

FUMO DI TABACCO E INFERTILITA'

Epidemiologia

Il fumo di tabacco rappresenta uno dei principali problemi di sanità pubblica. Nel mondo i fumatori sono circa un miliardo. Il 40% dei bambini, il 33% dei non fumatori e il 35% delle non fumatrici è esposto al fumo passivo. Il fumo di tabacco uccide circa 6 milioni di persone ogni anno, compresi 600.000 non fumatori esposti al fumo passivo. In Italia i fumatori sono 10,9 milioni, il 20,8% della popolazione: 6,3 milioni di uomini (il 25,1%) e 4,6 milioni di donne (16,9%). Gli ex fumatori sono 6,3 milioni (il 12,1%) 4,0 milioni di uomini e 2,3 milioni di donne.

L'analisi della prevalenza del fumo di sigarette tra gli uomini e le donne di varie età mostra che la percentuale di fumatori è ancora superiore a quella delle fumatrici in tutte le fasce di età. Nella fascia di età compresa tra i 25 e 44 anni si registra la prevalenza maggiore di fumatori di entrambi i sessi (22,4% delle donne e 30,7% degli uomini).

Composizione del fumo di tabacco

Il fumo prodotto dalla combustione della sigaretta è un aerosol complesso costituito da una fase vapore e una fase particolata i cui costituenti principali sono: nicotina, idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e le nitrosammine tabacco specifiche (NTS) che si ritrovano principalmente nella fase particolata; idrocarburi a basso peso molecolare come il benzene, il butadiene e il toluene che sono presenti principalmente nella fase vapore; acido cianidrico e l'ammoniaca che sono stati trovati in entrambe le fasi.

Meccanismi del danno

Gli studi relativi all'effetto del fumo di sigaretta sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi hanno prodotto risultati contrastanti. Secondo Ochedalski e collaboratori, esiste una correlazione inversamente proporzionale tra numero di sigarette consumate e livelli plasmatici di LH e FSH; in altri studi, con stratificazione dei fumatori in tre gruppi sulla base del numero di sigarette consumate, non sono state riscontrate variazioni statisticamente significative delle concentrazioni plasmatiche di gonadotropine e testosterone (Pasqualotto et al).

Il fumo di sigaretta contiene due differenti gruppi di radicali liberi: radicali a lunga emivita nella fase particolata e radicali a emivita breve, nella fase vapore.

Il principale radicale della fase particolata è costituito dal complesso chinone-idrochinone, un sistema redox molto attivo e in grado di ridurre l'ossigeno molecolare a radicale superossido e quindi a perossido di idrogeno e a radicale idrossilico. La fase vapore del fumo di sigaretta contiene invece piccoli radicali alchilici e alcossilici dotati di una reattività di gran lunga superiore ai radicali della fase particolata. Il plasma seminale sostiene e protegge gli spermatozoi dai livelli patologici dei ROS (reactive oxygen species) attraverso sostanze quali alfa-tocoferolo, enzimi come superossido dismutasi, catalasi e glutatione perossidasi e contiene fino a 10 mg/dL di acido ascorbico, concentrazione che supera per più di nove volte quella ematica. I forti fumatori di sesso maschile presentano una riduzione dal 20% al 40% dei livelli di acido ascorbico nel siero, tale riduzione della concentrazione è espressione del maggior consumo dell'acido ascorbico con lo scopo di difendere gli spermatozoi dall'azione lesiva dei ROS. Quando le sostanze anti-ossidanti non bilanciano i ROS, è possibile avere alterazioni della membrana plasmatica come conseguenza della perossidazione lipidica, ma il danno cellulare può manifestarsi anche per ossidazione delle proteine, alterazioni della funzione mitocondriale e frammentazione del DNA spermatico, determinando alterazioni quantitative e qualitative a carico degli spermatozoi.

Il processo della spermatogenesi ha un elevato fabbisogno metabolico e il testicolo è fisiologicamente vulnerabile all'ipossia. L'insufficiente apporto di ossigeno, che può essere causato

dal fumo, può influenzare negativamente la funzione testicolare, così come a livello macroangiopatico il fumo può rientrare nel determinismo della disfunzione erettile. Il fumo può anche indurre cambiamenti epigenetici, ovvero alterazioni dell'espressione genica senza modificare la sequenza di DNA, le quali possono essere trasmesse attraverso le divisioni cellulari mitotiche e meiotiche. Numerosi sono i meccanismi chiamati in causa, tra cui la metilazione del DNA, modificazioni degli istoni e rimodellamento della cromatina.

