilità della donna in quanto permette di verificare la conta dei follicoli ovarici, l'andamento dell'ovulazione e la presenza di eventuali lesioni dell'utero e degli annessi.

Il sinergismo tra anamnesi, esame obiettivo ed ecografia pelvica è quindi essenziale per individuare quelle donne con possibili fattori di rischio per l'infertilità, che necessitano di percorsi diagnostico-terapeutici specifici. Oltre l'ecografia pelvica, fanno parte della diagnostica strumentale:

- isterosalpingografia, esame radiologico scarsamente invasivo che permette una buona valutazione della morfologia e delle eventuali patologie uterine e della pervietà tubarica attraverso l'infusione di mezzo di contrasto o soluzione salina sterile mista ad aria e successiva valutazione delle scansioni radiologiche ottenute. Le informazioni sulla morfologia dell'apparato genitale femminile, ottenute mediante isterosalpingografia, permettono di tracciare una diagnosi differenziale delle possibili cause d'infertilità femminile;
- isterosono/salpingografia: ecografia transvaginale con introduzione, attraverso un sottile catetere, di soluzione fisiologica sterile alternata ad aria in cavità uterina per visualizzarne il passaggio attraverso le salpingi valutandone così la pervietà. La dilatazione della cavità uterina consente anche una migliore definizione dei margini endometriali e delle caratteristiche della cavità stessa;
- isteroscopia: tecnica endoscopica minimamente invasiva che permette di valutare la cavità uterina, la presenza di patologie endocavitare e l'endometrio.
- Post-coital test: rende possibile la valutazione dell'interazione seme-muco cervicale "in vivo" e permette la valutazione di tutti i parametri chimico-fisici del muco cervicale.

Anche nel partner maschile un corretto orientamento diagnostico prevede un'accurata anamnesi e un esame obiettivo. Successivamente, l'esecuzione di accertamenti strumentali e di laboratorio può aiutare a formulare la diagnosi di eventuali patologie che interferiscono con la potenzialità fecondante. L'indagine diagnostica dovrà orientarsi sulla ricerca di eventuali patologie familiari di tipo genetico, metabolico o endocrino, su abitudini di vita (fumo, alcolici, droghe, attività sportive), sul tipo di attività lavorativa (contatti con sostanze tossiche o radioattive), sull'uso di farmaci, sulle



caratteristiche genitali alla nascita e nei primi anni di vita, sullo sviluppo puberale, sull'attività sessuale e su eventuali patologie pregresse dell'apparato genitale (flogosi, traumi, algie).

L'esame obiettivo andrologico approfondirà le caratteristiche strutturali e morfologiche di pene, testicoli, epididimi, deferenti, strutture funicolari, prostata e vescicole seminali. La parte laboratoristica va distinta in uno studio endocrinologico e in uno studio seminologico. Lo studio endocrinologico si basa sul dosaggio degli ormoni ipofisari e testicolari, mentre lo studio seminologico rappresenta il punto di partenza e l'analisi guida per l'impostazione di tutte le successive analisi di secondo livello. Nello specifico, lo spermogramma è l'esame del liquido seminale, che definisce le caratteristiche quantitative e qualitative degli spermatozoi e la potenzialità fecondante dell'uomo. Il risultato va comunque interpretato alla luce del quadro clinico dell'individuo e della coppia, considerando possibili fattori influenti quali febbre, esposizione a fonti di calore, stress ossidativo, uso di farmaci e malattie. Inoltre, è fondamentale l'ecocolordoppler scrotale o testicolare, esame non invasivo, che permette di valutare in maniera completa tutte le caratteristiche dei testicoli, di riconoscere patologie responsabili dell'infertilità e di individuare patologie interferenti con la salute generale del paziente, come lesioni testicolari sospette e non palpabili. Permette, inoltre, di valutare l'eventuale presenza di varicocele, un'altra causa frequente di infertilità.

Altri test in grado di indagare circa la fertilità maschile sono:

- Mar Test è un esame opzionale, la cui esecuzione è consigliata solitamente in assenza di altre cause spiegabili d'infertilità per valutare la presenza di anticorpi adesi agli spermatozoi in quanto l'eventuale creazione del legame anticorpo-

spermatozoo induce un effetto immobilizzante, promuovendo la comparsa di agglutinazioni.

- Il test della Frammentazione del DNA che consente di indagare la presenza di alterazioni dell' integrità del DNA spermatico.

Numerose sono gli esami per la diagnostica strumentale come indagini termografiche, flussimetriche, ultrasonografiche, biottiche, radiografiche ed angiografiche. Per completezza diagnostica ed, in particolare, per valutare l'effetto di eventuali patologie sulla capacità fecondante del seme, esistono indagini di terzo livello che sono rappresentate dallo studio della biochimica dello spermatozoo, dai test di valutazione della funzione nemaspermica e dagli studi della cinetica nemaspermica.

Quando la diagnosi di infertilità è confermata il trattamento della coppia infertile deve basarsi su tre principali opzioni:

1. Trattamento medico
2. Trattamento chirurgico
3. Accesso alle tecniche di fecondazione assistita (ART).

Esistono due tipi di trattamento dell'infertilità maschile:

1. trattamento eziologico: si attua quando si individua la causa del problema e quindi è possibile un trattamento mirato. Ad esempio, nel caso di azoospermia ostruttiva il trattamento può essere rappresentato dalla disostruzione delle vie seminali oppure, nel caso di varicocele, l'intervento di varicolectomia, quando indicato, assicura la rimozione di un fattore di rischio. Diversamente, si intraprende un trattamento ormonale con gonadotropine nel caso si riscontri ipogonadismo ipogonadotropo. In alternativa, si somministrano farmaci antiestrogenici come il clomifene o gli inibitori dell'aromatasi.

2. Trattamento empirico: si attua quando non è possibile attuare una diagnosi; questo ha lo scopo di migliorare la qualità e la quantità degli spermatozoi aumentando la probabilità di fecondazione e gravidanza. In questi casi è frequente l'uso di sostanze antiossidanti, vitamine e, in casi selezionati, anche di alcuni ormoni.

In diversi casi possono essere adottate alcune tecniche chirurgiche che consistono nel prelevare gli spermatozoi dai testicoli. Queste sono:

1. La TESE consiste in una biopsia del testicolo al fine di estrarre una minima quantità di polpa testicolare che viene inviata, in parte, al laboratorio per il recupero ed eventuale crioconservazione degli spermatozoi ed in parte viene sottoposta all'esame istologico.
2. La microTESE è l'estrazione di spermatozoi testicolari mediante l'ausilio di un microscopio operatore e permette di individuare zone "più promettenti" all'interno dei testicoli per recuperare gli spermatozoi, con risultati nettamente migliori in quanto risulta essere più conservativa, infatti, la rimozione di tessuto testicolare è molto minore e la vascolarizzazione del testicolo viene conservata.

Le terapie per l'infertilità femminile possono essere sia mediche che chirurgiche, in relazione alle cause di infertilità. Nei casi di anovulazione si può indurre l'ovulazione mediante la somministrazione di alcuni farmaci, come il clomifene citrato e le gonadotropine. L'induzione farmacologica dell'ovulazione deve associarsi a stretto monitoraggio ecografico della crescita follicolare fino all'ovulazione ed essere seguito da rapporti mirati o inseminazioni intrauterine. I rischi maggiori di questi trattamenti sono la sindrome da iperstimolazione ovarica e le gravidanze multiple.

Altri farmaci utilizzati sono l'ormone rilasciante le gonadotropine, la metformina indicata per le donne che soffrono della sindrome dell'ovaio policistico e gli agonisti della dopamina in grado di abbassare i livelli di prolattina e di ripristinare l'ovulazione.

Quando l'infertilità è da ricondursi a patologie uterine congenite, come malformazioni, setti uterini o cervicali, o acquisite, come miomi o polipi, queste devono essere trattate chirurgicamente per via laparoscopica.

Se l'infertilità permane anche dopo un percorso diagnostico e terapeutico esauriente, è possibile sottoporsi alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), comunemente detta "fecondazione artificiale". Questa è l'insieme delle tecniche utilizzate per aiutare il concepimento in tutte le coppie in cui il concepimento spontaneo è impossibile o estremamente remoto e nei casi in cui altri interventi farmacologici e/o chirurgici siano inadeguati.

La PMA si avvale di diversi tipi di tecniche che comportano la manipolazione di ovociti, spermatozoi o embrioni nell'ambito di un trattamento finalizzato a realizzare una gravidanza. Queste metodiche sono rappresentate da diverse opzioni terapeutiche suddivise in tecniche di I, II e III livello in base alla complessità e al grado di invasività tecnica che le caratterizza:

- metodiche di I livello sono semplici e poco invasive e caratterizzate dal fatto che la fecondazione si realizza all'interno dell'apparato genitale femminile. L'esempio è l'inseminazione artificiale.
- tecniche di II e III livello sono invece più complesse e invasive e prevedono che la fecondazione avvenga in vitro. Appartengono a questa categoria la fecondazione in vitro e trasferimento dell'embrione (FIVET), la microiniezione

intracitoplasmatica degli spermatozoi (ICSI), la crioconservazione degli ovociti (FER), il trasferimento intratubarico dei gameti (GIFT).

In conclusione, esistono varie strategie per indagare e migliorare la capacità riproduttiva della coppia che possono essere anche integrate per poter ottimizzare i risultati. Purtroppo nonostante i tassi di infertilità siano in costante aumento, una diagnosi tempestiva e la gestione dei problemi di fertilità all'interno delle strutture di assistenza primaria sono carenti. Identificare precocemente, anche con dei progetti di screening, le coppie che necessitano di cure per l'infertilità potrebbe determinare un anticipo delle indagini e dei trattamenti con l'obiettivo di ottimizzare gli esiti di fertilità e la qualità della vita dei pazienti.

