



FUMO, ALCOL, DROGHE E INFERTILITA' MASCHILE

Elena Longhi

Psicologa, psicoterapeuta, Specialista in Sessuologia Clinica, Terapia Familiare, Psiconcologia, Centro di Medicina Sessuale, U.O. Urologia, IRCCS San Raffaele-Università Vita & Salute

La tendenza all'aumento dei disturbi riproduttivi maschili osservata negli ultimi anni può essere associata almeno in parte a fattori legati allo stile di vita come l'obesità, il fumo, l'alcol e alcune droghe illecite come la cocaina, la cannabis ecc.

Lo studio di Gaur et al ha indagato l'impatto specifico dell'alcol e del fumo sulla qualità dello sperma dei partner maschili delle coppie in cerca di un trattamento per l'infertilità primaria. Sono stati analizzati campioni di sperma di 100 alcolisti e 100 fumatori di sigarette, seguendo le linee guida dell'OMS e confrontati con 100 maschi rigorosamente non alcolizzati e non fumatori per la presenza di astenozoospermia, oligozoospermia e teratozoospermia. Risultati: solo il 12% degli alcolisti e il 6% dei fumatori hanno mostrato normozoospermia rispetto al 37% dei maschi non alcolisti non fumatori. Gli alcolisti cronici e i fumatori mostravano astenozoospermia, teratozoospermia e oligozoospermia. Il che dimostra che l'abuso di alcol possa condizionare la morfologia e la produzione dello sperma. Il progressivo deterioramento della qualità dello sperma è legato alla crescente quantità di consumo di alcol e di sigarette fumate.

Queste caratteristiche le ritroviamo anche in uomini forti fumatori e consumatori di alcol con infertilità idiopatica. Collodel e Colleghi ha confrontato la qualità dello sperma di 2 gruppi di uomini con infertilità idiopatica, fumatori (n = 118) e non fumatori (n = 153). È stata eseguita l'analisi convenzionale dello sperma e la morfologia degli spermatozoi è stata valutata mediante microscopia elettronica a trasmissione (TEM). I valori di normalità raccomandati dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sono stati utilizzati come controllo per l'analisi convenzionale dello sperma e i valori dello sperma di 25 uomini di comprovata fertilità sono stati utilizzati per gli indici TEM. I pazienti fumatori sono stati quindi classificati come fumatori lievi (≥ 1 e ≤ 10 sigarette/giorno), moderati (> 10 e < 20 sigarette/giorno) o forti fumatori (≥ 20 sigarette/giorno). La concentrazione degli spermatozoi e l'FI erano significativamente ($P < .05$) differenti tra le 3 classi di fumatori considerate. Confrontando le coppie di classi di fumatori, la concentrazione di spermatozoi e l'FI nei forti fumatori erano significativamente più bassi ($P < 0,05$) rispetto a quelli osservati nei gruppi di fumatori leggeri e di non fumatori. Sebbene la qualità dello sperma nei maschi con infertilità idiopatica non sembri essere influenzata in modo drammatico dal consumo di sigarette, i fumatori accaniti mostrano una concentrazione di spermatozoi e un FI significativamente più bassi.

Diversi studi epidemiologici condotti sugli esseri umani hanno riportato che i bambini nati da fumatori maschi presentano un rischio maggiore di tumori infantili e l'esistenza di una correlazione significativa tra fumo paterno e cancro infantile con l'accento sulla necessità di



concentrarsi sui meccanismi tossicologici sottostanti, come gli effetti genotossici, trascrittomici o epigenomici sullo sperma o sul sangue cordonale. Allo stesso modo, diversi altri rapporti hanno evidenziato una stretta connessione tra il fumo paterno e la leucemia infantile

Difetti congeniti come malformazioni anorettali, anomalie cardiovascolari, cardiopatie congenite, palatoschisi, idrocefalo, stenosi uretrale, spina bifida e un volume renale ridotto sono stati alcuni delle anomalie dello sviluppo osservati nella prole dell'esposizione paterna. (6)

Tuttavia, i dati non sono molto conclusivi sugli effetti del fumo maschile sugli esiti della fecondazione *in vitro* (IVF)

