ANNA PASTERNAK-WINIARSKA

*Zakład Fizjologii Żywienia
Katedra Dietetyki
Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
Nowoursynowska 159C, 02-776 Warszawa
E-mail: anna_pasternak_winiarska@sggw.pl*

WYBRANE CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE A RYZYKO NIEPŁODNOŚCI MĘŻCZYZN

WPROWADZENIE

Płodność od dawna była dla człowieka przedmiotem kultu, o czym świadczą liczne znaleziska archeologiczne dotyczące najstarszych cywilizacji. Problemy związane z brakiem potomstwa również towarzyszyły ludziom od zawsze, czego szczególnie znaczącym dowodem było np. wymieranie rodów lub dynastii z powodu braku sukcesora.

Brak potomstwa u par w wieku rozrodczym jest dziś szczególnie istotnym problemem. W zależności od rozpoznania i możliwości terapeutycznych wyróżnia się trzy terminy związane z zaburzeniami płodności: niepłodność (ang. infertility), bezpłodność (ang. sterility) i stan obniżonej płodności (ang. subfertility). Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia, WHO (ang. World Health Organization) niepłodność to stan niemożności zajścia w ciążę, pomimo regularnego współżycia płciowego (z częstotliwością 3–4 razy w tygodniu) przez 12 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych (WHO 2016). Jest ona schorzeniem przewlekłym, wymagającym długotrwałego leczenia i specjalistycznej opieki lekarskiej. Pojęcie niepłodności bywa często mylone z bezpłodnością, czyli trwałymi, nieodwracalnymi zmianami układu rozrodczego, których skutkiem jest całkowity brak możliwości posiadania potomstwa. Do najczęstszych przyczyn bezpłodności należą zmiany genetyczne, uszkodzenia gonad, skutki radio- lub chemioterapii. Termin subfertility określa stan

obniżonej płodności, podczas którego prawdopodobieństwo osiągnięcia zapłodnienia jest niższe w porównaniu ze średnią populacyjną (HAVRYLYUK i współaut. 2015).

Zaburzenia płodności są obecnie istotnym problemem klinicznym, zarówno ze względu na ich globalny zakres, jak również na brak jednoznacznych informacji o etiologii oraz tempo zmian w stylu życia i w otaczającym środowisku. Szacuje się, że niepłodność jest problemem dotyczącym 8–15% par na całym świecie (KUMAR i SINGH 2015). Wykazano, że wskaźnik niepłodności w Europie Zachodniej wynosił ok. 15%, w Ameryce Północnej (do 6%), Ameryce Łacińskiej (ok. 9%), a Australii (8%) (AGARWAL i współaut. 2015). Szacuje się, że wskaźnik niepłodności w Polsce wynosi ok. 20% (SANOCA i KURPISZ 2003). Trzeba jednak mieć na uwadze fakt, że szacowanie danych dotyczących występowania niepłodności na świecie jest skomplikowane, ponieważ w wielu krajach nie ma na ten temat żadnych badań epidemiologicznych i/lub uzyskanie takich informacji bywa wyjątkowo trudne, m.in. ze względu na kulturę i obyczajowość.

Już w XVII w. zaczęto rozważać możliwość, że brak potomstwa może być spowodowany zaburzeniami układu rozrodczego mężczyzn, o czym po raz pierwszy pisał John Tanner w swojej książce pt. *The hidden treasures of the art of physick*. Wcześniej uznawano, że niemożność posiadania dziecka jest spowodowana wyłącznie przez dysfunkcje organizmu kobiety. Obecnie wia-

domo, że 40-50% przypadków niepłodności stanowi tzw. „czynniki męski”, czyli zaburzenia funkcjonowania męskiego układu rozrodczego. Pierwszym etapem diagnozowania niepłodności mężczyzn jest badanie nasienia, mające na celu ocenę liczebności, budowy, żywotności i ruchliwości plemników, kolejne zaś dotyczą zmian w materiale genetycznym gamet, takich jak denaturacja lub fragmentacja DNA (ZINI i LIBMAN 2006).