## Capitolo 3

### Infertilità: prevenzione e stili di vita

#### 3.1 Scenari nutrizionali nella prevenzione dell'infertilità

Seguire una dieta sana ed equilibrata che determina uno stato nutrizionale e una composizione corporea adeguati è di primaria importanza per la salute fisica e psicologica. Ci sono numerosissime prove evidenti che una dieta sana sia alla base del benessere totale e del funzionamento ottimale dell'organismo umano. La letteratura sulla relazione tra dieta e fertilità umana si è notevolmente ampliata nell'ultimo decennio determinando l'identificazione di alcuni modelli chiari e suggerendo che la dieta prima del concepimento possa influenzare il benessere fetale (Moore e Davies, 2005) e che un'alimentazione squilibrata e diete non adeguate contribuiscono a interferire sulla sicurezza della riproduzione nelle donne e negli uomini. Il modo in cui i vari nutrienti influenzino la fertilità è un campo che va ancora molto esplorato, ma c'è una vasta letteratura che documenta come la fertilità sia condizionata dalla malnutrizione per difetto e per eccesso. Le modifiche di fattori di rischio connessi ad una cattiva alimentazione sono state proposte come prima linea di intervento per i pazienti alla ricerca di un tentativo per migliorare la fertilità. L'infertilità causata da carenze alimentari specifiche può trarre vantaggio da un'aggiunta diretta di componenti mancanti alla dieta. Tuttavia, nella maggior parte dei casi l'integrazione alimentare con l'obiettivo di aumentare la fertilità non ha prodotto risultati definitivi, ma sono necessari ulteriori studi che vadano a confermare il ruolo di alcuni supplementi.

Dalla valutazione di numerose pubblicazioni ed evidenze scientifiche, è stato possibile trarre delle conclusioni circa l'impatto che diversi approcci dietetici hanno sulla fertilità. Nello specifico, dall'analisi di oltre cento articoli inerenti studi condotti nel Nord America, in Asia e in Europa, è emerso che la dieta mediterranea e una dieta a basso contenuto di grassi e colesterolo sono state associate a migliori parametri della qualità spermatica. In particolare, in uno studio caso-controllo riguardante 225 uomini con bassa qualità dello sperma e oligospermia, l'aderenza alla dieta mediterranea, caratterizzata da un'importante assunzione di olio di oliva extravergine, legumi, cereali integrali, frutta e verdura, pesce e ridotto consumo di carni rosse, carni processate e dolci, ha determinato una concentrazione spermatica maggiore, migliore conta e motilità spermatica (Karayiannis et al., 2017). Questi risultati sono in accordo con altri studi (Ricci et al., 2018; Oostingh et al., 2017) in cui si associava l'adozione della dieta mediterranea anche alla ridotta frammentazione del DNA spermatico (Nassan et al., 2018). Al contrario, una dieta ricca di carni processate, dolci, snack, patate e cereali raffinati è stata associata ad anomalie della qualità dello sperma.

La connessione fra fertilità femminile e dieta è stata analizzata da altri studi scientifici i quali hanno mostrato che le donne che dichiaravano un'elevata aderenza all'approccio dietetico mediterraneo avevano, in effetti, un ridotto rischio di problemi di infertilità (Toledo et al., 2011). Inoltre, si è osservato che tra le donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, il consumo di alimenti tipici della dieta mediterranea era associato ad una maggiore probabilità di un esito favorevole della gravidanza (Gaskins et al., 2019).

Per quanto riguarda la relazione fra l'assunzione di specifici macronutrienti e gli effetti sulla capacità riproduttiva, sono state messe in evidenza numerose correlazioni. Sono

stati investigati diversi meccanismi e in uno studio del 2009 di Chavarro et al., è stata esaminata l'associazione fra l'assunzione quantitativa e qualitativa di carboidrati con l'infertilità. La quantità e la qualità degli idrati del carbonio condizionano l'omeostasi del glucosio e la sensibilità dell'insulina e, proprio quest'ultima, ha dimostrato di essere un fattore chiave nella regolazione della funzione ovulatoria. I carboidrati introdotti con la dieta hanno un impatto sul rischio dell'infertilità ovulatoria e si è osservato che su 18555 donne il rischio di infertilità era pari al 78% nelle consumatrici assidue di notevoli quantità glucidiche (Chavarro et al., 2009). Per quanto riguarda la qualità dei carboidrati, si è visto che alimenti con un alto indice glicemico, come il riso bianco, le patate e i cereali raffinati, sono associati ad un maggiore rischio di infertilità mentre il consumo di alimenti con minore indice glicemico, come riso, pane e pasta integrali è stato associato ad un ridotto rischio di infertilità. Nello specifico, uno studio prospettico su 273 donne ha fatto emergere che l'introduzione di cereali integrali nel periodo preconcezionale ha aumentato le probabilità di avere un parto con esito favorevole (Liu et al., 2015). Questo potrebbe essere dovuto all'impatto sulla glicemia ematica e alle proprietà antiossidanti dei cereali integrali (Liese et al., 2003; Blomhoff, 2005). Nell'uomo, l'elevata quantità di carboidrati ha fatto registrare un'anomalia della motilità spermatica. Ancora non è chiaro quanti carboidrati bisognerebbe assumere per prevenire questi disturbi, dunque, sono necessarie ulteriori indagini per avere maggiori certezze sulla quantità ottimale di carboidrati nella dieta (Liu et al., 2015).

Relativamente all'introito proteico, è stato osservato che l'assunzione elevata di proteine derivanti da prodotti lattiero-caseari in uomini in perfetto stato di salute, ha causato la riduzione dei livelli di testosterone, di FSH e LH (Nassan et al., 2018). Allo stesso modo, nelle donne presentanti problemi di fertilità, l'intake elevato di questi prodotti ha



determinato un numero minore di follicoli antrali (Souter et al., 2017). Dati interessanti sono emersi da uno studio condotto da Wise et al., nel 2018 in Danimarca. Nello specifico, in Danimarca dove i prodotti lattiero-caseari sono scremati il loro consumo è stato associato ad una migliore capacità di fecondare (Wise et al., 2018). Dunque, ciò rimanda ad una probabile responsabilità da parte degli acidi grassi di innescare più problematiche. Già nel 2012, Shaaker et al., avevano investigato gli effetti dell'assunzione di acidi grassi saturi, monoinsaturi, poli-insaturi, omega-6, omega-3 e acidi grassi trans trovando una correlazione fra l'introito di prodotti lattiero-caseari interi e infertilità. Questo ancora richiede approfondimenti, ma la responsabilità di un effetto nocivo si ascriverebbe alla presenza di acidi grassi saturi (Shaaker et al., 2012), mentre è emerso il ruolo benefico degli acidi grassi omega-3. Tra questi ultimi, l'acido docosaesaenoico (DHA) si è rilevato essere un alleato dei benefici legati alla qualità spermatica, infatti, una sua supplementazione ha migliorato la qualità del liquido seminale aumentando la capacità antiossidante totale e riducendo la frammentazione del DNA spermatico (Martínez-Soto et al., 2016).

Per ciò che concerne l'intake di altre fonti proteiche di origine animale, questo non sembra causare la riduzione del numero di follicoli antrali, ma d'altra parte è stata riscontrata una proporzionalità inversa fra il consumo di carne rossa e pollame e il rischio di infertilità tra donne sottoposte a trattamenti per l'infertilità (Braga et al., 2015). Al contrario, in relazione al consumo di pesce è stato mostrato che questo ha un ruolo benefico sulla fertilità sia negli uomini che nelle donne riducendo i tempi di intraprendere una gravidanza, grazie al contenuto di acidi grassi insaturi, in particolare omega-3 (Wise et al., 2018; Gaskins et al., 2018). In uno studio di coorte prospettico sono state tenute sotto osservazione per un anno 501 coppie che tentavano di avere un

figlio. Ciò che è scaturito dall'osservazione è stato che le coppie che assumevano otto o più porzioni al mese di pesce avevano rispettivamente una probabilità di fecondare maggiore del 47% e del 60% rispetto alle coppie consumatrici di una, o addirittura meno, di una porzione di pesce al mese (Gaskins et al., 2018). Il ruolo dei grassi sui processi di fecondazione è stato oggetto di studi, in quanto rappresentano i componenti fondamentali della membrana cellulare e influenzano gli enzimi coinvolti nel metabolismo delle prostaglandine e degli ormoni steroidei, entrambi importanti per la riproduzione. In alcuni studi condotti nel Nord America e in Danimarca, reclutati 1290 donne alla ricerca di una gravidanza, la ridotta fertilità è stata associata ad un basso consumo di acidi grassi omega-3 e alto introito di acidi grassi trans. Infatti, il consumo assiduo di questi ultimi aumenta il rischio di disordini metabolici, come insulino-resistenza, diabete di tipo 2 e incremento di markers infiammatori, che influenzano negativamente la funzionalità ovarica (Fontana e Della Torre, 2016). Similmente, il ruolo degli acidi grassi sulle funzioni testicolari è stato investigato in uno studio su 209 uomini e ciò che è emerso è stato l'impatto positivo degli acidi grassi omega-3 e quello negativo degli acidi grassi omega-6 e degli acidi grassi trans (Minguez-Alarcón et al., 2017). In uno studio clinico randomizzato, Fertinuts, 119 uomini, in ottimo stato di salute, con età compresa fra diciotto e trentacinque anni e con una dieta ricca di prodotti raffinati, dolciumi, snack, carni rosse e processate, bevande ad alto contenuto energetico, sono stati divisi in due gruppi. Al primo gruppo è stata aggiunta una quantità giornaliera di 60 grammi di frutta secca mentre al secondo non era stata data alcuna integrazione. I risultati hanno mostrato che il primo gruppo presentava ridotta frammentazione del DNA spermatico, migliore motilità, morfologia e conta degli spermatozoi (Salas-Huetos et al., 2018). Nonostante alcuni limiti dello studio appena

citato, come il numero non elevato di soggetti reclutati e la sola quota di frutta secca analizzata pari a 60 grammi, si può dedurre che l'assunzione di acidi grassi poli-insaturi, in particolar modo di omega-3, può migliorare la fertilità maschile e femminile grazie alla loro capacità di regolare alcuni ormoni come progesterone e testosterone, essenziali per un impianto e una gravidanza di successo.

