MASCHIO A RISCHIO

Prof. Andrea Lenzi

Professore Ordinario di Endocrinologia
Dipartimento di Fisiopatologia Medica
Università di Roma "Sapienza"

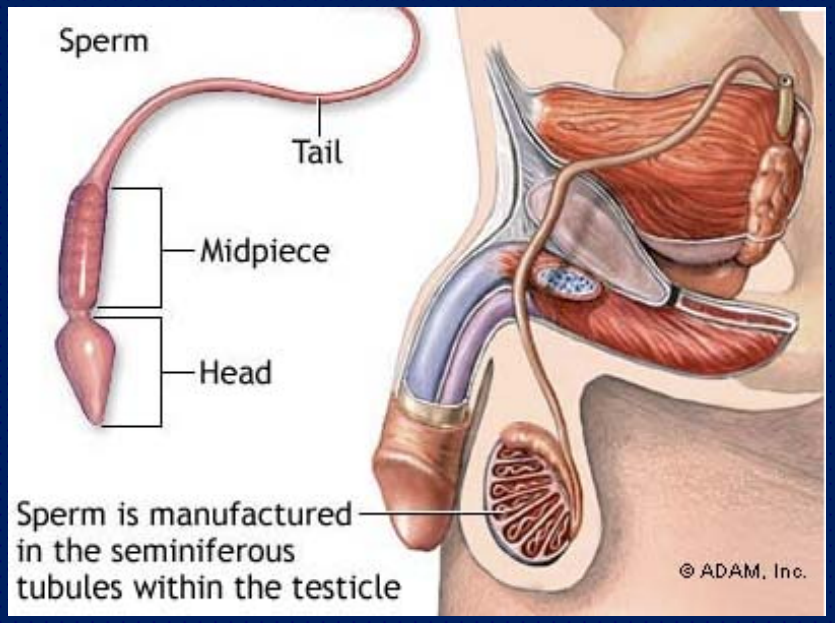
Presidente Consiglio Nazionale Universitario (CUN)

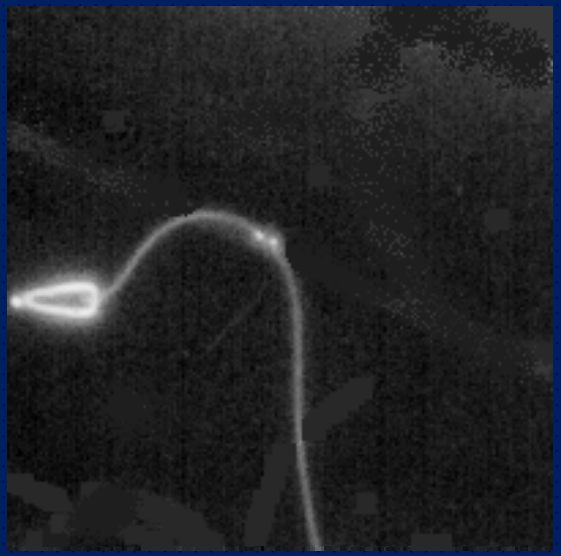
Negli ultimi anni si è osservato un progressivo aumento di patologie che colpiscono le gonadi maschili,

dall'infertilità maschile alle

patologie tumorali testicolari

L'insieme di queste alterazioni viene denominata sindrome della **'disgenesia gonadica'**





Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries

World Health Organization

Per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il

15-20% delle coppie nei Paesi industrializzati soffre di infertilità e il fattore maschile ne è responsabile nel **35-40%.**

Negli ultimi trent'anni l'infertilità maschile in Italia è raddoppiata.

J Endocrinol Invest. 2000 Jun;23(6):402-11.

Myth and reality of the decline in semen quality: an example of the relativity of data interpretation.

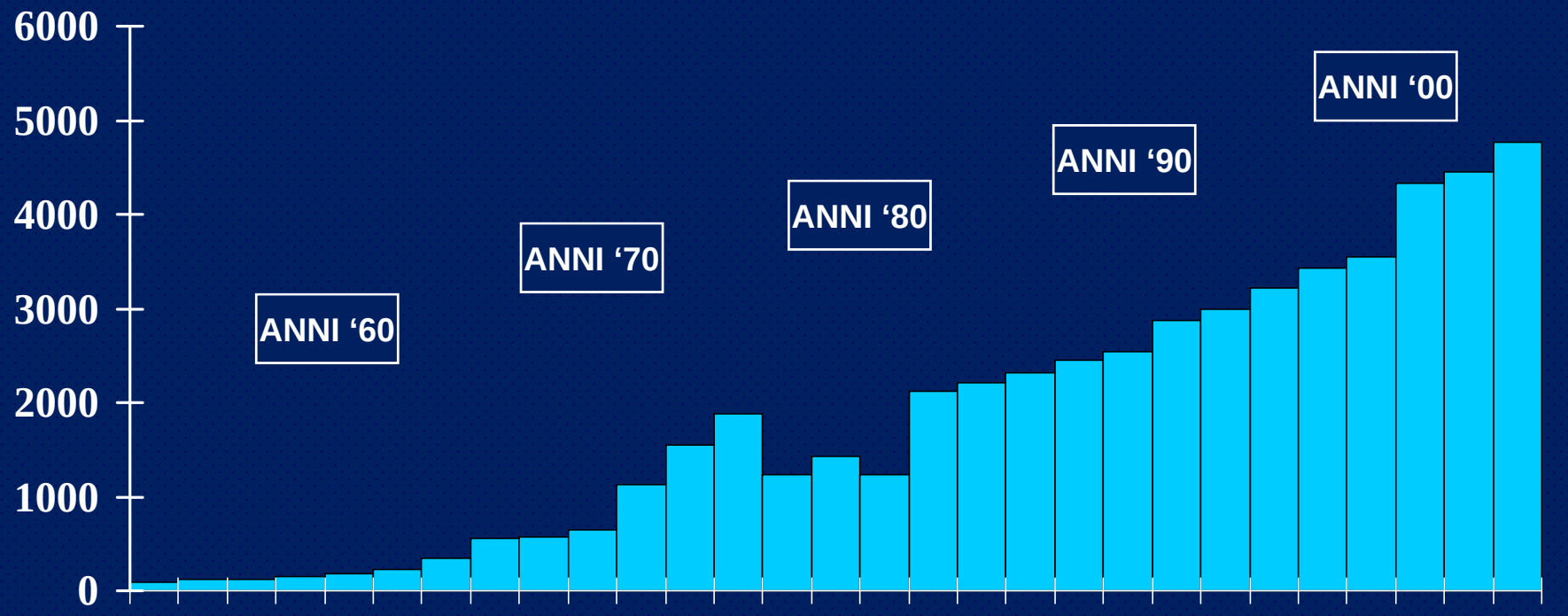
Gandini L, Lombardo F, Culasso F, Dondero F, Lenzi A.