W przypadku niepłodności mężczyzn wyniki licznych badań prowadzonych na całym świecie jednoznacznie wykazują, że w czasie ostatnich dekad doszło do gwałtownego pogorszenia parametrów nasienia (zmniejszenie objętości ejakulatu, liczebności i ruchliwości plemników, zmiany ich morfologii) u mężczyzn pochodzących zarówno z krajów wysoko rozwiniętych (np. USA), jak i rozwijających się (Indie) (KUMAR i SINGH 2015). Istnieje wiele różnych przyczyn niepłodności, jak również warunków niezbędnych do zachowania zdrowia prokreacyjnego u obojga płci. W uświadomieniu sobie ich wzajemnego oddziaływania może być pomocna koncepcja sformułowana przez Marca Lalondea, ministra zdrowia i opieki społecznej Kanady w latach 70. XX w. W 1974 r. opublikowano jego raport, w którym zostały wyodrębnione grupy czynników warunkujących zdrowie, tzw. pola zdrowia. Koncepcję Lalondea można również odnieść do problemu niepłodności, w tym niepłodności mężczyzn, gdyż wśród czynników warunkujących zdrowie prokreacyjne znajdują się zarówno te niemodyfikowalne (takie jak np. zaburzenia genetyczne), jak i modyfikowalne (związane ze stylem życia oraz zanieczyszczeniem środowiska). Poznanie tych czynników i ich eliminacja lub zmniejszenie oddziaływania jest kluczowym elementem skutecznej prewencji i leczenia niepłodności.

Etiologia niepłodności mężczyzn nie jest w pełni poznana. Wiadomo jednak, że ogromną rolę odgrywa status zdrowotny, czyli współwystępowanie schorzeń zarówno związanych z układem moczowo-płciowym, jak również innych dysfunkcji ogólnoustrojowych. W ciągu ostatnich lat wyniki licznych badań wielokrotnie potwierdziły istnienie ścisłej zależności między niepłodnością mężczyzn a ich ogólnie pojętym stanem zdrowia. Występowanie pewnych schorzeń może być związane z oddziaływaniem czynników genetycznych i/lub środowiskowych. Wykazano istnienie zależności między zaburzeniami parametrów nasienia, takimi jak zmniejszenie objętości ejakulatu, liczebności i ruchliwości plemników, zmian w ich budowie oraz zwiększenie fragmentacji DNA tych gamet a występowaniem szeregu schorzeń związanych nie tylko z męskim układem moczowo-

-płciowym. Należą do nich nowotwory, np. prostaty, jelita grubego, czerniak, jak również infekcje zarówno układu rozrodczego (bakteryjne, grzybicze lub wirusowe), jak i ogólnoustrojowe stany zapalne, np. otyłość. Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na występowanie zaburzeń płodności mężczyzn są schorzenia autoimmunologiczne, endokrynologiczne (np. hipogonadyzm) oraz metaboliczne, takie jak otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny czy inne choroby przewlekłe (VENTIMIGLIA i współaut. 2016). Wspólnym elementem łączącym oddziaływanie wymienionych schorzeń jest indukowanie zarówno nasilonego stresu oksydacyjnego, jak i stanu zapalnego manifestującego się podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6 czy TNF- α . Indukowanie stanu zapalnego w gonadach nasila nadmierne powstawanie wolnych rodników i w ten sposób przyczynia się do osłabienia obrony przeciwutleniającej (REDDY i współaut. 2006). Dodatkowo, istotnym jest przyjmowanie leków, gdyż niektóre z nich mają znaczący wpływ na wywołanie odwracalnych zaburzeń płodności (po zmniejszeniu dawki leku bądź jego odstawieniu), jak i zmian nieodwracalnych. W wyniku stosowania soli litu, spironolaktanu, terapii kortykosteroidami i neuroleptykami może dojść do zaburzeń potencji (np. zaburzeń erekcji lub ejakulacji) i jest to jedna z przyczyn tzw. niepłodności polekowej. Z kolei osłabienie spermatogenezy może być wywołane przewlekłym stosowaniem leków z grupy np. sulfasalazyn. Istnieją również leki (np. prokarbazyna), które wywołują trwałe zmiany w nabłonku plemnikotwórczym (bezpłodność) (SKOWRON i współaut. 2011).