Oggetto di un grande dibattito è stata la soia perché rappresenta la principale fonte di fitoestrogeni per l'uomo, dunque, si è ipotizzata una possibile tossicità sulle capacità riproduttive. In realtà, gli studi sull'uomo non hanno reso noto alcun effetto nocivo (Jacobsen et al., 2014; Mínguez-Alarcón et al., 2015; Vanegas et al., 2015); sono disponibili solo risultati di studi condotti su animali che suggeriscono che alcuni fitoestrogeni potrebbero influenzare la fertilità condizionando dei pathway estrogeni-dipendenti (Wocławek-Potocka et al., 2013; Amir et al., 2018), ma nonostante ciò gli studi sugli effetti della soia sulla fertilità richiedono ulteriori approfondimenti.

Come tutte le cellule, anche quelle dell'apparato riproduttivo possono subire danni dall'ossidazione causata dall'eccesso di radicali liberi e allo scopo di prevenire i problemi causati dalle specie reattive dell'ossigeno, si è indagato anche sull'impatto degli antiossidanti e sul ruolo che possono avere nel proteggere la fertilità. Nell'universo femminile sono stati condotti pochi studi che spieghino un impatto positivo degli antiossidanti sull'infertilità; i risultati favorevoli sono spiegati dal ruolo protettivo che queste sostanze hanno sulle cellule riproduttive in alcune condizioni come l'endometriosi e la sindrome dell'ovaio policistico (Showell et al., 2020).

Nell'uomo l'eccesso di radicali liberi può causare perossidazione lipidica della membrana spermatica, ridotta motilità, danno al DNA spermatico e risultati non favorevoli ai pazienti sottoposti a tecniche di riproduzione assistita (Alahmar, 2019).

Il trattamento con antiossidanti ha mostrato risultati benefici sull'infertilità maschile (Majzoub e Agarwal, 2018). Nello specifico, il supplemento di vitamina C e  $\beta$ -carotene è stato associato positivamente ai tassi di fecondazione; la combinazione di vitamina C, vitamina E e di coenzima Q10 ha migliorato i parametri spermatici in uomini sterili (Ahmadi et al., 2016) e gli stessi risultati sono stati ottenuti mediante la supplementazione di vitamina B12 (Banihani, 2017). Il liquido seminale degli uomini con problemi di fertilità mostra livelli più bassi di zinco, minerale importante nella sintesi delle proteine e del DNA. Si è osservato che una supplementazione di zinco determina il miglioramento della qualità spermatica probabilmente per il ruolo che ha nella sintesi del DNA spermatico (Colagar et al., 2009; Zheng et al., 2012; Shi et al., 2014; Zhao et al., 2016). Per quanto riguarda il ferro, ancora sono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto sulla fertilità maschile. Adoamnei et al., 2019 hanno mostrato che il ferro eme, essendo più facilmente assorbibile dall'organismo umano, è associato positivamente alle fertilità mentre la relazione con il ferro non eme è stata poco consistente. Allo stesso modo, ci sono diverse indicazioni che fanno dedurre un effetto benefico del ferro nelle donne che presentano carenza e che cercano una gravidanza (Adoamnei et al., 2019). Il rame e il selenio sono altri microelementi con funzioni importanti, nello specifico il rame è il cofattore di numerose reazioni biochimiche della produzione di energia e del metabolismo del ferro e il selenio è il costituente delle selenoproteine con proprietà antiossidanti. Uno studio clinico randomizzato condotto però su un numero limitato di donne, pari a 74, ha mostrato che la deficienza di rame può avere un ruolo nell'infertilità femminile (Bawa and Tyagi, 2017) così come uno studio retrospettivo di 1060 donne australiane ha messo in evidenza come donne con carenza di zinco e selenio avessero richiesto più tempo per

intraprendere una gravidanza e avessero maggior rischio di infertilità probabilmente per il ruolo che questo micronutriente ricopre nella crescita e nella maturazione del follicolo (Grieger et al., 2019).

Sul ruolo della vitamina D sulla fertilità si è indagato con diversi studi e ciò che è emerso è interessante sia per l'infertilità femminile che maschile. Infatti, il suo supplemento è fondamentale in caso di insufficienza durante il trattamento per l'infertilità per donne con problemi tipo la sindrome dell'ovaio policistico, insulino resistenza o bassi livelli di ormone anti-mulleriano (Arslan e Akdevelioğlu, 2018), ma non sono state trovate altre correlazioni fra le quantità sieriche di vitamina D e fertilità (Mumford et al., 2018). Similmente, negli uomini con problemi di infertilità ciò che si è visto è che la vitamina D migliora la qualità del seme e la motilità degli spermatozoi, ma non ha effetti sulla concentrazione spermatica (Bosdou et al., 2019). Al contrario, si è visto che a migliorare la concentrazione spermatica è la supplementazione di acido folico che, invece, non ha mostrato miglioramenti significativi sulla motilità e sui valori plasmatici di testosterone e FSH (Irani et al., 2017). Invece, tra le donne utilizzatrici di integratori di acido folico il rischio di infertilità si è ridotto così come il tempo atteso per una gravidanza (Cueto et al., 2016; Chiu et al., 2018).

Al di là dell'impatto dei micronutrienti, analizzando in un senso più ampio l'impatto della dieta sulla fertilità in letteratura sono riportati gli effetti della dieta chetogenica sui problemi di infertilità. E' un protocollo dietetico normoproteico caratterizzato da un basso introito di carboidrati ed elevato contenuto di lipidi. Sin dagli anni Sessanta, la dieta chetogenica ha dimostrato di avere effetti importanti sulla perdita di peso (Paoli A. et al., 2013). Uno studio, condotto da Ula Abed Alwahab et al. nel 2018, ha mostrato come donne alla ricerca di una gravidanza con un IMC compreso fra 30.75 kg/m<sup>2</sup> e

42.46 kg/m<sup>2</sup> e con diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico, che hanno seguito una dieta a basso contenuto di carboidrati (<20g/die), con un intake lipidico giornaliero maggiore di 50g e con apporto proteico pari a 1.5g/kg/die hanno ottenuto un miglioramento della sindrome PCOS riducendo il peso corporeo e migliorando l'ovulazione (Ula Abed Alwahab M.D. et al., 2018). Esistono altre prove convincenti di come una dieta a basso carico di carboidrati può ridurre i livelli di insulina circolante, migliorare lo squilibrio ormonale e provocare una ripresa dell'ovulazione incrementando i tassi di fecondazione specie nelle donne in sovrappeso e con sindrome di PCOS (McGrice M. e Porter J., 2017). La cascata biochimica che consegue al miglioramento della sensibilità insulinica favorisce l'equilibrio ormonale in quanto riduce il testosterone e incrementa la globulina legante gli ormoni sessuali, variazioni che possono essere associate ad un miglioramento della funzione mestruale e della fertilità. Oltre che per le donne con PCOS, questi effetti benevoli sono stati registrati anche nelle analisi cliniche di donne in perfetta salute, senza essere affette dalla policistosi ovarica (Franks S., 2003). Non è chiaro quanto la dieta dovrebbe essere povera di carboidrati o per quanto tempo dovrebbe essere mantenuta per risultati di fertilità ottimali, ma gli autori dello studio hanno ipotizzato che il miglioramento delle variabili metaboliche e ormonali sia dovuto alla chetosi che influisce sulla qualità degli ovociti. L'unica critica posta verso le diete chetogeniche è il recupero di peso che spesso provocano (Hession M. et al., 2009) dunque, si raccomanda di intraprendere ulteriori ricerche sulla durata, sui tempi e sui benefici della rialimentazione delle donne che seguono diete povere di carboidrati per ottimizzare al meglio la fertilità. Altri studi che indagherebbero la quantità ottimale di carboidrati e la tempistica dell'intervento in relazione alla tentata

gravidanza fornirebbero preziosi progressi nella nostra comprensione di questo approccio dietetico.

### **3.2 Prevenzione dell'infertilità**

Negli ultimi anni, diversi studi clinici ed epidemiologici hanno indirizzato l'attenzione del mondo scientifico verso la prevenzione dell'infertilità umana destando l'attenzione delle istituzioni governative, delle società scientifiche e dell'opinione pubblica.

Attualmente, la prevenzione dell'infertilità di coppia, al pari della prevenzione di tutte le altre patologie, è diventata uno degli obiettivi prioritari che si prefiggono l'OMS e il Sistema Sanitario Nazionale del nostro Paese.

Secondo i criteri classici dell'epidemiologia, si distingue:

- una prevenzione primaria, il cui obiettivo è agire sui fattori di rischio della patologia per eliminarli o ridurli al minimo possibile;
- una prevenzione secondaria, il cui obiettivo è diagnosticare precocemente la patologia al fine di migliorarne le possibilità di cura;
- una prevenzione terziaria, il cui obiettivo è trattare precocemente la patologia al fine di limitarne le complicanze.

Anche se si tende ad attuare nei confronti dell'infertilità una prevenzione terziaria, la prevenzione primaria dell'infertilità di coppia è l'intervento più efficace e auspicabile. A proposito dei diversi fattori di rischio modificabili trattati nel precedente capitolo, possono essere messe in atto delle strategie al fine di ridurre l'impatto di questi su un aspetto così importante della salute fisica e psicologica dell'uomo e della donna. Ad esempio, è stata discussa l'influenza del tabagismo sulle potenzialità riproduttive,

dunque, visto il forte nesso esistente tra i due, è plausibile auspicare e incoraggiare l'abbandono del fumo quale prevenzione primaria dell'infertilità.