Department of Medical Pathophysiology, Policlinico Umberto I, University of Rome La Sapienza, Italy.

Il problema sociale dell'infertilità di coppia: pandemia dei paesi occidentali

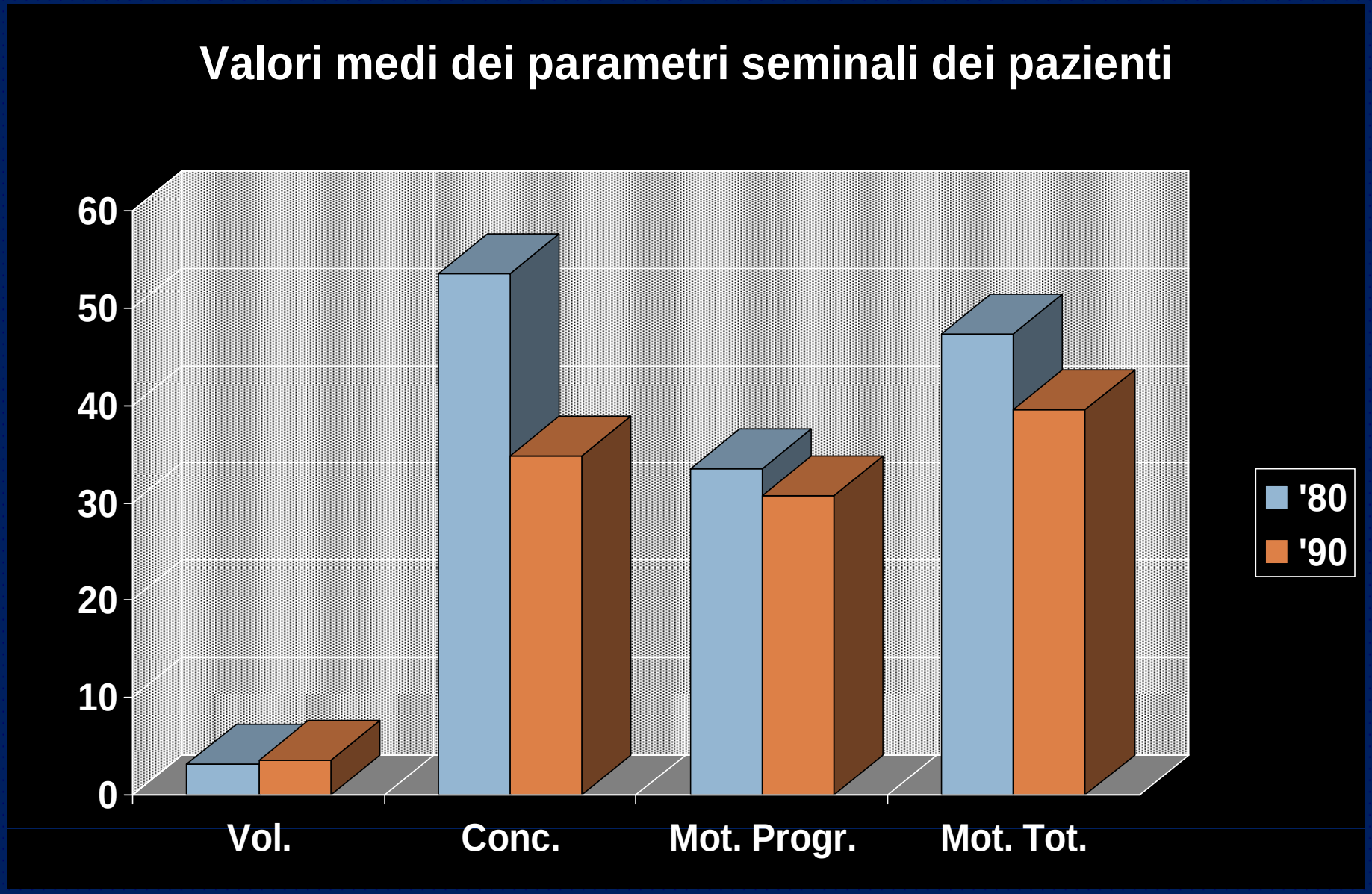
LABORATORIO DI SEMINOLOGIA ED IMMUNOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE
DIP. FISIOPATOLOGIA MEDICA
UNIVERSITA' DI ROMA "LA SAPIENZA"

NUMERO NUOVE ANALISI SEMINALI PER ANNO



INCREMENTO DELLA RICHIESTA DI ANALISI SEMINALI DALLA FINE DEGLI ANNI '60 A OGGI

Peggioramento dei parametri seminali nel tempo



Journal of Endocrinological Investigation, "Myth and reality of the decline in semen quality: An example of the relativity of data interpretation". 23:402, 2000.

Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion

N.E. Skakkebæk1, E. Rajpert-De Meyts and K.M. Main

Studi internazionali mostrano un aumento >100% nelle patologie che caratterizzano la **disgenesia gonadica:** infertilità, tumori, alterazioni dello sviluppo dei genitali.

Si tratta di una **alterazione dei caratteri sessuali maschili**.

Es. tra gli anni ’70 e ’90, **ipospadia +58%** in Europa e USA: picco di incidenza fino ad 1 caso su 300 nuovi nati.

Paulozzi lj et al. pediatrics,1997;
Paulozzi lj.environmental health perspectives 1999;
Toppari j et al. human reproduction update 2001;
Boisen ka et al. lancet 2004;
Skakkebaek ne et al human reproduction 2001

Oestrogenic potencies of Zeranol, oestradiol, diethylstilboestrol, Bisphenol-A and genistein: implications for exposure assessment of potential endocrine disrupters

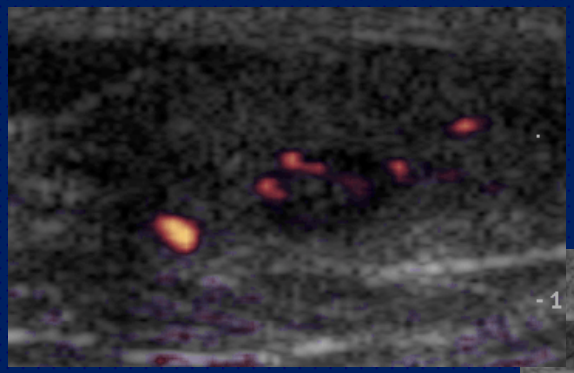
Henrik Leffers[1], Michael Næsby, Brian Vendelbo, Niels E.Skakkebæk, and Marianne Jørgensen