Wśród czynników środowiskowych oddziałujących na płodność mężczyzn należy wymienić te związane ze stylem życia (higiena snu i pracy, aktywność fizyczna oraz sposób żywienia, narażenie na stres i zmęczenie, stosowanie używek, takich jak np. kawa, herbata, alkohol, tytoń, substancje odurzające) oraz z otaczającym środowiskiem. Do czynników środowiskowych zalicza się wpływ urządzeń emitujących fale elektromagnetyczne o częstotliwości radiowej, takich jak telefony komórkowe czy tablety, jak również narażenie na substancje toksyczne, takie jak np.: metale ciężkie, zawarte w środkach ochrony roślin czy nanocząsteczki metali. Działanie tych czynników (pojedyncze lub jednocześnie) również wiąże się z indukowaniem stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. Zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych, zwłaszcza podczas przewlekłego stanu zapalnego oraz nagromadzenie reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS) lub zaburzenia funkcjonowania mechanizmów przeciwutleniających, ma

ogromny wpływ na procesy steroidogenezy i spermatogenezy. Oddziaływanie tych czynników (lub jednego z nich) hamuje aktywność enzymów biorących udział w biosyntezie testosteronu, czego efektem jest zmniejszanie stężenia tego hormonu w organizmie (TREMBLAY 2015). Dodatkowo, ciągle wydzielanie mediatorów prozapalnych w celu eliminacji czynnika zapalnego wiąże się zarówno z zaburzeniami budowy narządów, jak również podwyższeniem temperatury w ognisku zapalnym. To ostatnie jest szczególnie istotne zwłaszcza w przypadku gonad męskich. Testosteron odpowiada za utrzymanie integralności bariery krew-gonady (ang. blood testis barrier, BTB) i jest niezbędny do kolejnych przemian spermatogoniów (w procesie mejozy, elongacji spermatyd, a także uwolnienia ukształtowanych plemników do kanalików nasiennych i dalej do światła nasieniowodu) (WANG i współaut. 2009). Na skutek zbyt niskiego stężenia testosteronu proces mejozy zostaje zatrzymany w fazie pachytenu lub diplotenu, a niedojrzałe komórki rozrodcze są przedwcześnie uwalniane z nabłonka plemnikotwórczego (SMITH i WALKER 2014).

WYBRANE CZYNNIKI STYLU ŻYCIA A RYZYKO NIEPŁODNOŚCI MĘŻCZYZN

DIETA

Istotność wpływu sposobu żywienia na płodność jest obecnie niekwestionowanym faktem, gdyż prawidłowo zbilansowana dieta stanowi element zarówno prewencji, jak i terapii wielu schorzeń. Co więcej, odpowiedni sposób żywienia to jeden z warunków niezbędny dla utrzymania dobrego stanu zdrowia, w tym prokreacyjnego. Ze względu na istnienie wielu mechanizmów i zależności związanych z oddziaływaniem sposobu żywienia na płodność mężczyzn omówienie wpływu tego czynnika powinno stanowić osobny wątek (patrz SAWANIEWSKA i współaut. w tym zeszycie KOSMOSU). Dlatego też w niniejszym opracowaniu skupiono się na innych, modyfikowalnych czynnikach wpływających na męską płodność, które są równie ważne i nie powinny być lekceważone podczas prewencji i terapii niepłodności mężczyzn.

WPLYW ZABURZEŃ SNU I RYTMU OKOŁODOBOWEGO

Zmiana jakości i skrócenie długości snu jest istotnym czynnikiem wpływającym na zaburzenia rytmów okołodobowych. Rosnąca popularność usług i rozrywek dostępnych przez całą dobę, intensywne użytkowanie urządzeń emitujących światło o długości fali odpowiadającej barwie niebieskiej (z ekrana-