Una revisione completa di Mostafa (7) et al., ha fornito una panoramica approfondita sul fumo di sigaretta da parte degli uomini e sulle anomalie associate nella conta, nella motilità e nella morfologia degli spermatozoi, nonché altre misure qualitative e quantitative delle caratteristiche degli spermatozoi. I fumatori maschi presentano diverse anomalie seminali, tra cui un aumento dei livelli di danno ossidativo al DNA, rotture del filamento del DNA spermatico, addotti del DNA, anomalie cromosomiche anomalie e diminuzione della vitalità e della fertilità

L'American Society of Reproductive Medicine nel 2012 ha affermato che "i parametri dello sperma e i risultati dei test di funzionalità spermatica sono inferiori del 22% nei fumatori rispetto ai non fumatori"

Più recentemente, uno studio di meta-analisi su un totale di 5865 soggetti ha concluso che i fumatori moderati e accaniti hanno maggiori probabilità di avere una riduzione del numero e della motilità degli spermatozoi

Le prove suggeriscono un ruolo significativo del fumo di sigaretta sulla spermatogenesi, ma d'altra parte l'impatto del fumo sulla fertilità maschile deve ancora essere completamente chiarito. Dovrebbe essere suggerito un approccio preventivo all'infertilità, suggerendo la cessazione del fumo e la riduzione del fumo passivo sia nelle donne che negli uomini.

ALCOL, DROGHE E INFERTILITA'

Studi clinici e sperimentali hanno esaminato anche il consumo di alcol come potenziale fattore di rischio per l'infertilità maschile, esercitando un effetto diretto sia sul metabolismo del testosterone che sulla spermatogenesi.

Il legame tra alcol e fertilità è stato studiato per la prima volta nel 1985. L'analisi dei campioni di liquido seminale e la valutazione ormonale di 20 uomini con sindrome da dipendenza da alcol hanno rivelato una diminuzione significativa dei livelli di testosterone, del volume del liquido seminale e della concentrazione di sperma negli alcolisti cronici rispetto ai pazienti non etilisti del gruppo di controllo

Successivamente, uno studio ha mostrato che il 52,3% di forti bevitori (52,3%) aveva un arresto spermatogenico parziale o completo e che il peso testicolare medio dei forti bevitori era significativamente inferiore rispetto a quello dei pazienti del gruppo di controllo Muthusami et al., nel 2005, hanno riscontrato negli alcolisti cronici un aumento significativo dei livelli di FSH, LH ed E2, mentre il testosterone era significativamente diminuito. Il volume dello



sperma, la conta degli spermatozoi, la motilità e il numero di spermatozoi morfologicamente normali erano significativamente diminuiti

Inoltre: alcuni autori hanno ipotizzato che anche il consumo materno di alcol durante la gravidanza potesse influenzare la qualità dello sperma nei figli maschi. Da un campione di donne incinte danesi sono stati selezionati 347 figli giovani adulti: risultato? la concentrazione di spermatozoi diminuiva con l'aumentare dell'esposizione prenatale all'alcol.

Ma c'è di più.

L'uso di droghe illecite può essere una causa importante di infertilità maschile e comprende l'uso di steroidi androgeni anabolizzanti, marijuana, narcotici oppioidi, cocaina e metanfetamine. L'uso di queste droghe illecite è comune negli Stati Uniti, con un tasso di prevalenza annuale per qualsiasi droga costantemente più alto nei maschi rispetto alle femmine. Gli steroidi androgeni anabolizzanti, la marijuana, la cocaina, le metanfetamine e gli oppioidi hanno tutti un impatto negativo sulla fertilità maschile e sono stati segnalati effetti avversi sull'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare, sulla funzione degli spermatozoi e sulla struttura testicolare.

Uno studio di Carroll e collaboratori infine ha studiato l'uso della marijuana e i suoi potenziali effetti sui parametri dello sperma in individui sottoposti a trattamenti per l'infertilità. A seguito di una valutazione standard dello sperma condotta su 229 uomini, gli autori hanno concluso che l'uso di marijuana in quantità elevate o moderate aveva un danno sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi.