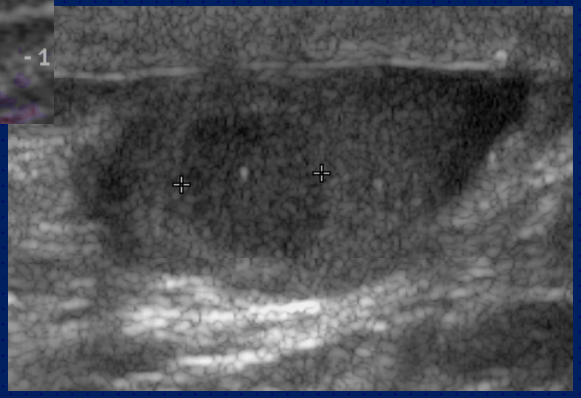
Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

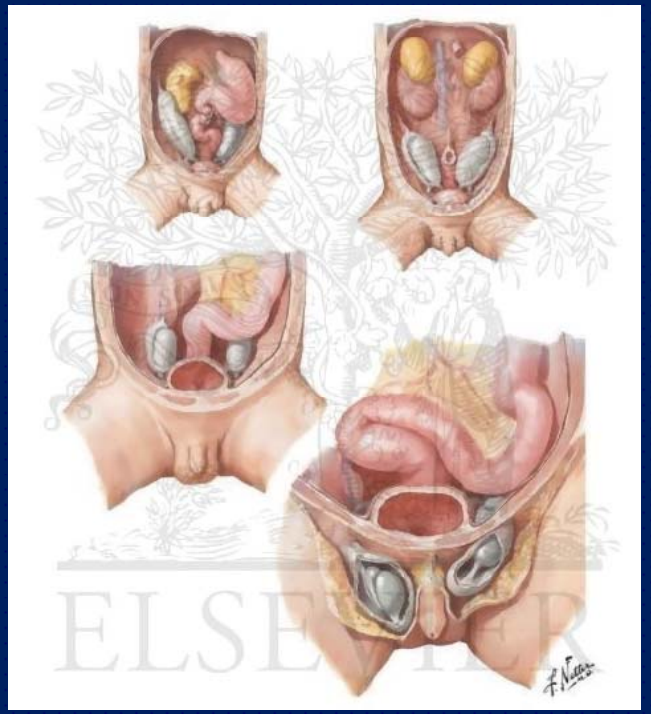
Tra le altre patologie della ‘disgenesia gonadica’ il **criptorchidismo**: i casi sono raddoppiati tra gli anni ’50 e ‘70 in Inghilterra e Scozia.

Infine per il **carcinoma testicolare**, di cui il criptorchidismo è un fattore di rischio: un aumento di incidenza del +5% ogni anno dagli anni 60 agli anni 90 (registro Danese **+150% in 30 anni**).

Attualmente è la neoplasia maligna più frequente nei maschi tra 15 e 40 anni. [8-10 nuovi casi/anno per 100.000 abitanti; circa 4000 nuovi casi ogni anno in Italia]