mi LED, ang. light emitted diode, takie jak smartfony, tablety, telewizory), powodują zaburzenie rytmów okołodobowych. Jak dotąd wyniki badań z udziałem zwierząt wykazały ogromne znaczenie rytmów okołodobowych w aspekcie płodności. Siatkówka oka, odbierając informacje o długości, intensywności i okresie oddziaływania fali świetlnej, przesyła sygnał do jąder nadskrzyżowaniowych, znajdujących się w przednim podwzgórz. Następnie sygnał ten dociera do szyszynki, w wyniku czego dochodzi do aktywacji (podczas ciemności) lub zahamowania (w warunkach oświetlenia naturalnego lub sztucznego) wydzielania melatoniny. Jej stężenie jest cyklicznie regulowane przez warunki świetlne, zależne od pór roku oraz ekspozycji na światło sztuczne. Hormon ten reguluje m. in. czynność osi podwzgórze-przysadka-gonady, co ma ogromne znaczenie dla układu rozrodczego. Wykazano, że zaburzenia wydzielania melatoniny są związane ze zmianami wydzielania gonadoliberyny oraz hormonu luteinizującego, wpływając tym samym na stężenie testosteronu i regulację spermatogenezy. Dodatkowo, melatonina ma silne właściwości antyoksydacyjne, co jest istotne przy ochronie gonad męskich przed szkodliwym działaniem substancji toksycznych lub stanem zapalnym (LI i ZHOU 2015). Rola melatoniny w aspekcie płodności u ludzi nie jest jeszcze dokładnie poznana, jednak wyniki badań wykazują istotną zależność między zaburzeniami rytmów okołodobowych a zwiększonym ryzykiem hipogonadyzmu (PASTUSZAK i współaut. 2017). Wykazano również istnienie zależności pomiędzy występowaniem zaburzeń snu a zmianami parametrów związanych ze stresem oksydacyjnym, takich jak produkty utleniania lipidów, białek czy kwasów nukleinowych. Wyniki badań dotyczące zarówno ludzi, jak i zwierząt wykazały również istotną zależność między zaburzeniami snu a zwiększonym wydzielaniem markerów stanu zapalnego, m. in. IL-6, TNF- α czy białka C-reaktywnego. Wyniki metaanalizy z 21 badań (PALNITKAR i współaut. 2018) wykazały, że rozpowszechnienie występowania zaburzeń snu wynoszą od 9% do 38% populacji i dotyczą głównie mężczyzn. Zależności między występowaniem zaburzeń snu u mężczyzn a parametrami nasienia bywają sprzeczne, co można tłumaczyć występowaniem czynników zakłócających (wiek, stan zdrowia czy status płodności badanych). Wykazano jednak, że u mężczyzn z zaburzeniami snu (problemy związane z bezdechem sennym) stężenie wolnego testosteronu w osoczu było istotnie niższe niż po zabiegu uwulopalatoplastyki (polegającym na modelowaniu podniebienia miękkiego, stosowane w leczeniu chrapania i bezdechu sennego).

U pacjentów poddanych zabiegowi, w ciągu trzech miesięcy od operacji stężenie tego hormonu było istotnie wyższe niż przed operacją (PALNITKAR i współaut. 2018).

URZĄDZENIA ELEKTRONICZNE

Współczesny styl życia jest związany z coraz intensywniejszym korzystaniem z urządzeń emitujących fale elektromagnetyczne o częstotliwości radiowej (ang. devices emitting radiofrequency electromagnetic waves, RF-EMW), takich jak telefony komórkowe, tablety czy laptopy. Wyróżnia się termiczne efekty działania tych fal, gdy większa absorpcja prowadzi do wzrostu temperatury tkanek i narządów, co może być szczególnie niekorzystne dla gonad i zwiększać ryzyko niepłodności mężczyzn. Warto zwrócić uwagę na fakt, że nowoczesne telefony komórkowe emitują fale na takim poziomie częstotliwości, który nie powoduje istotnego wzrostu temperatury tkanek i narządów. Istnieją również nietermiczne efekty oddziaływania RF-EMW. Wykazano, że fale te działając na komórki, wywołują zmiany potencjału błonowego i zakłócenie transportu jonów wapnia przez kanały jonowe. Wówczas dochodzi do zmniejszenia aktywności kinazy białkowej C, czego efektem są zmiany aktywności enzymów, pomp jonowych czy białek cytoskieletu w komórkach, co prowadzi do ich apoptozy. RF-EMW mogą również wpływać na generowanie ROS, poprzez zaburzenie funkcjonowania mechanizmów obrony przeciwutleniającej (HAMADA i współaut. 2011). Już w latach 90. XX w. prowadzono badania dotyczące wpływu fal elektromagnetycznych o częstotliwości radiowej emitowanych np. przez telefony komórkowe na płodność mężczyzn. Wielokrotnie wykazano, że częste użytkowanie urządzeń tego typu w ciągu dnia zwiększa ryzyko niekorzystnych zmian parametrów nasienia, takich jak liczebność, ruchliwość czy żywotność plemników (AGARWAL i współaut. 2008). Dowiedziono również, że ekspozycja nasienia na działanie tych fal jest związana ze zmianami w strukturze DNA plemników (PARSANEZHAD i współaut. 2017). Istotnym jest także fakt, że intensywne korzystanie z urządzeń takich jak smartfony, tablety czy laptopy jest związane z podwyższonym ryzykiem zaburzeń rytmów okołodobowych na skutek wpływu emitowanego przez nie światła.