Fumo e caratteristiche seminali

I dati presenti in letteratura relativamente al ruolo dell'abitudine al fumo di tabacco nell'indurre una compromissione della fertilità maschile sono contrastanti. In parte tale discordanza è riconducibile alla preferenza di fattori confondenti, ad esempio l'alcool. È più probabile, infatti, che forti fumatori presentino in associazione uno stile di vita più lesivo per la salute andrologica in generale.

La nicotina è il principio attivo responsabile della dipendenza dal tabacco. La maggior parte della nicotina, nell'uomo, è metabolizzata a cotinina, e la cotinina è ulteriormente metabolizzata a trans-3'-idrossicotinina (3HC). La motilità totale degli spermatozoi correla negativamente con la concentrazione seminale di 3HC, mentre la motilità rettilinea degli spermatozoi è correlata negativamente con la concentrazione seminale di cotinina. L'alterazione della motilità degli spermatozoi nei fumatori è associata a diversi meccanismi fisiopatologici. L'assonema, un organo strutturale di base delle ciglia mobili e dei flagelli, è composto da microtubuli. Nei fumatori sono state descritte alterazioni sia a carico del numero sia a carico del posizionamento dei microtubuli. Queste alterazioni fumo-indotte possono modificare il movimento flagellare e, quindi, causare anomalie della motilità degli spermatozoi. La motilità può essere alterata, nel fumatore, anche per compromissione dell'attività dell'enzima creatin chinasi, che interviene nel catalizzare la reazione che porta alla produzione di fosfocreatina dalla creatina attraverso il consumo di ATP. Tale reazione consente la liberazione di energia che è essenziale per la capacità di movimento dello spermatozoo.

Cessazione dell'abitudine al tabagismo

La cessazione dell'abitudine al tabagismo sicuramente è in grado di ridurre il rischio di sviluppare disfunzione erettile, mentre per quanto riguarda gli effetti sulle caratteristiche seminali e l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi i dati sono contrastanti.

Bibliografia

- Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AMBJU Int. 2006 Feb; 97(2):324-6.*
- Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ., Jr Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril. 2002;78:491-499.*
- Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod. 2002;17:1554-1559.*
- Colagar AH, Jorsarae GA, Marzony ET. Cigarette smoking and the risk of male infertility. *Pak J Biol Sci. 2007;10:3870-3874.*
- Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl. 2008;31:31-39.*

- Zhu AZ, Zhou Q, Cox LS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, Tyndale RF. Variation in trans-3'-hydroxycotinine glucuronidation does not alter the nicotine metabolite ratio or nicotine intake. *PLoS One*. 2013;8:e70938.
- Pacifici R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Pichini S, Rosa M, et al. Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther Drug Monit*. 1993;15:358–363.
- Chia SE, Xu B, Ong CN, Tsakok FM, Lee ST. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994;39:292–298.
- Zavos PM, Correa JR, Karagounis CS, Ahparaki A, Phoroglou C, Hicks CL, et al. An electron microscope study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Fertil Steril*. 1998;69:430–434.
- Yeung CH, Tüttelmann F, Bergmann M, Nordhoff V, Vorona E, Cooper TG. Coiled sperm from infertile patients: characteristics, associated factors and biological implication. *Hum Reprod*. 2009;24:1288–1295.
- Miyaji K, Kaneko S, Ishikawa H, Aoyagi T, Hayakawa K, Hata M, et al. Creatine kinase isoforms in the seminal plasma and the purified human sperm. *Arch Androl*. 2001;46:127–134.
- Gerhard I, Fröhlich E, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Relationship of sperm acrosin activity to semen and clinical parameters in infertile patients. *Andrologia*. 1989;21:146–154.
- Alvarez JG, Storey BT. Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused by spontaneous lipid peroxidation. *Gamete Res*. 1989;23:77–90.
- Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril*. 1992;58:1034–1039
- Dacheux JL, Dacheux F. New insights into epididymal function in relation to sperm maturation. *Reproduction*. 2013;147:R27–R42.
- Bornman MS, Kok EL, du Plessis DJ, Otto BS. Clinical features of patients with detached ciliary tufts in semen. *Andrologia*. 1989;21:18–22
- Klaiber EL, Broverman DM, Pokoly TB, Albert AJ, Howard PJ, Jr, Sherer JF., Jr Interrelationships of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. *Fertil Steril*. 1987;47:481–486.
- Hiremagalur B, Sabban EL. Nicotine elicits changes in expression of adrenal catecholamine biosynthetic enzymes, neuropeptide Y and immediate early genes by injection but not continuous administration. *Brain Res Mol Brain Res*. 1995;32:109–115.
- Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg*. 1991;126:1131–1134.
- Boissonnas CC, Jouannet P, Jammes H. Epigenetic disorders and male subfertility. *Fertil Steril*. 2013;99:624–631.