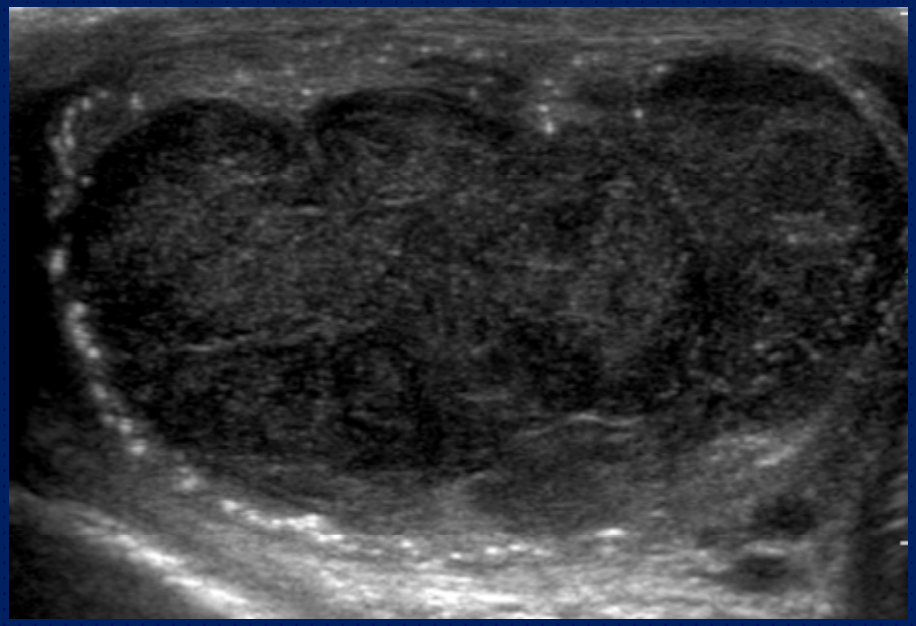


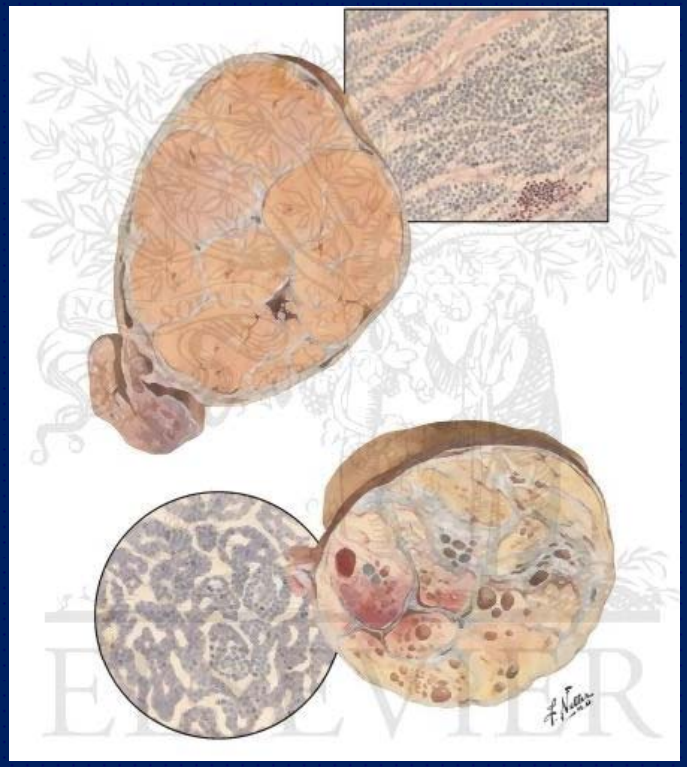




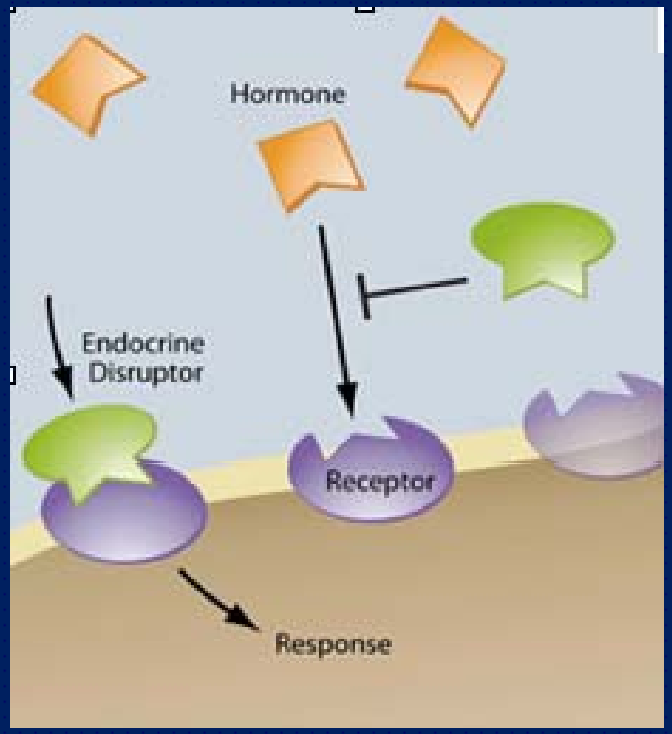
In particolare si è assistito ad un incremento costante dei **tumori gonadici in giovane età**.

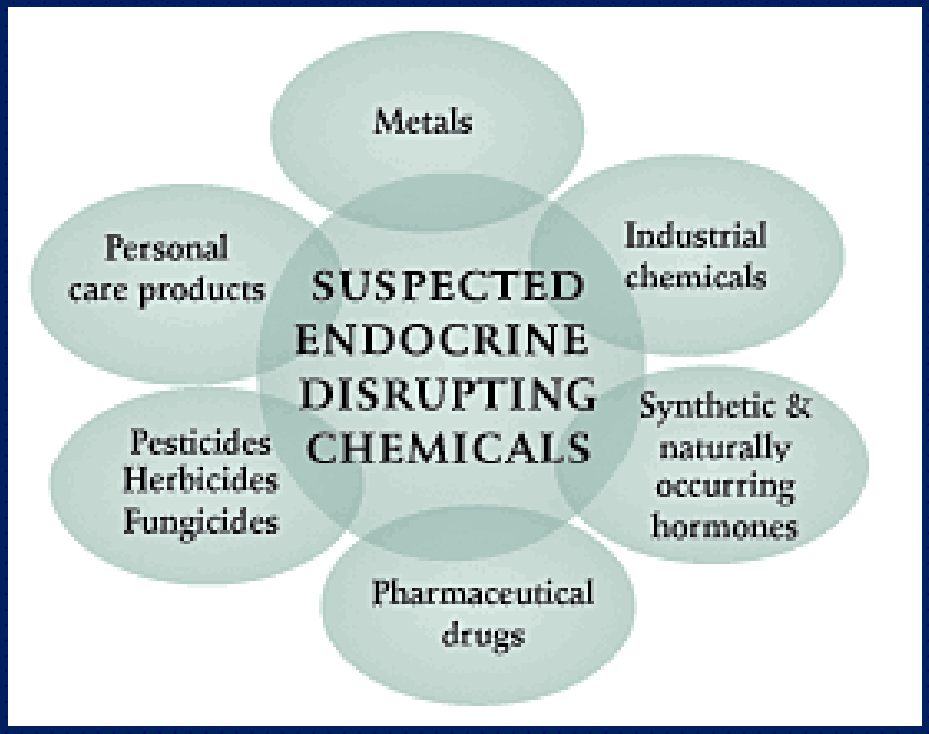
Negli USA e in alcuni paesi del Nord Europa, l'incidenza del cancro testicolare è quadruplicata tra gli anni '40 e '80 ed è aumentata significativamente in zone a bassa incidenza (Finlandia).





Si ritiene che il cambiamento dell'epidemiologia delle malformazioni genitali maschili, dell'infertilità e del tumore testicolare sia legata all'azione di agenti chimici, contenuti nell'ambiente ed in alcuni alimenti, che si comportano con **azione ormono-simile** e quindi interferiscono con il sistema endocrino, denominati dalla United States Environmental Protection Agency (US EPA) come *Endocrine-disrupting chemicals (EDC)*





ENDOCRINE DISRUPTORS (EDC)

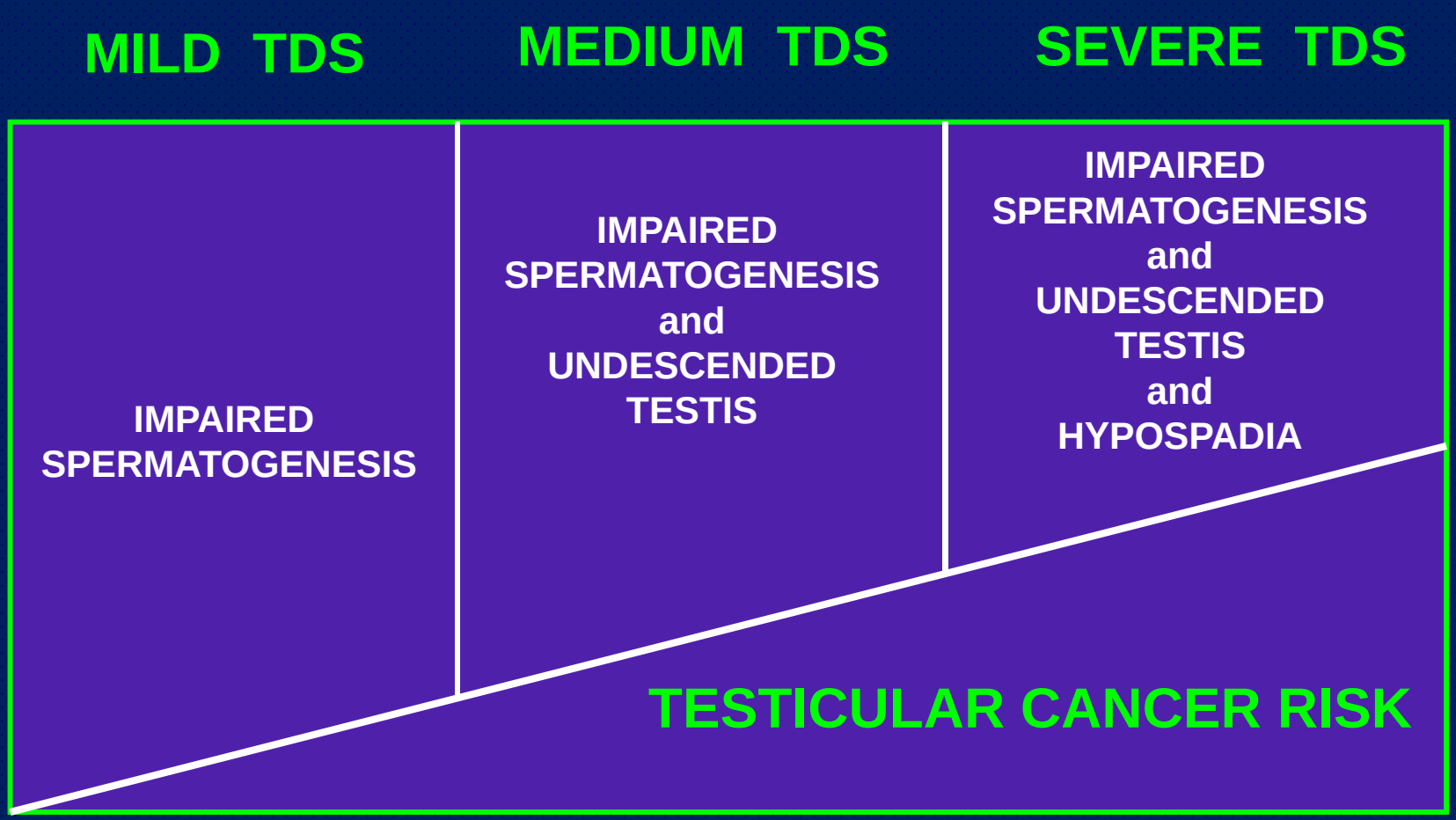
		AZIONE:
FARMACI O ESTROGENI SINTETICI	**17-b estradiolo** **Dietilstilbestrolo (DES)**	
FITOESTROGENI	**isoflavonoidi** **cumestani** **lignani** **stilbeni**	**•Antiossidante** **•Estrogenica** **•Anti-estrogenica**
PESTICIDI	**organofosforici;** **carbammati;** **piretroidi sintetici;** **organoclorurati;** **Fenossiacetici;**	**•Anti-androgenica** **•Stimolo espressione Recettore Estrogenico**
PLASTIFICANTI prodotti derivanti dalla combustione del PVC	**FTALATI** **DIOSSINE**	**•Debole attività estrogenica in vitro**
SOSTANZE DI ORIGINE INDUSTRIALE	**fenoli;** **ritardanti di fiamma;** **acido perfluorooctanico;** **diossine;** **alcuni metalli pesanti**	**•Anti-androgenica**