In un recente studio condotto in donne lavoratrici in un ospedale statunitense mentre il 99% era a conoscenza delle conseguenze sull'apparato respiratorio solo il 22% sapeva della correlazione tra il fumo e l'infertilità. Considerando che in Italia secondo i dati Istat del 2014, il 18.9% delle donne è dedita al fumo, è chiaro quanto sia ampia la possibilità d'azione su questo aspetto. Un altro studio su donne infertili riporta un tasso di abbandono del fumo di sigaretta pari al 24% ad un anno di distanza da un corretto counselling e conclude che tale strategia rappresenta un metodo semplice, poco costoso, innocuo ed efficace per incentivare la disassuefazione dal tabacco. Attualmente, diversi interventi sono disponibili ed efficaci, singolarmente o in combinazione, per convincere uomini e donne all'abbandono del fumo di sigaretta quali, per esempio, la terapia comportamentale e il counselling di gruppo.

Altro modo attraverso il quale è possibile effettuare prevenzione primaria è fornire informazioni relative all'età della donna che è un fattore condizionante la fertilità. Infatti, uno dei risultati dello studio nazionale della fertilità del 2018, promosso dal Ministero della Salute, è proprio inerente la mancanza di conoscenza del ruolo che ricopre l'età femminile sulla fertilità. Per contrastare efficacemente l'attuale trend dell'innalzamento dell'età a cui le donne partoriscono il primo figlio, è di cruciale importanza che lo Stato, la scuola, i medici, i mass media, le associazioni culturali e le associazioni dei pazienti promuovano una vasta, capillare e continua campagna d'informazione sugli effetti negativi che l'età avanzata della donna ha sulla fertilità naturale di coppia.



Allo stesso modo, la prevenzione primaria dell'infertilità si può attuare facendo leva su un altro fattore di rischio modificabile, il sovrappeso. Secondo linee guida internazionali, le donne in sovrappeso e, in particolare, quelle obese devono:

- avere un corretto counselling preconcezionale sui rischi materno-fetali connessi al sovrappeso e all'obesità;

- essere incoraggiate e supportate al fine di raggiungere un peso normale o di ridurre il peso corporeo prima di ricercare una gravidanza.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria dell'infertilità femminile, questa consiste nella diagnosi precoce e, quindi, presuppone come condizione indispensabile l'impiego di un percorso diagnostico rapido, efficace e sicuro che porti successivamente ad un corretto percorso terapeutico.

Per l'universo maschile, la prevenzione primaria è volta a ridurre l'incidenza di patologie andrologiche e si attua rimuovendo i fattori di rischio che la causano. Questo è molto importante considerato che una malattia andrologica ha un impatto, oltre che individuale, anche sociale visto che interferisce con la pianificazione familiare della coppia. La prevenzione primaria può essere attuata mediante programmi di screening andrologici strutturati sul territorio e finalizzati alla promozione della salute riproduttiva e sessuale dell'individuo sin dall'adolescenza. Pratiche che possono essere parte integrante di progetti di prevenzione primaria possono essere:

- sensibilizzazione e informazione dei giovani maschi sui principali fattori che mettono a rischio la corretta funzionalità riproduttiva e sessuale;

- promozione della consapevolezza del rischio di comportamenti dannosi per fertilità, come fare uso di sostanze stupefacenti e di farmaci anabolizzanti, assumere bevande alcoliche, sottovalutare "fonti" di calore spesso involontarie a livello genitale;

- valorizzazione di un corretto stile di vita anche mediante un'ottimale attività fisica;
- promozione della cultura della salute sessuale e riproduttiva in contesti sociali e/o occupazionali dedicati.

Così come per la donna, la prevenzione secondaria ha lo scopo di identificare la patologia il più precocemente, al fine di consentire un ripristino delle funzioni e la prevenzione terziaria è finalizzata a ridurre la gravità e le complicazioni di patologie ormai non eliminabili.

Sono considerati in grado di influenzare il benessere sessuale del giovane maschio alcuni fattori demografici compresi i fenomeni migratori, i fattori occupazionali, educazionali e socio-economici, inclusa l'epoca del matrimonio spesso posticipata, le strutture sanitarie presenti sul territorio, quali i consultori familiari.

Nell'ultimo decennio, in nove Regioni sono state attivate, a livello sperimentale, diverse campagne informative sui giovani adolescenti. Un esempio è la campagna "Amico andrologo" avviata nel 2009, coordinata dall'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" e sponsorizzata dal Ministero della Salute. Grazie all'uso intensivo dei mass media ha ottenuto successo anche la più ampia campagna di screening nazionale "Androlife" avviata nel 2011 con il patrocinio e il supporto del Ministero della Salute.

A poter giocare un ruolo primario nei progetti di prevenzione di salvaguardia delle funzioni sessuale e riproduttiva deve essere la scuola, specie gli istituti di istruzione superiore, in collaborazione con gli operatori sanitari.

Un progetto simile è stato sviluppato in Lombardia da un'équipe andrologica in alcune Scuole superiori del territorio su adolescenti di 18-19 anni. Il modello operativo prevedeva una lezione sulla fisiopatologia sessuale e riproduttiva maschile, con presentazione dei fattori di rischio per tali funzioni biologiche, e una discussione

interattiva con gli studenti, seguite da sessioni di visite specialistiche andrologiche cui i giovani sono stati invitati a sottoporsi. Allo stesso modo nel 2020 un progetto di screening andrologico è stato intrapreso in Piemonte, al fine di attivare un livello di prevenzione primaria fornendo informazioni e creando consapevolezza a sostegno della fertilità e della salute dei giovani oltre che a far familiarizzare i giovani con la figura dell'andrologo, ancora non conosciuta da tanti.

Il crescente numero di istituti che ogni anno richiede questa tipologia di intervento e la maggiore percentuale di ragazzi che accetta di sottoporsi a visita nel corso dello screening andrologico, testimoniano l'accoglienza di queste iniziative da parte della popolazione e ha consentito di acquisire importanti dati epidemiologici.

Mediante simili strategie di educazione alla tutela della fertilità strutturate nelle scuole e ricorrendo a idonee campagne di informazione, si potranno intercettare patologie riproduttive a esordio precoce, oltre che sensibilizzare la presente generazione di giovani, futuri genitori, al concetto che procrastinare eccessivamente la ricerca di gravidanza espone le coppie al non trascurabile rischio di dover ricorrere, per procreare, alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, senza alcuna certezza di risultati positivi e con rilevanti costi economici per il sistema sanitario nazionale, per le coppie e per la società.

### **3.3 Piano Nazionale per la fertilità e Studio Nazionale della fertilità**

Al fine di favorire la natalità, è imprescindibile che si sviluppino politiche intersettoriali e interistituzionali che sostengano la genitorialità, ma prima di tutto sono indispensabili

politiche sanitarie ed educative per la tutela della fertilità che siano in grado di migliorare le conoscenze dei cittadini al fine di promuoverne la consapevolezza e favorire il cambiamento.

Lo scopo del “Piano Nazionale per la Fertilità” realizzato e redatto dal Ministero della Salute nel 2015 è stato quello di inserire la fertilità al centro delle politiche sanitarie ed educative del nostro Paese. Gli obiettivi preposti dal Piano nazionale per la fertilità sono stati:

- Informare i cittadini sul ruolo della fertilità e su come proteggerla evitando comportamenti che possono metterla a rischio;
- fornire assistenza sanitaria qualificata per difendere la fertilità promuovendo interventi di prevenzione e diagnosi precoce al fine di curare le malattie dell'apparato riproduttivo e intervenire, ove possibile, per ripristinare la fertilità naturale;
- sviluppare nelle persone la conoscenza delle caratteristiche funzionali della loro fertilità;
- operare affinché la fertilità sia bisogno essenziale dell'intera società oltre che della coppia
- istituire il “Fertility Day”, Giornata Nazionale di informazione e formazione sulla fertilità.

Considerati gli obiettivi formativi, informativi e sanitario-assistenziali, il target del piano sono stati i cittadini, le famiglie, gli insegnanti e gli operatori sanitari. Ciò che è stato proposto è stato un progetto di educazione e di didattica riproduttiva che, attraverso il personale medico, l'utilizzo di strumenti informatici e corsi di formazione potesse far crescere la consapevolezza popolare in tema di salute riproduttiva. I mass

media non sempre veicolano informazioni corrette dal punto di vista scientifico e, in molte occasioni, le nozioni vengono fuorviate dalla popolazione, dunque, il progetto mediante informazioni rivolte ad insegnanti, famiglie con figli piccoli o coppie alla ricerca di un figlio si è posto, tra i diversi obiettivi, la prevenzione della sterilità fin dall'infanzia e in relazione al rischio professionale e scorretti stili di vita.

Secondo il Piano nazionale dell'infertilità, anche la formazione adeguata e professionale dei pediatri, oltre che dei medici di medicina generale, può essere determinante per la prevenzione. Infatti, la conoscenza di patologie dell'apparato riproduttivo ad insorgenza infantile e adolescenziale, consente di intercettarle e trattarle tempestivamente. Su questo principio si è focalizzato il Presidente del Congresso della Società Italiana di Pediatria che, durante il 71° Congresso Italiano di Pediatria, ha spiegato l'importanza della prevenzione primaria, da attuare attraverso la sensibilizzazione dei giovani all'adozione di comportamenti più responsabili, e della prevenzione secondaria, consentendo la diagnosi e il trattamento precoce delle condizioni mediche che possono portare all'infertilità, e dei controlli periodici, per evitare ulteriori complicanze. Inoltre, per salvaguardare il potenziale riproduttivo delle generazioni future occorre anche un percorso assistenziale post-pediatrico che consenta di agire proprio sulla finestra critica rappresentata dal passaggio dall'infanzia all'adolescenza e alla giovinezza. In effetti, il passaggio pediatra-medico di base riduce notevolmente le visite di controllo a cui un adolescente è sottoposto rispetto all'infanzia e questo è un ulteriore elemento che minimizza le occasioni per porre eventuali diagnosi. In aggiunta, mentre un tempo le visite effettuate in occasioni dei controlli per il servizio di leva erano uno strumento che mettevano in luce problematiche

dell'apparato riproduttivo maschile, come il varicocele, attualmente la mancanza di queste visite ha fatto incrementare i casi di infertilità.