WPLYW PRZEWLEKŁEGO STRESU

Przewlekły stres psychiczny (np. w pracy), który jest istotnym elementem stylu życia ma znaczny wpływ na płodność mężczyzn. Chroniczne, krótkotrwałe oraz niekontrolowane oddziaływanie stresu może doprowadzić do zaburzeń erekcji. Podczas

stresu dochodzi do aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zwiększania wydzielania m. in. glukokortykoidów (głównie kortyzolu). W warunkach fizjologicznych stężenie kortyzolu jest najwyższe rano, w ciągu dnia ulega systematycznemu obniżaniu, by osiągnąć najniższy poziom nocą, co ma znaczenie dla prawidłowości rytmów okołodobowych. Ekspozycja na stres zakłóca zarówno wydzielanie, jak i metabolizm kortyzolu (jego stężenie jest zwiększone), indukując powstawanie ROS, co zwiększa ryzyko stresu oksydacyjnego, jednego z najistotniejszych czynników ryzyka niepłodności mężczyzn (PRESSMAN i współaut. 2017). Co więcej, stres często jest przyczyną przewlekłego zmęczenia, rozdrażnienia i zaburzeń snu.

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA I CZYNNIKI JEJ TOWARZYSZĄCE

Aktywność fizyczna jest czynnikiem mającym dwojaki wpływ na płodność mężczyzn, w zależności od jej częstotliwości i stopnia intensywności. Wykazano, że mężczyźni trenujący umiarkowanie (średnio trzy razy w tygodniu przez jedną godzinę) charakteryzowali się lepszymi parametrami nasienia (bardziej prawidłową morfologią plemników) w porównaniu do badanych, u których treningi były bardziej obciążające bądź uprawiali sporty wyczynowe (SHARMA i współaut. 2013). Wyniki badań wykazały ujemną korelację między jazdą na rowerze przez ponad 5 godzin w tygodniu a całkowitą liczbą ruchliwych plemników, jak i ich liczebnością w ejakulacie (WISE i współaut. 2011). Wykazano również istotne różnice w parametrach nasienia w zależności od rodzaju uprawianej dyscypliny sportowej. U mężczyzn trenujących triathlon czy kolarstwo górskie wyniki te wskazywały na zaburzenia liczebności, ruchliwości i budowy plemników. W wyniku niedotlenienia występującego podczas intensywnego wysiłku (w tym podczas treningu anaerobowego) dochodzi do zwiększonego stężenia ROS i wówczas nawet prawidłowe działanie mechanizmów przeciwutleniających w gonadach może być niewystarczające. Dodatkowo wykazano, że bardzo obciążający trening wpływa na zwiększenie aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, czego efektem jest zwiększona synteza glukokortykoidów i katecholamin, a to wiąże się z hamowaniem wydzielania gonadoliberyny i skutkuje obniżonym stężeniem LH, FSH i testosteronu (PLESSIS i współaut. 2011).

Wśród osób uprawiających sport popularne jest stosowanie m. in. odżywek białkowych i/lub aminokwasowych w celu zwiększenia masy mięśniowej, co również ma wpływ na płodność mężczyzn. Wyniki badania nie wykazały wprawdzie istotnych zmian

parametrów nasienia u młodych mężczyzn uprawiających sport i stosujących odżywkę z białka serwatkowego (RAMADAN i współaut. 2018), natomiast w przypadku stosowania odżywek zawierających aminokwasy rozgałęzione (ang. branched-chain amino acids, BCAA) wykazano, że zarówno wysiłek anaerobowy, jak i suplementacja niewielkich dawek BCAA (wraz z aktywnością fizyczną o takim charakterze) istotnie wpłynęły na wzrost stężenia testosteronu oraz ruchliwość plemników. Stosowanie tego suplementu zwiększyło peroksydację lipidów, co wiąże się ze zmianami funkcjonowania błony komórkowej gamet (BAHADORANI i współaut. 2019).