Tra gli EDC le sostanze che hanno una struttura chimica simile a quella degli estrogeni naturali o che hanno affinità per il loro recettore **(Xenoestrogeni)** si ritiene siano i maggiori responsabili dell'aumento della sindrome della disgenesia gonadica.



ENDOCRINE DISRUPTORS

TESTICULAR DYSGENESIS SYNDROME TDS



Impatto sanitario e ambientale:
NON NOTO – SOTTOSTIMATO?

- potenziali effetti sugli esseri viventi anche a **basse dosi**
- effetto tossico legato alla **sommazione** di molti agenti
- esposizione durante la vita **intrauterina** o **neonatale**
- presenza **ubiquitaria**
- **persistenza** nell'ambiente
- difficoltà di studiarne la **tossicologia**
- possibili effetti **epigenetici**



BIOACCUMULATION

BIOMAGNIFICATION

La concentrazione di EDC aumenta attraverso la catena alimentare

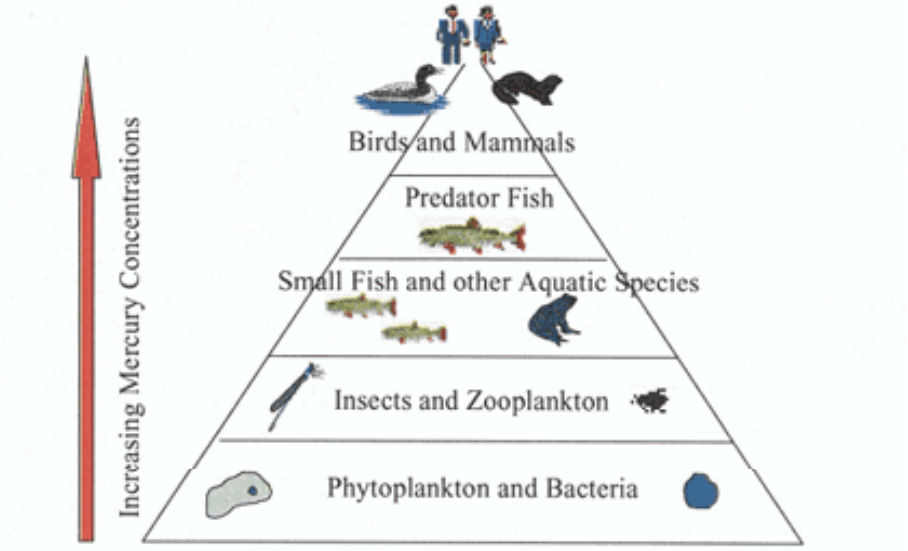
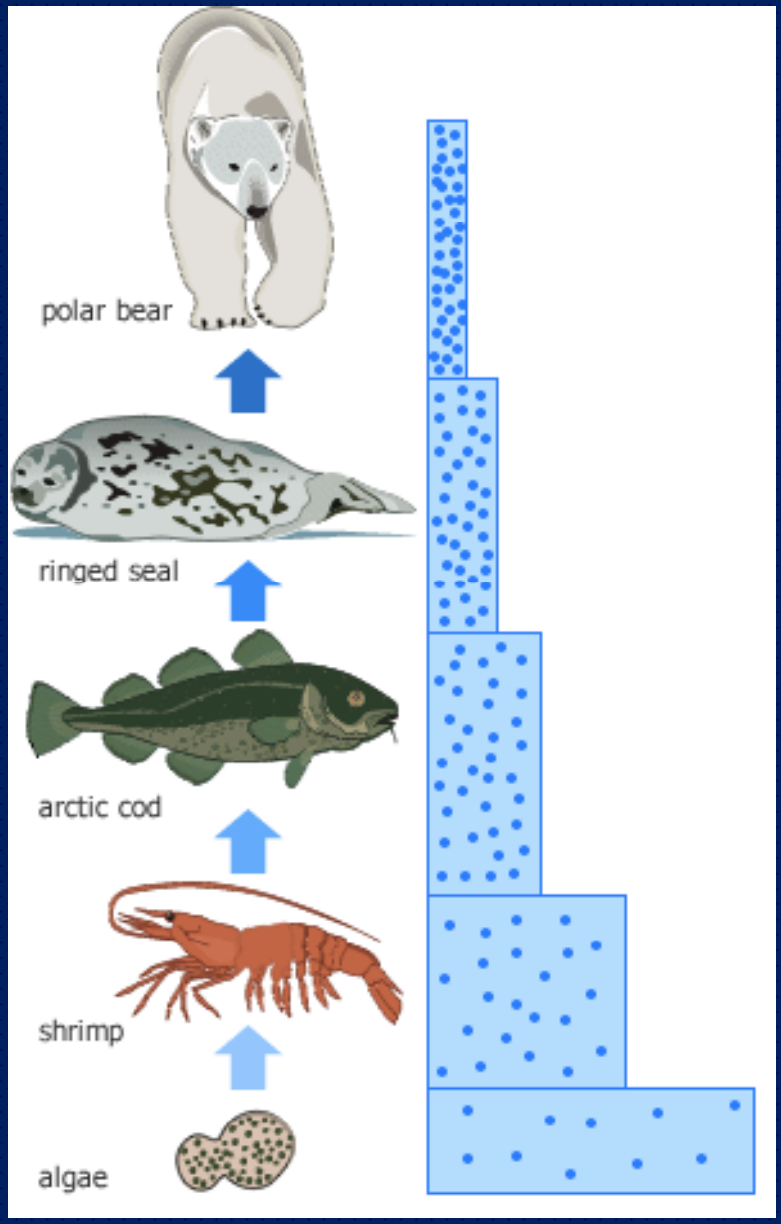


Figure 1. Accumulation of mercury in the food chain.