Altre strutture che secondo il Piano nazionale della fertilità potevano essere coinvolte nella prevenzione dell'infertilità sono state: le farmacie vere e proprie "strutture di servizio" integrate con la rete del SSN, che rappresentano un luogo ideale per fornire informazioni e indicazioni su temi legati alla salute e alla prevenzione e per orientare i cittadini verso le strutture sanitarie più indicate per il loro specifico problema e la scuola, che offre la possibilità di un contesto privilegiato di incontro con le nuove generazioni in cui è possibile favorire l'acquisizione nei bambini e negli adolescenti di conoscenze sui fattori di rischio per la salute e di promuovere una maggiore consapevolezza sull'importanza della tutela della fertilità.

Secondo il Piano Nazionale della fertilità la prevenzione, la diagnosi e il trattamento sono compiti dei medici e di strutture altamente specializzate. I livelli di intervento si suddividono in territoriali di base (consultori) e in ospedalieri avanzati (reparti di medicina e chirurgia della fertilità).

I consultori familiari istituiti con Legge 29 luglio 1975, n. 405, sono strutture organizzative dei Distretti e si possono considerare come servizi socio-sanitari integrati di base, con competenze multidisciplinari, determinanti per la promozione e la prevenzione nell'ambito della salute della donna e dell'età evolutiva. Tra i loro compiti i consultori familiari hanno lo scopo di assicurare:

- l'assistenza psicologica e sociale per la preparazione alla maternità ed alla paternità responsabile e per i problemi della coppia e della famiglia
- l'informazione e l'assistenza riguardo ai problemi della sterilità e dell'infertilità umana, nonché alle tecniche di procreazione medicalmente assistita;

- l'informazione sulle procedure per l'adozione e l'affidamento familiare.

La caratteristica fondamentale dei consultori familiari, oltre alla ramificazione territoriale, consiste nell'approccio multidisciplinare che si esprime con la compresenza di diverse figure professionali: ginecologo, ostetrica, psicologo, assistente sociale, pediatra e assistente sanitario.

Il Piano nazionale per la fertilità propone, in collaborazione con le Regioni e le Asl, una valorizzazione dei consultori come primo anello e filtro nella catena assistenziale delle patologie riproduttive. Il consultorio dovrà essere la prima tappa del percorso sanitario dedicato al paziente infertile, in stretto dialogo col successivo livello terapeutico ospedaliero. La sequenza assistenziale efficace dovrebbe iniziare dal MMG, oltre che dal pediatra di libera scelta per l'adolescente, e dovrebbe proseguire con l'invio dei pazienti al consultorio dove gli specialisti eseguiranno una accurata anamnesi e prescriveranno le indagini più opportune per effettuare una diagnosi e delineare un piano terapeutico appropriato che potrà eventualmente essere messo in atto nella struttura ospedaliera.

Oltre le leggi riguardanti i consultori, a tutela della maternità lo Stato è intervenuto attraverso la legge 40 del 2004 il cui scopo è favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana. Questa legge inserisce le prestazioni per l'erogazione delle tecniche di fecondazione assistita nei livelli essenziali di assistenza (LEA), in modo che tali prestazioni siano garantite senza discriminazioni su tutto il territorio nazionale, in strutture sanitarie che garantiscano standard di cura adeguati accessibili a tutti.

Sempre con il fine di tutelare la fertilità e di indagare sui modi per incentivarla, nel 2018 l'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato il progetto "Studio Nazionale della fertilità"

con l'Università La Sapienza di Roma, l'Ospedale Evangelico Internazionale di Genova e l'Università degli studi di Bologna. Lo scopo del progetto era scattare una fotografia delle conoscenze, dei comportamenti e degli atteggiamenti in ambito sessuale e riproduttivo delle diverse fasce della popolazione, a partire dai giovanissimi, e fornire un focus sulle conoscenze e comportamenti dei professionisti sanitari. I dati nazionali che sono stati raccolti sono stati considerati un importante patrimonio conoscitivo per il nostro Paese e hanno offerto la possibilità di riflettere sulle possibili azioni da mettere in atto, sia in campo educativo che formativo e informativo, per la promozione della salute sessuale e riproduttiva nel nostro Paese. Il progetto ha coinvolto:

- 482 scuole secondarie di secondo grado, distribuite sul territorio nazionale, con un campione rappresentativo di 16063 studenti con età compresa fra 16-17 anni
- 14000 studenti universitari
- 20000 soggetti con età compresa fra 18-49 anni
- operatori sanitari

I risultati emersi dalle indagini hanno evidenziato che:

- la maggior parte dei ragazzi e degli studenti universitari cerca le informazioni in ambito sessuale e riproduttivo su internet, ma quasi tutti (94%) ritengono che la scuola dovrebbe garantire l'informazione su sessualità e riproduzione;
- la conoscenza dei fattori di rischio per la salute riproduttiva non sempre è adeguata e evidenzia un gradiente di conoscenze che peggiora dal Nord al Sud su diversi aspetti;
- l'accesso ai consultori familiari da parte dei giovani è basso nonostante questi siano i servizi socio-sanitari integrati di base, con competenze multidisciplinari,



determinanti per la promozione e la prevenzione nell'ambito della salute sessuale e riproduttiva;

- bassa è la consapevolezza del ruolo giocato dall'età femminile e maschile sulla fertilità con aspettative di possibilità di riprodursi anche ad età molto avanzate;
- è generalizzata sia nella popolazione che tra i professionisti una sovrastima sulle possibilità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita di risolvere sempre i casi di infertilità.

Dunque, come si evince dai risultati elencati, è forte la necessità di una collaborazione fra i diversi livelli politici ed istituzionali per promuovere una consapevolezza nelle persone e dei cambiamenti culturali che possano spingere i ragazzi e le ragazze, gli uomini e le donne, verso una tutela maggiore della propria salute in toto senza tralasciare l'aspetto riproduttivo, molto spesso trascurato.

### **3.4 Possibili ruoli dell'assistente sanitario nella prevenzione dell'infertilità**

Come recita il Decreto del Ministero della Salute n.69 del 1997, l'assistente sanitario è un professionista addetto alla prevenzione, alla promozione e all'educazione della salute. A tal fine, l'assistente sanitario identifica i bisogni di salute sulla base dei dati epidemiologici e socio-culturali, individua i fattori di rischio biologici e sociali, attua, progetta, programma ed effettua la valutazione degli interventi di educazione alla salute in tutte le fasi della vita della persona oltre a collaborare alla definizione delle metodologie di comunicazione, ai programmi ed alle campagne per la promozione e l'educazione sanitaria. Considerata l'importanza sempre più crescente che assumono i

problemi legati all'infertilità di coppia, l'assistente sanitario ha un ruolo determinante nel favorire e nel promuovere uno stile di vita corretto incentivando l'eliminazione dei fattori di rischio modificabili al fine di combattere problematiche dell'apparato riproduttivo che si ripercuotono oltre che sulla fisicità dei soggetti anche sulla mente. Infatti, l'infertilità coinvolge, in maniera forte l'individuo, la coppia e la società e ha un importante impatto sulla salute psicologica degli individui colpiti perché altera l'autopercezione dell'integrità fisica e psichica, diventa motivo di disagio e di malessere, diminuisce l'autostima del soggetto con effetti devastanti sull'equilibrio emozionale.

Tendenzialmente la sanità tende a trattare l'infertilità come momento di prevenzione terziaria e inserisce la coppia in un circuito legato alla procreazione medicalmente assistita. Attività di prevenzione devono essere parte integrante dei percorsi medici e anamnestici del singolo individuo ancor prima che si formi la coppia desiderosa di una gravidanza, per far sì che una precoce consapevolezza di questi argomenti possa aiutare a fare valutazioni non tardive di problemi che possono sfociare in infertilità. Infanzia, adolescenza e giovinezza sono già i momenti più efficaci per una prevenzione primaria e secondaria.

Favorire incontri mediante le Aziende sanitarie tra personale sanitario specializzato, e in particolar modo dei consultori, con studenti, ragazzi e popolazione generale significa garantire un'informazione qualificata in termini accessibili e divulgativi. A questo livello, la professione dell'assistente sanitario è fondamentale in quanto con le sue competenze è in grado di comunicare al meglio i rischi connessi a stili di vita scorretti cercando con il suo lavoro di arginare i problemi che ne conseguono.

Come ha suggerito il Piano nazionale della fertilità, i consultori sono strutture in cui l'assistente sanitario è una delle figure d'elezione perché progetta, programma, attua e valuta interventi di educazione alla salute, sanitaria e affettivo-sessuale e di sostegno al singolo e alla famiglia in tutte le fasi della vita attivando risorse di rete e collaborando con gli altri operatori dell'équipe.

Nello specifico, nell'ambito consultoriale tra le attività dell'assistente sanitario che possono avere un impatto nella prevenzione dell'infertilità ci sono:

- Realizzazione di interventi di promozione alla salute rivolti agli adolescenti
- Interventi di counselling
- Progetti informativi, educativi e di promozione alla salute per la prevenzione di patologie legate alla sfera sessuale.