INFINE:

Vuong et al. hanno eseguito una lunga revisione degli effetti degli oppioidi sui parametri endocrini e hanno concluso che non ci sono ancora informazioni sufficienti sugli effetti a lungo termine degli oppioidi per quanto riguarda la fertilità, nonostante prove concrete di ipogonadismo indotto dagli oppioidi. Rapporti recenti suggeriscono che sia la concentrazione che la qualità dello sperma possono essere compromesse nei consumatori di oppioidi: un aumento dei tassi di frammentazione del DNA e una ridotta espressione dell'attività catalasi-simile e superossido dismutasi-simile sono stati osservati negli uomini tossicodipendenti rispetto ai volontari sani della stessa età

CONCLUSIONI

Date le premesse appare chiaro che:

Il fumo di tabacco è un mutageno delle cellule germinali umane e questo potrebbe spiegare il potenziale aumento del carico di malattie genetiche nella prole causato dal fumo paterno, con particolare attenzione alle sindromi aneuploidi e alla disabilità intellettiva, e agli impatti socioeconomici di tale effetto. Ancora: si stima un aumento del 25% nella frequenza delle mutazioni spermatiche causate dall'esposizione al fumo, ereditate dai figli di fumatori.



L'uso di droghe illecite può essere una causa importante di infertilità maschile e comprende l'uso di steroidi androgeni anabolizzanti, marijuana, narcotici oppioidi, cocaina e metanfetamine.

Infine l'uso eccessivo e continuativo di alcol potrebbe compromettere la funzione delle cellule di Leydig, che generano il testosterone. Così come può indurre disfunzioni delle cellule del Sertoli, che svolgono un ruolo essenziale nella maturazione degli spermatozoi. È stata osservata una riduzione del volume del liquido seminale e del numero di spermatozoi nei maschi con elevato consumo di alcol, con una riduzione dei livelli di testosterone e valori normali di LH, FSH e prolattina.

BIBLIOGRAFIA

Kumar S, Kumari A, Murarka S. (2009 Aug) Lifestyle factors in deteriorating male reproductive health. *Indian J Exp Biol.*;47(8):615-24. PMID: 19775067.

Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP. (2010 Jan-Mar) Alcohol intake and cigarette smoking: impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian J Pathol Microbiol.*;53(1):35-40. doi: 10.4103/0377-4929.59180. PMID: 20090219.

Collodel G, Capitani S, Pammolli A, Giannerini V, Geminiani M, Moretti E. (2010 Mar-Apr) Semen quality of male idiopathic infertile smokers and nonsmokers: an ultrastructural study. *J Androl.* 31(2):108-13. doi: 10.2164/jandrol.109.007773. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19745220.

Esakky P, Moley KH. (2016 Nov) Paternal smoking and germ cell death: A mechanistic link to the effects of cigarette smoke on spermatogenesis and possible long-term sequelae in offspring. *Mol Cell Endocrinol.* 5;435:85-93. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.015. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27424142; PMCID: PMC5014701.

Lee KM, Ward MH, Han S. (2009) Fumo paterno, polimorfismi genetici nel CYP1A1 e rischio di leucemia infantile. *Ricerca sulla leucemia* ; 33 : 250–258.

Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Silfver KA, Stenqvist A, Giwercmanet A. (2013) L'impatto del fumo paterno e materno sulla qualità dello sperma degli uomini adolescenti. *PLoS ONE.* ; 8 (6):e66766.

Mostafa M. (2010) Fumo di sigaretta e infertilità maschile. *J Adv Res.* ; 1 :179–186

Godschalk RWL, Verhofstad N, Verheijea M, Yauk CL, Linschooten JO, van Steeg H, van Oostrom CT, van Benthem J, van Schooten FJ. (2015) Effetti del benzo[a]pirene sulle cellule germinali del topo: mutazione ereditaria del DNA, ipometilazione delle cellule testicolari e loro interazione con la riparazione dell'escissione nucleotidica. *Ris. tossico*; 4 :718–724.



Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, Menafrà D, Pozza C, Pivonello R, Isidori A, Gianfrilli D. (2018 Jan 15) Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.*;16(1):3. doi: 10.1186/s12958-018-0320-7. PMID: 29334961; PMCID: PMC5769315.