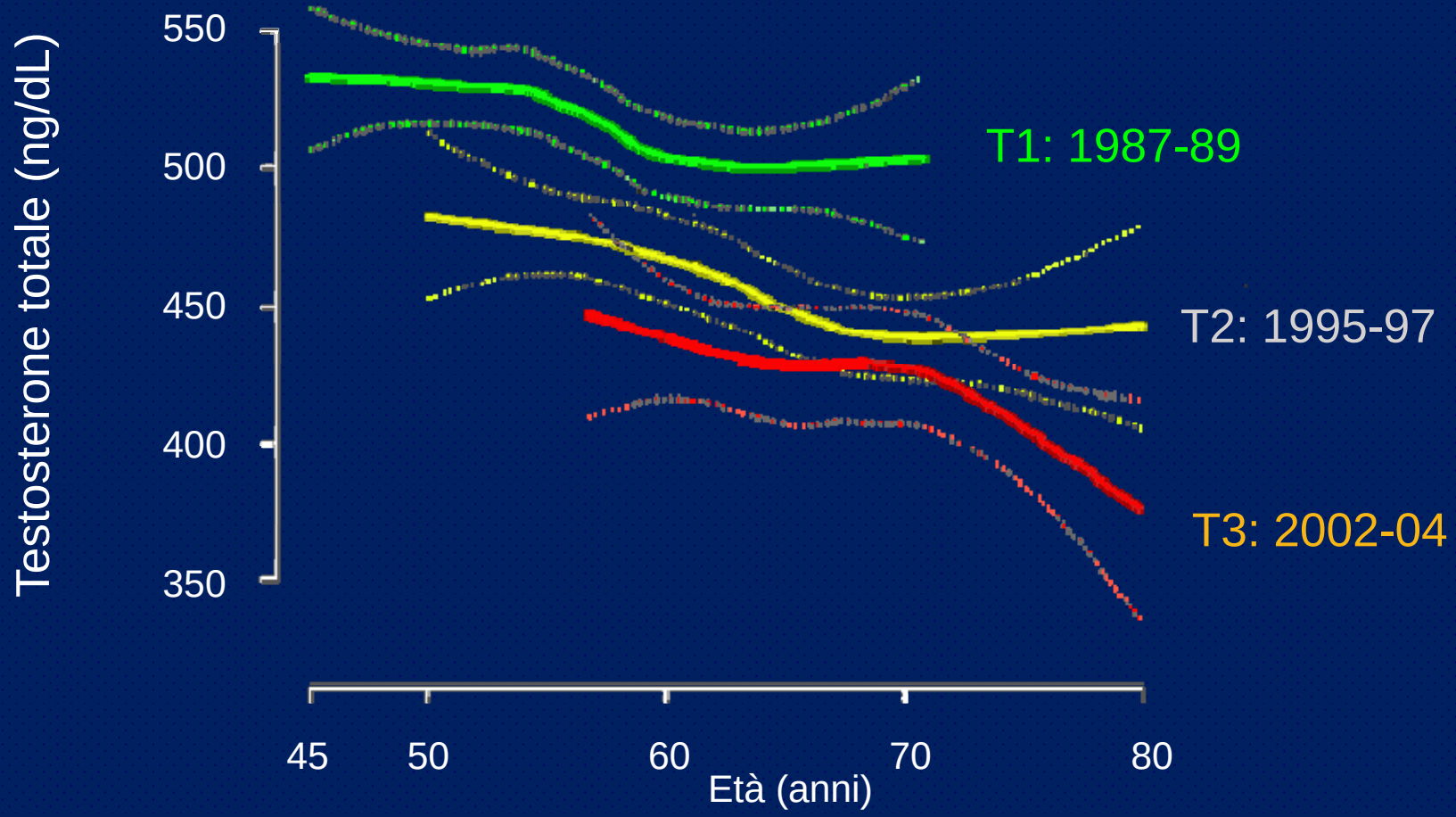
(Reprinted from Clean the Rain, Clean the Lakes: National Wildlife Federation, 2000)



Non si tratta solo di fertilità o di spermatozoi:
l'androgenizzazione dell'uomo occidentale è in costante calo !

A Population-Level Decline in Serum Testosterone Levels in American Men

Thomas G. Travison, Andre B. Araujo, Amy B. O'Donnell, Varant Kupelian, and John B. McKinlay
New England Research Institutes, Watertown, Massachusetts 02472



Nei paesi occidentali viviamo esposti quotidianamente ad una serie di fattori che abbassano i livelli di testosterone.

J. Endocrinol. Invest. 28 (Suppl. to no. 3): 14-22, 2005

Risk factors for androgen decline in older males: Lifestyle, chronic diseases and drugs

A.M. Isidori, and A. Lenzi
Department of Medical Physiopathology, "La Sapienza" University, Rome, Italy

Table 1 - *Effects of common drugs on the principal liver enzyme involved in sex hormone metabolism (P450 3A3/4).*

Induction of P450 3A3/4	Inhibition of P450 3A3/4	Other substrates
- Anticonvulsants: Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, ecc - Rifampicin - Glucocorticoids - Ethanol	- Antifungals: Ketoconazole, fuloconazole, itraconazole, ecc.	Imipramine, sertraline, amitriptyline, nefazodone, fluoxetine, alprazolam, midazolam, spironolactone, cimetidine, nifedipine, diltiazem, protease

L'esposizione prenatale o perinatale a xenoestrogeni produrrebbe effetti ritardati osservabili solo alla pubertà o nell'età adulta.

Questo significa che ci accorgiamo di eventuali danni **15-30 anni dopo**, quando i maschi esposti vanno incontro a pubertà o cercano di riprodursi.