Inoltre, nei consultori sono trattate altre tematiche sempre collegate ai rischi dell'infertilità come:

- Consulenza contraccettiva
- Prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili
- Attuazione di programmi di prevenzione dei tumori femminili come lo screening del cervico-carcinoma, del tumore della mammella e del colon-retto
- Consulenza in caso di infertilità
- Promozione degli stili di vita sani

Dunque, da ciò si evince come l'attività e le competenze dell'assistente sanitario trovano spazio in strutture del sistema sanitario nazionale e sono fondamentali allo scopo di prevenire problemi di salute come la mancanza di abilità riproduttive nell'uomo e nella donna. Un miglioramento dello stile di vita delle donne in stato interessante, le quali possono condizionare la futura fertilità dei figli, dei soggetti in

giovane età e delle coppie desiderose di una gravidanza può innescare un rovescio della medaglia portando dei benefici in termini di costi per la sanità in quanto si eviterebbero delle terapie mediche e un guadagno di salute fisica e psichica per la coppia.

Per tutelare la fertilità sarebbe sempre di più necessario estendere a tutte le regioni l'attività di promozione alla salute mettendo in atto iniziative come screening oncologici per gli adolescenti, giornate di consulenze nelle scuole per informare i giovani sui potenziali rischi connessi ad abitudini molto frequenti fra loro, come fumare o seguire diete non adatte, organizzare dei check-up per giovani coppie o soggetti singoli al fine di effettuare indagini per valutare la salute dell'apparato riproduttivo.

La prevenzione non va semplicemente raccomandata, ma va attivamente offerta.

## Conclusioni

Dall'analisi della letteratura scientifica sull'infertilità, si può evincere che è presente un numeroso corpus di prove relative all'impatto che lo stile di vita ha sulle prestazioni riproduttive maschili e femminili. Tuttavia, modificare lo stile di vita dei pazienti con questi problemi può essere difficile e impegnativo. Intraprendere dei cambiamenti legati alle proprie abitudini richiede tempo, impegno e forte motivazione e interventi adeguati che possano portare alla conoscenza delle relazioni esistenti fra abitudini di vita sempre più frequenti e problemi di procreazione. E' necessaria una comunicazione efficace che metta in risalto questi aspetti e un approccio centrato sul paziente, come il counselling, può determinare risultati avvincenti. Infatti, il colloquio motivazionale è stato usato in diversi casi per incentivare i pazienti ad adottare dei cambiamenti grazie alla forte motivazione che viene fornita. Effettuare dei percorsi per la salute riproduttiva legati all'eziologia di questi problemi potrebbe essere un modo per stimolare i pazienti ad adottare atteggiamenti più positivi, più consapevoli e più salutari anche a lungo termine. Intraprendere queste attività già nelle fasce di età più giovani attraverso giornate di screening o campagne di prevenzione consente di creare un interesse, a volte esistente ma non dichiarato, e di far comprendere i rischi che si corrono con abitudini di vita scorrette. Allo stesso modo, incentivare controlli e check-up anche per le giovani coppie, senza aspettare che insorga il desiderio di un figlio, può aiutare a ridurre i tassi di infertilità sempre più elevati e ad effettuare eventuali diagnosi in maniera precoce. Attività come il counselling e campagne di prevenzione primaria offrono la possibilità di acquisire informazioni precise, scientifiche e spesso sconosciute dalla popolazione

generale e offrono, al personale sanitario, la possibilità di fornire metodi più efficienti ed appropriati per ottenere un miglioramento delle capacità riproduttive.

I fattori di rischio modificabili dell'infertilità sono anche i fattori di rischio di altre patologie importanti, come quelle cronico-degenerative e metaboliche, dunque, ridurli al minimo attraverso attività di promozione alla salute determinerebbe un vantaggio anche per altre condizioni sanitarie perché si potrebbe ottenere la diminuzione dei tassi di numerose malattie oltre che la riduzione di costi per il sistema sanitario nazionale.

Inoltre, favorire dei cambiamenti di uno stile di vita scorretto, al di là della prevenzione primaria a tutela della fertilità per la popolazione generale, determinerebbe un'efficacia migliore dei trattamenti per chi si sottopone alle tecniche di riproduzione assistita.

Considerati i numerosi benefici, si dovrebbe puntare molto su programmi di counselling al fine di supportare e incoraggiare le coppie, ma anche giovani individui, a intraprendere dei mutamenti per abbandonare abitudini non salutari e per incrementare l'interesse verso la salute riproduttiva, trascurata da tanti e presa in considerazione quando già si sono instaurate problematiche che richiedono direttamente interventi di prevenzione terziaria.

L'assistente sanitario ha tra le sue competenze quella di effettuare colloqui motivazionali con un atteggiamento empatico e di ascolto attivo, programmare e organizzare dei percorsi di prevenzione e mettere in atto degli interventi di promozione alla salute. Mediante un'interazione fra sistema sanitario nazionale, attività politiche, personale sanitario specializzato e istituzioni scolastiche è possibile far leva sulla conoscenza dei rischi dati da stili di vita scorretti, della correlazione con le abilità riproduttive. In questo modo sarà possibile ridurre i tassi di infertilità sempre più elevati

e si potrà fare in modo che la denatalità, attualmente in aumento, possa essere vinta da atteggiamenti positivi e da una maggiore attenzione verso la propria salute.

# Ringraziamenti

Mi ritrovo a scrivere questa ultima pagina per la terza volta nella mia vita. L'emozione è sempre la stessa, ci si arriva sempre con una grande attesa e speranza e ciò significa essere ad un passo da un altro traguardo importante. Sono stati tre anni che ho vissuto in maniera più tranquilla e più consapevole rispetto ai percorsi universitari che ho vissuto precedentemente, ma comunque impegnativi, intensi, pieni di speranza per il futuro e che mi hanno fatto apprendere numerose nozioni grazie a personale qualificato che ho avuto modo di incontrare. Ho scelto di intraprendere questa ulteriore strada perché credo che non bisogna mai smettere di essere alla ricerca di nuovi insegnamenti e solo così si può lavorare trasmettendo conoscenza, professionalità e dedizione per ciò che si fa.

Prima di tutto vorrei ringraziare tutti i docenti che hanno sempre tenuto lezioni ricche di nozioni, concetti comunicandoci in maniera efficiente trasmettendoci la passione per ciò che fanno quotidianamente nelle aziende sanitarie. Un ringraziamento particolare alla Prof.ssa Fraboni sempre disponibile, pronta all'ascolto e a fornire preziosi consigli e alla Prof.ssa De Santis che, oltre alla sua preparazione, ci ha sempre trasmesso la sua forte volontà a far crescere la nostra professione. Un altro ringraziamento particolare va al Prof. Martino che oltre ad aver accolto la mia richiesta di essere seguita nelle tappe finali, ha sempre mostrato comprensione, disponibilità e con le sue lezioni ha fatto crescere in me sempre di più l'interesse verso argomenti di profonda attualità in campo medico.

Il mio percorso è stato reso ancora più interessante dalle esperienze pratiche di tirocinio, svolto presso il Servizio di Igiene e Sanità Pubblica di Civitanova Marche, accanto ad assistenti sanitarie che mi hanno fatto percepire quotidianamente l'impegno richiesto



per svolgere al meglio la nostra professione, ma sempre con grande empatia, capacità di chiarire dubbi e manifestando fiducia verso le mie capacità.

Ringrazio infinitamente le mie colleghe Simona, Maria Chiara, Martina perché sono state di grande aiuto e sostegno per me. Definirvi colleghe è riduttivo, perché siete molto di più, siete amiche, siete complici, siete state compagne di questo viaggio. Non smetterò mai di ringraziarvi perché se sono arrivata fin qui è perché ho avuto voi accanto, se non ci foste state probabilmente non avrei ancora concluso questo percorso.

Ringrazio la splendida famiglia che Dio ha voluto donarmi, sostegno quotidiano e perenne per me. E' vero siamo fisicamente lontani, ma so che ci siete e ci sarete sempre e comunque.

Grazie a Giovanna, sorella impeccabile e assistente sanitario dalla forte personalità e passione per quello che quotidianamente fa. E' stato merito suo farmi scoprire il mondo dell'assistenza sanitaria e con quello che fa ogni giorno ha fatto nascere in me la curiosità verso questa professione e la volontà di svolgerla al meglio.

E, infine, grazie a Giuseppe, la mia nuova famiglia, punto di riferimento della mia vita che riempie di amore le mie giornate. Ancora una volta, in questo percorso hai sempre avuto pazienza, sei stato sostegno ed è come se anche tu conseguissi questo titolo di studio per tutte le volte che mi hai ascoltata, mi hai accompagnata, supportata e condiviso con me ogni singolo aspetto di questo percorso. Più passa il tempo e più ringrazio la Vita per avermi permesso di incrociare la tua strada.

## Bibliografía

Adena M.A., Gallagher H.G.. Cigarette smoking and the age at menopause. *Ann Hum Biol.* 1982; 9:121-130.

Adoamnei E., Mendiola J., Moñino-García M., López-Espín J.J., Navarrete-Muñoz E.M., Torres-Cantero A.M. Dietary intake of trace elements and semen quality and reproductive hormone levels in young men: relationship with fertility. *Rev Int Androl.* Agardh E.E, Carlsson S., Ahlbom A., Efendic S., Grill V., Hammar N., Hilding A., Ostenson C.G., Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med.* 2004;255:645-652.

Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:37.

Ahmadi S., Bashiri R., Ghadiri-Anari A., Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: an evidence based review. *Int J Reprod Biomed.* 2016. 14:729-736.

Alahmar A.T. Role of oxidative stress in male infertility: an updated review. *J Hum Reprod Sci.* 2019. 12:4-1

Amir A.A., Kelly J.M., Kleemann D.O., Durmic Z., Blache D., Martin G.B. Phyto-oestrogens affect fertilisation and embryo development in vitro in sheep. *Reprod Fertil Dev.* 2018. 30:1109-1115.