Wyczynowe uprawianie sportu (ze względu na obciążenie organizmu) może prowadzić do przewlekłego przemęczenia. Powodem tego może być również intensywna praca mięśni, zwłaszcza w warunkach stresowych, oraz często nieprawidłowa higiena snu lub inne przyczyny związane z zaburzeniem rytmów okołodobowych. Podczas przemęczenia może dojść do występowania zaburzeń seksualnych, które wynikają z obniżenia nastroju i zubożenia na otoczenie, co może pogłębiać problem niepłodności w sposób wtórny. Przemęczenie, zwłaszcza chroniczne, wpływa istotnie na zmniejszenie popędu seksualnego i libido do tego stopnia, że niemożliwe jest osiągnięcie erekcji (PLESSIS i współaut. 2011).

Przegrzewanie gonad jest kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na płodność mężczyzn. Do nadmiernego wzrostu temperatury tego narządu może dojść zarówno na skutek intensywnego uprawiania sportu (zwłaszcza w przypadku kolarstwa), jak również na skutek choroby (np. żylaków powrózka nasiennego) czy innych aspektów stylu życia (noszenia obcisłej bielizny, siedzącego trybu życia, korzystania z podgrzewanych siedzeń w samochodzie, zażywania gorących kąpieli, sauny). Przeprowadzone dotychczas badania wykazują jednoznaczną zależność pomiędzy temperaturą gonad a jakością nasienia. Jednym z bardziej rozpoznanych efektów wpływu podwyższonej temperatury jest redukcja masy gonad. Dodatkowo wykazano również, że podwyższona temperatura wpływa niekorzystnie na liczbę i ruchliwość plemników, a to z kolei obniża potencjał rozrodczy nasienia. Co więcej, już po jednodniowej ekspozycji na podwyższoną temperaturę może dojść do zauważalnych zmian morfologicznych spermatocytów. Wykazano, że wśród mężczyzn narażonych na podwyższenie temperatury gonad (np. zawodowych kierowców) dochodziło do zaburzeń parametrów nasienia i wydłużenia okresu potrzebnego do poczęcia dziecka (SYNAK i współaut. 2008).

UŻYWKI

Wpływ spożywania alkoholu na stan zdrowia oraz płodność mężczyzn jest warunkowany ilością i częstotliwością spożycia oraz jego rodzajem. Przy interpretacji wyników badań na ten temat istotnym jest również uwzględnienie statusu płodności badanych (płodność udowodniona - posiadanie potomstwa, płodność nieudowodniona, niepłodność). W przypadku mężczyzn niepłodnych spożywających alkohol codziennie, wykazano zmniejszenie ruchliwości plemników, objętości ejakulatu czy też zmniejszenie odsetka plemników o prawidłowej morfologii, w porównaniu do mężczyzn niepłodnych nie spożywających alkoholu (RICCI i współaut. 2018). Wyniki innych badań wykazały, że umiarkowane spożywanie alkoholu (4-7 jednostek alkoholu, gdzie jedna jednostka to 125 ml wina lub 330 ml piwa lub 30 ml wódki) przez zdrowych mężczyzn istotnie wpłynęło na poprawę parametrów nasienia, takich jak liczebność plemników. Autorzy tego badania zwracają uwagę na pewne jego ograniczenia, związane z faktem, że napoje alkoholowe spożywane przez badanych są jednocześnie źródłem substancji przeciwutleniających, takich jak resweratrol (w winie) czy ksantohumol (w piwie), wpływających korzystnie na ogólny stan zdrowia, w przeciwieństwie do etanolu (RICCI i współaut. 2018). Wyniki badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wykazały, że spożywanie alkoholu jest związane ze stresem oksydacyjnym, który wpływa na uszkodzenia gamet. U szczurów ostre narażenie na działanie alkoholu etylowego (2g/kg masy ciała) wpłynęło na zwiększenie produktów utleniania lipidów oraz zmian liczebności i ruchliwości plemników. U zwierząt narażonym chronicznie wykazano dodatkowo istotne zmniejszenie stężenia gonadoliberyny i testosteronu, co może świadczyć o bezpośrednim wpływie alkoholu na plemniki, jak i pośrednim, poprzez oś podwzgórze-przysadka-gonady (OREMOSU i AKANG 2015).