RITARDO → Difficoltà applicazione STRATEGIE DI PREVENZIONE

TABLE 1. Disorders of the human reproductive system possibly involving EDCs in their pathogenesis: A sexually dimorphic life cycle perspective

	Fetal/neonatal	Prepubertal	Pubertal	Adult
Processes	Intrauterine growth Sexual differentiation	Adrenarche	Gonadarche	Spermatogenesis Ovulation Hormonal control of prostate, breast, uterus, and lactation
Male disorders	IUGR (15) Cryptorchidism (14, 20)[a] Hypospadias (14, 20)[a]	Premature pubarche	Small testes and high FSH (18) Early puberty (25) Delayed puberty (25)	Oligospermia (14, 20)[a] Testicular cancer (14, 20)[a] Prostate hyperplasia (24)
Female disorders	IUGR	Premature thelarche (25) Peripheral precocious puberty (17) Premature pubarche (18)	Secondary central precocious puberty (17, 27) PCOS (18, 25) Delayed ovulatory cycles (17, 18)	Vaginal adenocarcinoma (19, 28) Disorders of ovulation (29) Benign breast disease (29, 31) Breast cancer (30, 31) Uterine fibroids (29) Disturbed lactation (29)

[a] Cryptorchidism, hypospadias, oligospermia and testicular cancer are four components of the "testicular dysgenesis syndrome" as a common entity.

Una caratteristica di tali sostanze è la loro capacità di **accumularsi nel tessuto adiposo degli animali e dell'uomo** → **Obesità**

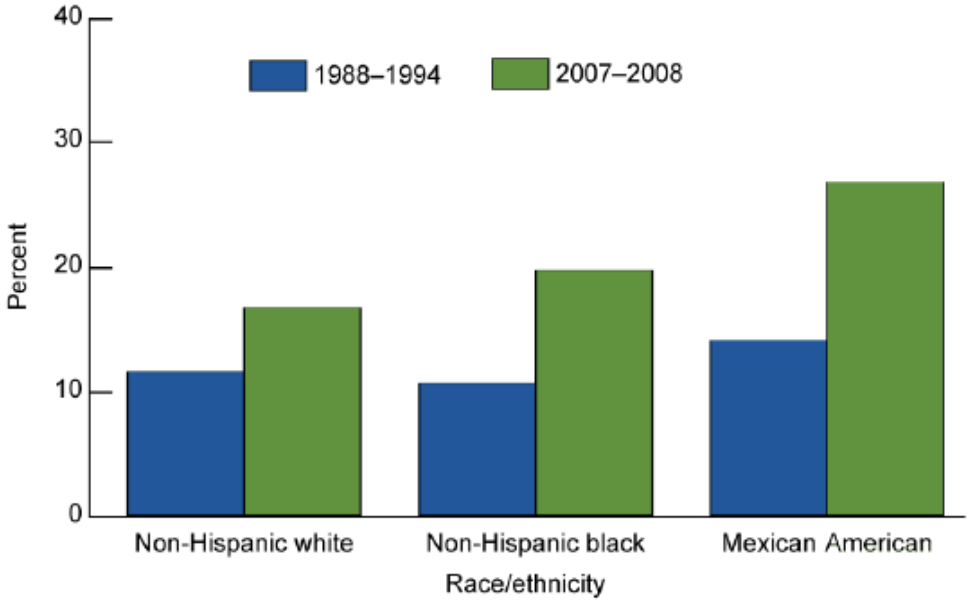


- **LENTO RILASCIO** (possono impiegare anni prima di raggiungere un livello biologicamente attivo)
- **MISCELAZIONE** con altri prodotti (creazione di un composto più forte)
- **METABOLIZZAZIONE** (creazione di prodotti dannosi che si trasmettono così nella catena alimentare)

June 2010

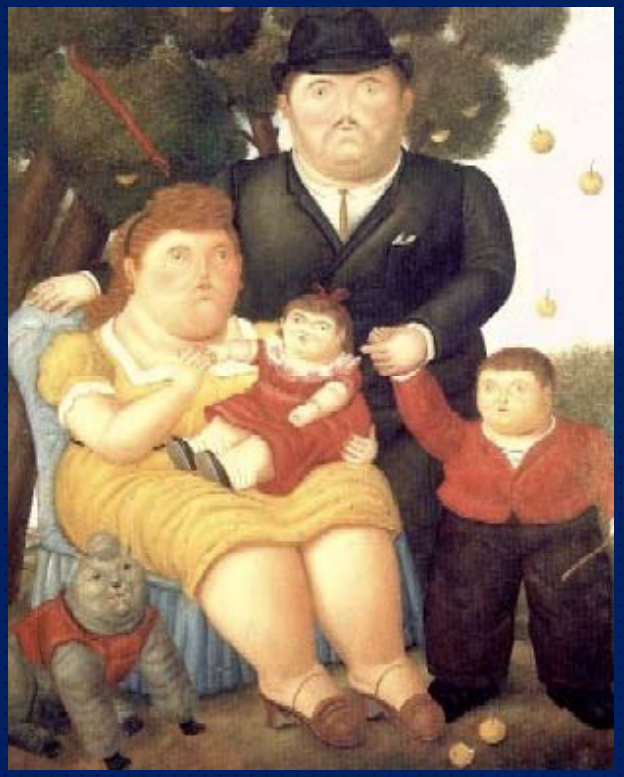
Prevalence of Obesity Among Children and Adolescents: United States, Trends 1963–1965 Through 2007–2008

Figure 2. Prevalence of obesity among boys aged 12–19 years, by race/ethnicity: United States, 1988–1994 and 2007–2008



NOTE: Obesity is defined as body mass index (BMI) greater than or equal to sex- and age-specific 95th percentile from the 2000 CDC Growth Charts.
SOURCES: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III 1988–1994 and NHANES 2007–2008.