Ardestani Zadeh A., Arab D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. *J Mol Histol.* 2021 Oct;52(5):869-878.

Arslan S., Akdevelioğlu Y. The relationship between female reproductive functions and vitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2018. 37:546-551.

Augood C., Duckitt K., Templeton A.A. Smoking and female infertility: a systematic

- Baker T.G. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol.* 1971 Jul 01;110(5):746-61.
- Banihani S.A. Vitamin B12 and semen quality. *Biomolecules.* 2017. 7:42.
- Bawa R., Tyagi S. Correlation of microelements like plasma copper and zinc concentrations with female infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017. 6:2351-2353.
- Belan M., Harnois-Leblanc S., Laferrere B., Baillargeon J.P. Optimizing reproductive health in women with obesity and infertility. *CMAJ.* 2018;190(24):E742–5.
- Bellver J., Ayllon Y., Ferrando M., Melo M., Goyri E., Pellicer A., Remohí J., Meseguer M. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril.* 2010;93(2):447–54.
- Best D., Avenell A., Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):681–705.
- Best D., Bhattacharya S. Obesity and fertility. *HormMol Biol Clin Investig.* 2015; 24(1):5–10.
- Blomhoff R. Dietary antioxidants and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005. 16:47-54.
- Bolúmar F., Olsen J., Rebagliato M., Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 1997 Feb 15;145(4):324-34.
- Borghet V.M. and Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018; 62: 2–10.
- Bosdou J.K., Konstantinidou E., Anagnostis P., Kolibianakis E.M., Goulis D.G. Vitamin D and obesity: two interacting players in the field of infertility. *Nutrients.* 2019. 11:1455.

Bray G.A. Obesity and reproduction. *Hum Reprod.* 1997;12 Suppl 1:26–32.

Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009 Aug;30(5):465-93.

Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840–7.

Bulun S.E. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):268-79.

Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report.* 2013 Aug 14;(67):1-18.

Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A., Willett W.C. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr.* 2009. 63:78-86.

Chiu Y.H., Chavarro J.E., Souter I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat?. *Fertil Steril.* 2018. 110:560-569.

Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92:6–10.

Colagar A.H., Marzony E.T., Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res.* 2009. 29:82-88.

Craig J.R., Jenkins T.G., Carrell D.T., Hotaling J.M. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril.* 2017;107(4):848–59.

Cueto H.T., Riis A.H., Hatch E.E., Wise L.A., Rothman K..J., Sørensen H.T, Mikkelsen E.M. Folic acid supplementation and fecundability: a Danish prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2016. 70:66-71.

Dechaud H., Anahory T., Reyftmann L., Loup V., Hamamah S., Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127(1):88–93.

Dokras A., Baredziak L., Blaine J., Syrop C., VanVoorhis B.J., Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstet Gynecol.* 2006;108(1):61–9.

Du Plessis S.S., Agarwal A., Syriac A.. Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *J Assist Reprod Genet* 2015 Nov;32(11):1575-88.

Eggert J., Theobald H., Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril.* 2004; 81:379-383.

Elhussein O.G., Ahmed M.A. ,Suliman O. S.,Yahya I.,2 Adam I. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertil Res Pract.* 2019; 5: 7.

Fallahzadeh H, Zareei Mahmood Abadi H, Momayyezi M, Malaki Moghadam H, Keyghobadi N. “The comparison of depression and anxiety between fertile and infertile couples: A meta-analysis study,” *Int J Reprod BioMed* 2019; 17: 153–162.

Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J ClinEndocrinolMetab* 2007;92:762-70.

Fontana R., Della Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients.* 2016. 8:87.

Franks S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2003, 32, 639–651.

Frias J., Rodriguez R., Torres J.M., Ruiz E., Ortega E. Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, pituitary-adrenal axis hormones,  $\beta$ -endorphin and prolactin in human adolescents of both sexes. *Life Sciences* 2000;1081-1086.

Frye C., Bo E., Calamandrei G., Calzà L., Dessì-Fulgheri F., Fernández M., et al. Endocrine disrupters: A review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *Journal of Neuroendocrinology*. 2012;24:144-159.

Gardiner P.M., Nelson L., Shellhaas C.S., Dunlop A.L., Long R., Andrist S., Jack B.W., The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6 suppl 2):S345-S356.

Gaskins A.J. Recent advances in understanding the relationship between long- and short-term weight change and fertility. *F1000Res*.2018;7.

Gaskins A.J., Nassan F.L., Chiu Y.H., Arvizu M., Williams P.L., Keller M.G., Souter I., Hauser R., Chavarro J.E., Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. 220:567.e1-567.

Gaskins A.J., Sundaram R., Buck Louis G.M., Chavarro J.E. Seafood intake, sexual activity, and time to pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. 103:2680-2688.

Gibson D.M.; Myers, J.E. The effects of social coping resources and growth-fostering relationships on infertility stress in women. *J. Ment. Health Couns*. 2002, 24, 68–80.

Ginsburg E.S., Mello N.K., Mendelson J.H., Barbieri R.L., Teoh S.K., Rothman M., Gao X., Sholar J.W. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA*. 1996;276:1747-1751.

Greil, A.L.; Slauson-Blevins, K.; McQuillan, J. The experience of infertility: A review of recent literature. *Sociol. Health Illn*. 2010, 32, 140–162.

Grieger J.A., Grzeskowiak L.E., Wilson R.L., Bianco-Miotto T., Leemaqz S.Y.,

Jankovic-Karasoulos T., Perkins AV, Norman RJ, Dekker GA, Roberts CT. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in early pregnancy, and the association with fertility. *Nutrients*. 2019. 11:1609.

Grimbizis G.F., Camus M., Tarlatzis B.C., Bontis J.N., Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001 Mar-Apr;7(2):161-74.

Gundersen T.D., Jørgensen N., Andersson A.M., Bang A.K., Nordkap L., Skakkebæk N.E., Priskorn L., Juul A., Jensen T.K. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol* 2015 Sep 15;182(6):473-81.

Gupta S, Goldberg J.M., Aziz N., Goldberg E., Krajcir N., Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):247-57.

Hartz A.J., Barboriak P.N., Wong A., Katayama K.P., Rimm A.A. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes*. 1979;3(1):57-73.

Hatch E.E., Wise L.A., Mikkelsen E.M., Christensen T., Riis A.H., Sørensen H.T., Rothman K., Caffeinated beverage and soda consumption and Time to pregnancy. *Epidemiology*. 2012 May ; 23(3): 393-401.

Hayden R.P., Flannigan R., Schlegel P.N. The Role of Lifestyle in Male Infertility: Diet, Physical Activity, and Body Habitus. *Curr Urol Rep*. 2018;19(7):56.

Henriques M.C., Loureiro S., Fardilha M., Herdeiro M.T., The Role of Endocrine-Disrupting Chemicals in Male Fertility Decline. 2019.

Hession, M., Rolland, C., Kulkarni, U., Wise, A., Broom, J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. Low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes. Rev*. 2009, 10, 36-50.

Holoch K.J., Lessey B.A. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):429-38.

Hull M.G., North K., Taylor H., Farrow A., Ford W.C. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril.* 2000;74:725-733.

Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):e377-e384.

Irani M., Amirian M., Sadeghi R., Lez J.L., Latifnejad Roudsari R. The effect of folate and folate plus zinc supplementation on endocrine parameters and sperm characteristics in sub-fertile men: a systematic review and meta-analysis. *Urol J.* 2017. 14:4069- 4078.

Irvine S., Cawood S., Richardson D., MacDonald E., Aitken J., Evidence of deteriorating semen quality in United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ* 1996; 312: 467-471.

Jacobsen B.K., Jaceldo-Siegl K., Knutsen S.F., Fan J., Oda K., Fraser G.E. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2. *Int J Womens Health.* 2014. 6:377-384.

Jayawardena R., Ranasinghe P., Ranathunga T., Mathangasinghe Y., Wasalathanthri S., Hills A.P.. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review. *Nutr Rev.* 2020;78(6):498–513.

Jensen T.K., Hjollund N.H., Henriksen T.B., Scheike T., Kolstad H., Giwercman A., Ernst E., Bonde J.P., Skakkebaek N.E., Olsen J., Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ.* 1998;317:505-510.

Jordan T., Ngo B., Jones P.A. The use of cannabis and perceptions of its effect on fertility among infertility patients. *Human Reproduction Open* 2020;2020:1-8.

Jungheim E.S., Schoeller E.L., Marquard K.L., Loudon E.D., Schaffer J.E., Moley K.H. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology.* 2010;151(8):4039–46.



Jungheim E.S., Travieso J.L., Hopeman M.M. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev.* 2013;71 Suppl 1:S3–8.

Karayiannis D., Kontogianni M.D., 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.

Kasum M, Oreskovic S, Cehic E, Lila A, Ejubovic E, Soldo D. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(3):184–8

Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent European J Urol.* 2015;68(1):79–85.

Kinney A., Kline J., Kelly A., Reuss M.L., Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod.* 2007;22:1175-1185.

Le W., Su S.H., Shi L.H., Zhang J.F., Wu D.L. Effect of male body mass index on clinical outcomes following assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Andrologia.* 2016;48(4):406–24.

Leslie S.W., Siref L.E., Soon-Sutton T.L., Moien A.B. Khan. *Male Infertility, StatPearls*, 2021.

Liese A.D., Roach A.K., Sparks K.C., Marquart L., D'Agostino R.B. Jr, Mayer-Davis E.J. Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2003. 78:965-971.

Liu C.Y., Chou Y.C., Chao J.C., Hsu C.Y., Cha T.L., Tsao C.W. The association between dietary patterns and semen quality in a general Asian population of 7282 males. *PLoS One.* 2015. 10:e0134224.

Liu Y., Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction.* 2017;154(4):R123–31.