Kawa jest jednym z najbardziej popularnych napojów na świecie. Obecnie wiadomo, że regularne spożycie 3-4 filiżanek dziennie zmniejsza ryzyko zawału, jak również cukrzycy typu 2. Co więcej kawa, podobnie jak herbata i kakao, jest źródłem polifenoli, m.in. kwasu chlorogenowego, oraz innych substancji biologicznie czynnych (KATADA i współaut. 2018). Sugeruje się istnienie zależności między działaniem kofeiny a występowaniem zaburzeń integralności DNA plemników, jak też zmian aktywności osi podwzgórze-przysadka-gonady. Wykazano zależność między spożywaniem kawy a zwiększonym stężeniem testosteronu i globuliny wiążącej hormony płciowe u mężczyzn. Przepro-

wadzano również wiele badań mających na celu ustalenie wpływu spożywania różnych źródeł kofeiny (kawy, herbaty, napojów typu cola). Wyniki większości z nich nie wykazały negatywnego wpływu kofeiny pochodzącej z produktów takich jak kawa, herbata czy kakao na parametry nasienia. Wykazano jednak istotny negatywny wpływ spożycia kofeiny pochodzącej z napojów energetycznych i napojów typu cola na objętość ejakulatu czy liczebność plemników (RICCI i współaut. 2017). Istnieją również takie używki, których działanie jednoznacznie wpływa niekorzystnie na płodność mężczyzn. Jest to palenie tytoniu i zażywanie środków psychoaktywnych (narkotyków). Palenie tytoniu jest jednym z czynników ryzyka niepłodności u obu płci. W przypadku mężczyzn około 37% z nich będąc w wieku reprodukcyjnym pali papierosy. Palacze (również bierni) są narażeni na działanie około 4000 różnych toksycznych substancji (w tym mutagennych), m. in.: nikotyny, tlenku węgla, kadmu. Substancje te mogą wpływać na zmiany w strukturze DNA w jądrze komórkowym, jak i mitochondriach plemników. Wykazano, że samo palenie papierosów, a także palenie papierosów i picie alkoholu ma wpływ na zwiększenie aktywności enzymów przeciwutleniających (katalazy, dysmutazy ponadtlencowej, reduktazy) oraz fragmentacji DNA i dekondensacji chromatyny plemników, jak również na wzrost stężenia produktów utleniania lipidów (dialdehydu malonylowego) (ABOULMAOUAHIB i współaut. 2018). Z kolei wyniki metaanalizy obejmującej wyniki z 20 badań wykazały, że palenie tytoniu istotnie wpływa na pogorszenie parametrów nasienia (zmniejszenie objętości ejakulatu, liczebności i ruchliwości plemników, zmiany morfologii gamet), a efekt ten jest dodatkowo nasilony u mężczyzn ze zdiagnozowanymi zaburzeniami płodności (SHARMA i współaut. 2016).

Wśród środków psychoaktywnych, najbardziej popularna wśród mężczyzn w wieku koncepcyjnym jest marihuana. Jej aktywnym składnikiem jest tetrahydrokannabinol (THC), egzogenne kannabinoid, który może być wiązany przez receptory kannabinoidowe obecne zarówno w układzie nerwowym, jak i rozrodczym. Układ endokannabinoidowy w gametach męskich działa poprzez wiązanie anandamidu (AEA) i 2-arachidonyloglicerolu (ADG) przez receptory kannabinoidowe i waniloidowe. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że ekspozycja nasienia na THC (w ilości porównywalnej do stężenia w osoczu podczas zażywania rekreacyjnego) istotnie wpływa na zmniejszenie spontanicznych reakcji akrosomalnych plemników. Wykazano również, że w nasieniu niepłodnych mężczyzn (z wykluczeniem osób palących marihuanę

i stosujących leki zawierające kannabinoide) stężenie AEA i ADG było istotnie niższe w porównaniu do próbek pochodzących od mężczyzn płodnych, co według autorów mogło świadczyć o zaburzeniach funkcjonowania tego systemu i mieć znacznie w procesie kapacytacji (RAJANAHALLY i współaut. 2019). Dowiedziano również, że palenie marihuany istotnie wpływa na obniżenie stężenia LH we krwi, co prowadzi do zmniejszonej biosyntezy testosteronu i zaburzeń spermatogenezy. Dodatkowo, ekspozycja na działanie tego narkotyku może prowadzić do apoptozy komórek Sertoliego. Co ciekawe, kannabinoide mogą działać dwójako w zależności od dawki. Niskie stężenie tych substancji (takie jak przy endogennej syntezie) wpływa na zwiększenie ruchliwości plemników, natomiast wysokie (takie jak podczas palenia marihuany) istotnie wpływa na pogorszenie parametrów nasienia (KULKARNI i współaut. 2014).