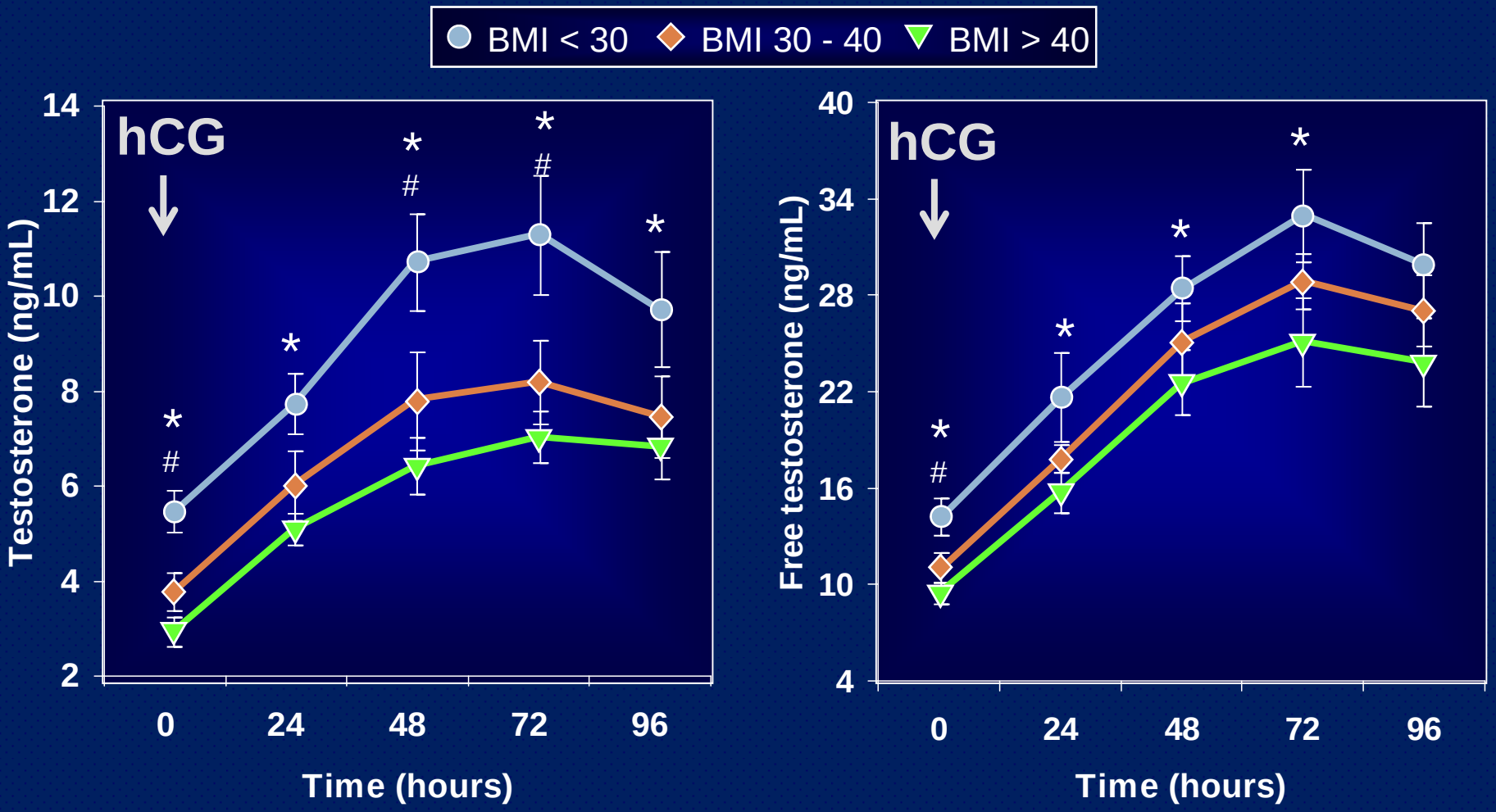
Tra questi fattori uno è l'OBESITA'



In ITALIA: 1 maschio su 4 tra i 35 e i 74 anni è obeso, il 24% dei bambini tra i 6 e gli 11 anni è in sovrappeso e il 12% è obeso.

(Associazione italiana di dietetica e nutrizione clinica - ADI)

Hormonal Parameters after hCG Stimulation (5000 IU i.m.)



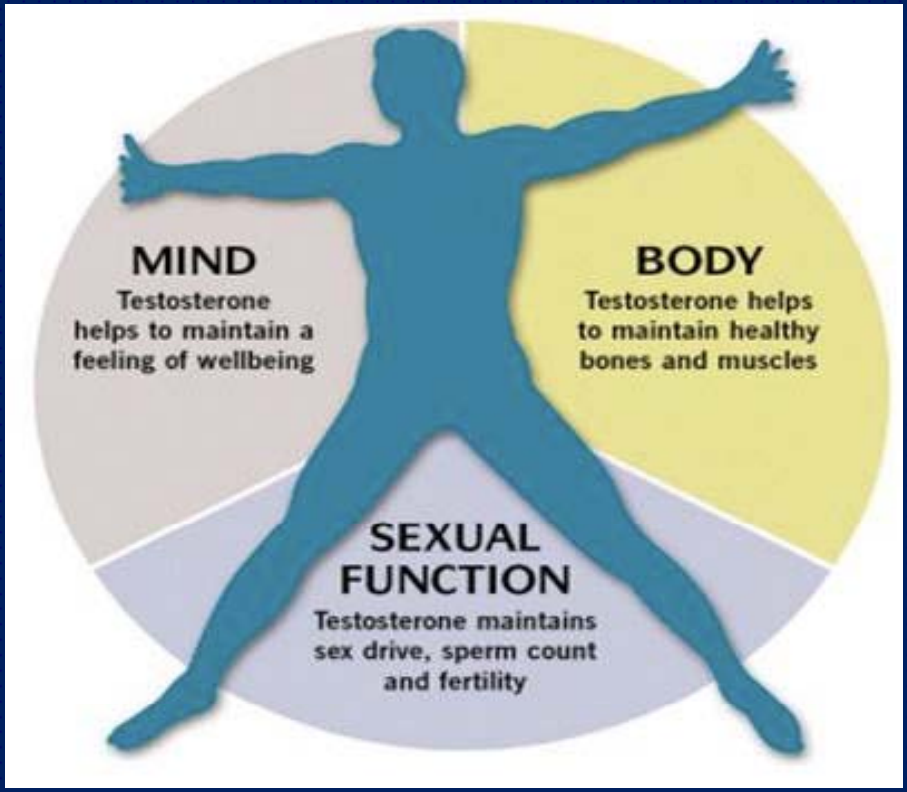
*p < 0.05: BMI < 30 vs. BMI > 40

# p < 0.05: BMI < 30 vs. BMI 30 - 40

Isidori AM et al. J Clin Endocrinol Metab 84 (10): 3673-3680 (1999)

Quindi l’aumento delle patologie andrologiche sarebbe secondario ad un vero e proprio fenomeno di **“estrogenizzazione”** del maschio inducendo un

IPOGONADISMO SUBCLINICO CRONICO



Gli Stati Uniti e la Commissione Europea hanno approvato due documenti ufficiali: il ***"Food Protection Quality Act"*** e il "***Community Strategy for Endocrine Disruptors"*** per sviluppare e migliorare i metodi di screening degli alimenti e per individuare più rapidamente la presenza di **xenoestrogeni**.

Elevato grado di assunzione attraverso una via principale:
LA DIETA





Possiamo veramente parlare di “Maschio a Rischio”?
Non siamo ancora una specie in estinzione.

La prevenzione, l’attenzione, la scienza ed **una medicina di genere dedicata al maschio** riusciranno ad impedire l’uso di sostanze tossiche per le gonadi maschili con i conseguenti danni alle generazioni future.



Come intervenire:



Campagna Amico Andrologo,

promossa dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
con la collaborazione dell'Università degli Studi "Sapienza" di Roma,
del Dipartimento di Fisiopatologia Medica e
della Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS).

**Insegnare alle nuove generazioni a prendersi
cura della propria salute sessuale e riproduttiva,
ormai sempre più minacciata da tante noxe.**

www.amicoandrologo.it

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

ccm Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie

siams

Ministero della Salute