Luzzo K.M., Wang Q., Purcell S.H., Chi M, Jimenez P.T., Grindler N., Schedl T., Moley K.H. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One*. 2012;7(11).

Mai Z., Lei M., Yu B., Du H., Liu J.. The effects of cigarette smoke extract on ovulation, oocyte morphology and ovarian gene expression in mice. *PLoS One* 2014 Apr 28;9(4).

Majzoub A., Agarwal A.. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol*. 2018. 16:113-124.

Marinelli D., Gaspari L., Pedotti P., Taioli E. Mini-review of studies on the effect of smoking and drinking habits on semen parameters. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207: 185-192.

Martínez-Soto J.C., Domingo J.C., Cordobilla B., Nicolás M., Fernández L., Albero P., Gadea J., Landeras J., Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med*. 2016. 62:387-395.

Martini A.C., Molina R.I., Estofan D., Senestrari D., Fiol de Cuneo M., Ruiz R.D., Effect of alcohol and cigarette consumption on human semen quality. *Fertil Steril* 2004; 82: 374-377.

Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., Vanderpoel S., Stevens G.A. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9.

McGrice M., Porter J.. The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight and Obese Women: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Feb 27;9(3):204.

Meeker J.D. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas*. 2010; 66(3):236-241.

Mendelson J.H., Lukas S.E., Mello N.K., Amass L., Ellingboe J., Skupny A. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;94:464-467.

Meyer W.R., Castelbaum A.J., Somkuti S., Sagoskin A.W., Doyle M., Harris J.E., Lessey B.A. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1997 Jul;12(7):1393-8.

Mínguez-Alarcón L., Afeiche M.C., Chiu Y.H., Vanegas J.C., Williams P.L., Tanrikut C., Toth T.L., Hauser R., Chavarro J.E. Male soy food intake was not associated with in vitro fertilization outcomes among couples attending a fertility center. *Andrology*. 2015. 3:702-708.

Mínguez-Alarcón L., Chavarro J.E., Mendiola J., Roca M., Tanrikut C., Vioque J., Jørgensen N., Torres-Cantero A.M. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. *Asian J Androl*. 2017. 19:184-190.

Moore V.M. and Davies MJ (2005) Diet during pregnancy, neonatal outcomes and later health. *Reprod Fertil Dev* 17,341–348.

Mumford S.L., Garbose R.A., Kim K., Kissell K., Kuhr D.L., Omosigho U.R., Perkins N.J., Galai N., Silver R.M., Sjaarda LA., Plowden T.C., Schisterman E.F.. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018.

Muthusami K.R., Chinnaswamy P., Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005;84:919-924.

Nassan F.L., Chavarro J.E., Tanrikut C. Diet and men's fertility: does diet affect sperm

quality?. *Fertil Steril*. 2018. 110:570-577.

Nichols J.E., Crane M.M., Higdon H.L., Miller P.B., Boone W.R. Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2003;79(3):645–7.

Olive D.L., Pritts E.A. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*. 2001 Jul 26;345(4):266-75.

Olmedo S., Chillik C., Kopelman S., Definition and causes of infertility. *Reproductive BioMedicine Online* 2000.

Oostingh E.C., Steegers-Theunissen R.P., de Vries J.H., Laven J.S., Koster M.P. Strong adherence to a healthy dietary pattern is associated with better semen quality, especially in men with poor semen quality. *Fertil Steril*. 2017. 107:916-923.

Pacey A.A., Povey A.C., Clyma J.A., McNamee R., Moore H.D., Baillie H., Cherry N.M. Participating Centres of Chaps-UK. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Hum Reprod* 2014 Aug;29(8):1629-36.

Pantasri T., Norman R.J. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(2):90–4.

Paoli A., Rubini A., Volek J.S., Grimaldi K.A., Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Aug; 67(8):789-96.

Pasquali R., Pelusi C., Genghini S., Cacciari M., Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9(4):359–72.

Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1905-11.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril*. 2008;90(5 suppl):S1-S6.

Pritts E.A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 2001 Aug; 56(8):483-91.

Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Nohr E.A., Bonde J.P., Sorensen T.I., Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1634–7.

Ramlau-Hansen, Thulstrup A.M., Storgaard L., Toft G., Olsen J., Bonde J.P. In Prenatal exposure to tobacco smoking a cause of poor semen quality? *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1372-1379.

Ranganathan P., Rao K.A., Thalaivarasai Balasundaram S. Deterioration of semen quality and sperm-DNA integrity as influenced by cigarette smoking in fertile and infertile human male smokers-A prospective study. *J Cell Biochem* 2019.

Ricci E., Noli S., Ferrari S., La Vecchia I., Cipriani S., De Cosmi V., Somigliana E., Parazzini F. Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic. *Andrology*. 2018. 6:690-696.

Robker R.L. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology*. 2008;15(2):115–21.

Rodprasert W., Toppari J., Virtanen H.E., Endocrine Disrupting Chemicals and Reproductive Health in Boys and Men. *Front Endocrinol* 2021.

Salas-Huetos A., Moraleda R., Giardina S., Anton E., Blanco J., Salas- Salvadó J., Bulló M. Effect of nut consumption on semen quality and functionality in healthy men consuming a Western-style diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018. 108: 953-962.

Salazar-Martinez E., Willett W.C., Ascherio A., Manson J.E., Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Hu F.B. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;140:1-8.

Seppälä M., Ranta T., Hirvonen E. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. *Lancet.* 1976 Jan 31;1(7953):229-30.

Shaaker M., Rahimipour A., Nouri M., Khanaki K., Darabi M., Farzadi, L., Shahnazi V., Mehdizadeh A., Fatty acid composition of human follicular fluid phospholipids and fertilization rate in assisted reproductive techniques. *Iran Biomed J.* 2012. 16:162-168.

Shi K., Lu D., Dai Z. Correlation study of the microelement content in male infertility patients' blood and semen. *Chin J Hum Sex.* 2014. 23(5):28-30.

Shiloh H., Lahav-Baratz S., Koifman M., Ishai D., Bidder D., Weiner-Meganzi Z., Dirnfeld M. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Hum Reprod* 2004;19(1):157-9.

Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hart R.J. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020.

Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):22.

Slopien R., Horst N., Jaremek J.D., Chinniah D., Spaczynski R. The impact of surgical treatment of obesity on the female fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(2):100–2.

Souter I., Chiu Y.H., Batsis M., Afeiche M.C., Williams P.L., Hauser R., Chavarro J.E., The association of protein intake (amount and type) with ovarian antral follicle counts among infertile women: results from the EARTH prospective study cohort. *BJOG.* 2017. 124: 1547-1555.

Sundaram R., Mumford S.L., Buck Louis G.M. Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Hum Reprod.* 2017;32(3):662–8.

Szkodziak F., Krzyzanowski J. , Szkodziak P. Psychological aspects of infertility: A systematic review. *Journal of International Medical Research,* 2020.

Talmor A., Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29(4):498–506.

The Eshre Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update.* 2006.

Tiwari S., Kc N., Thapa S., Ghimire A., Bijukchhe S., Sah G.S., Isnuwardana R. Semen parameters in men recovered from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26(1):44.

Toledo E., Lopez-del Burgo C., Ruiz-Zambrana A., Donazar M., Navarro-Blasco I., Martínez-González M.A., de Irala J., Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study. *Fertil Steril.* 2011. 96:1149-1153.

Tolstrup J.S., Kjaer S.K., Holst C., Sharif H., Munk C., Osler M., Schmidt L., Andersen A.M., Grønbaek M. Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82:744-749.

Ula Abed Alwahab M.B., Kevin M. Pantalone D.O., Bartolome Burguera M.D., A ketogenic diet may restore fertility in women with polycystic ovary syndrome: a case series. *AAACE Clinical Case Reports*, 2018.

Van der Steeg J.W., Steures P., Eijkemans M.J., Habbema J.D., Hompes P.G., Burggraaff J.M., Oosterhuis G.J., Bossuyt P.M., van der Veen F., Mol B.W. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23(2):324–8.

Vanegas J.C., Afeiche M.C., Gaskins A.J., Mínguez-Alarcón L., Williams P.L., Wright D.L., Toth T.L., Hauser R., Chavarro J.E. Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2015. 103:749-755.e2.

Wattanakumtornkul S., Damario M.A., Stevens Hall S.A. Thornhill A.R., Tummon I.S. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril.* 2003;80(2):336–40.

Westhoff C, Murphy P, Heller D. Predictors of ovarian follicle number. *Fertil Steril*. 2000 Oct;74(4):624-8.

Weström L., Joesoef R., Reynolds G., Hagdu A., Thompson S.E.. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis*. 1992 Jul-Aug;19(4):185-92.

Wilcox A., Weinberg C., Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet*. 1988;2:1453-1456.

Winters B.R., Walsh T.J. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am*. 2014 Feb;41(1):195-204.

Wise L.A., Wesselink A.K., Tucker K.L., Saklani S., Mikkelsen E.M., Cueto H., Riis A.H., Trolle E., McKinnon C.J., Hahn K.A., Rothman K.J., Sørensen H.T., Hatch E.E., Dietary fat intake and fecundability in 2 preconception cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2018. 187:60-74.

Wittemer C., Ohl J., Bettahar-Lebugle K., Viville S., Nisand I. A quantitative and morphological analysis of oocytes collected during 438 IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17(1):44–50.

Wocławek-Potocka I., Mannelli C., Boruszewska D., Kowalczyk- Zieba I., Waśniewski T., Skarżyński D.J. Diverse effects of phytoestrogens on the reproductive performance: cow as a model. *Int J Endocrinol*. 2013. 2013:650984.

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. 6:22386.

Zheng L.P., Zhu X., Qin H.Y., Xu C.L., Li S.K. The comparative analysis of trace elements in blood and seminal plasma of infertile and healthy male. *Prog Mod Biomed*. 2012. 2012:681-683.