Prevalenza del consumo di tabacco [<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>].

Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. (2016) Fumo di sigaretta e qualità dello sperma: una nuova meta-analisi che esamina l'effetto dei metodi del Laboratorio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2010 per l'esame dello sperma umano. *Euro Urol.* ; **70** (4): 635–645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010

Benoff S, Centola GM, Millan C, Napolitano B, Marmar JL, Hurley IR. (2003) L'aumento dei livelli di piombo nel plasma seminale influisce negativamente sul potenziale di fertilità degli spermatozoi nella fecondazione in vitro. *Riproduzione del ronzio.* ; **18** (2): 374–383. doi: 10.1093/humrep/deg020.

Jurasovic J, Cvitkovic P, Pizent A, Colak B, Telisman S. (2004) Qualità dello sperma e funzione endocrina riproduttiva per quanto riguarda il cadmio nel sangue nei soggetti maschi croati. *Biometalli.* ; **17** (6):735–743. doi: 10.1007/s10534-004-1689-7.

Asare-Anane H, Bannison SB, Ofori EK, Ateko RO, Bawah AT, Amanquah SD, Oppong SY, Gandau BB, Ziem JB. (2016) Il fumo di tabacco è associato ad una diminuzione della qualità dello sperma. *Salute della riproduzione.* ; **13** (1):90. doi: 10.1186/s12978-016-0207-z.

Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. (2007) Il fumo è un fattore di rischio per una ridotta qualità dello sperma? Un'analisi trasversale. *Riproduzione del ronzio.* ; **22** (1): 188–196. doi: 10.1093/humrep/del364.

Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhauser MH, Drescher H, Bersinger NA. (2003) Qualità dello sperma di uomini fumatori e non fumatori in coppie infertili. *Fertil Sterile.* ; **79** (2): 287–291. doi: 10.1016/S0015-0282(02)04664-2.

Comitato di pratica dell'American Society for Reproductive M: (2012) fumo e infertilità: un parere del comitato. *Fertil Sterile.* ; **98** (6): 1400–1406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1146.

Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. (2016) Fumo di sigaretta e qualità dello sperma: una nuova meta-analisi che esamina l'effetto dei metodi del Laboratorio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2010 per l'esame dello sperma umano. *Euro Urol.* ; **70** (4): 635–645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010

Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. (2011 Jul 28) The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl.* 2012 Jul-Aug;33(4):515-28. doi: 10.2164/jandrol.110.011874. Epub. PMID: 21799144.



Finelli R., Mottola F., Agarwal A. (2021) Impatto del consumo di alcol sul potenziale di fertilità maschile: una revisione narrativa. *interno J.Ambiente. Ris. Salute pubblica.* ; 19 :328. doi: 10.3390/ijerph19010328.

Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW (2019) Cannabis e fertilità maschile: una revisione sistematica. *J. Urol.* ; 202 :674–681. doi: 10.1097/JU.0000000000000248.

Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. (1990) Associazione dell'uso di cocaina con concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi. *Fertil Sterile.* ; **53** (2): 315–322. doi: 10.1016/S0015-0282(16)53288-9.

Samplaski MK, Bachir BG, Lo KC, Grober ED, Lau S, Jarvi KA. (2015) Uso di cocaina nella popolazione maschile infertile: un indicatore di condizioni che portano alla subfertilità. *Urologia attuale.* ; **8** (1): 38–42. doi: 10.1159/000365687.

Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. (2010) Gli effetti degli oppioidi e degli analoghi degli oppioidi sui sistemi endocrini animali e umani. *Endocr Rev.* ; **31** (1): 98–132. doi: 10.1210/er.2009-0009.

Safarinejad MR, Asgari SA, Farshi A, Ghaedi G, Kolahi AA, Iravani S, Khoshdel AR. (2013) Gli effetti del consumo di oppiacei sui livelli sierici degli ormoni riproduttivi, sui parametri dello sperma, sulla capacità antiossidante del plasma seminale e sull'integrità del DNA dello sperma. *Tossico riproduttivo.* ; **36** :18–23. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.11.010.