W przypadku mężczyzn zażywających kokainę wykazano, że wpływ jej działania jest zależny od czasu ekspozycji i dawki, a niekorzystne zmiany parametrów nasienia (zmniejszenie liczebności, zmiany morfologii plemników) obserwuje się u mężczyzn zażywających tę substancję przez ponad 5 lat (KULKARNI i współaut. 2014).

Zażywanie heroiny i metadonu skutkuje zaburzeniami funkcji seksualnych u mężczyzn, nawet po zaprzestaniu stosowania tego narkotyku. Dodatkowo, ekspozycja na heroinę i metadon jest związana z obniżeniem stężenia testosteronu oraz zmianą ruchliwości plemników i objętości ejakulatu (KULKARNI i współaut. 2014).

ZANIECZYSZCZENIE ŚRODOWISKA

ŚRODKI OCHRONY ROŚLIN

Innymi substancjami, które są czynnikami ryzyka wpływającymi na płodność mężczyzn są pestycydy. Ekspozycja na te substancje skutkuje uszkodzeniem gamet oraz zaburzeniami funkcjonowania komórek Sertoliego i Leydiga. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym (BRETVELD i współaut. 2007), dotyczących środków zawierających np. dimetoat czy lindan wykazano, że wpływają one na zaburzenia równowagi hormonalnej na wszystkich jej etapach: biosyntezy, wydzielania, magazynowania, transportu jak również rozpoznawania i wiązania hormonów przez receptory. Już w latach 80. ubiegłego wieku dowiedziano istnienia związku między środowiskowym narażeniem na pozostałości pestycydów i narażeniem związanym z aplikacją tych środków na uprawy a występowaniem zaburzeń płodności mężczyzn. Jednym z najlepiej przebadanych

środków są pestycydy chloroorganiczne, których działanie jest zależne od dawki i czasu ekspozycji, a najczęstszym skutkiem ubocznym jego działania jest zmniejszenie stężenia testosteronu, liczebności i ruchliwości plemników (BRETVELD i współaut. 2007).

METALE CIĘŻKIE

Metale ciężkie wykazują działanie toksyczne, nie tylko w aspekcie płodności mężczyzn. Najczęściej w badaniach mających na celu sprawdzenie ich wpływu stosuje się wysokie dawki, jednak wiadomo, że przewlekłe narażenie na umiarkowane bądź niskie dawki również wpływa gonadotoksycznie. Zbadano wpływ nie tylko dużych, ale i niewielkich dawek metali ciężkich na męski układ rozrodczy. Wykazano, że metale takie jak: ołów, kadm czy rtęć zaburzają funkcjonowanie bariery krew-jądro oraz indukują powstawanie stresu oksydacyjnego poprzez generowanie ROS (np. ołów) lub zaburzanie funkcjonowania mechanizmów przeciwutleniających (np. kadm). Dowiedziono również, że po ekspozycji np. na rtęć czy arsen dochodzi do zaburzenia steroidogenezy na skutek zmniejszenia aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm testosteronu (WIRTH i MIJAL 2010). Wyniki metaanalizy obejmującej wyniki 20 badań dotyczących stężenia metali ciężkich w nasieniu mężczyzn wykazały wyższe stężenie ołowiu i kadmu w grupie mężczyzn ze stwierdzonymi zaburzeniami płodności niż u zdrowych osób (YU i współaut. 2016).

ZANIECZYSZCZENIA POWIETRZA

Zanieczyszczenia powietrza mają ogromny wpływ na ogólny stan organizmu, co wielokrotnie potwierdzono badaniami z udziałem ludzi oraz z wykorzystaniem modelu zwierzęcego (CARRÉ i współaut. 2017). Ich najczęstszymi źródłami są produkty spalania paliw ciekłych i stałych. Ekspozycja na zanieczyszczenia pyłami zawieszonymi w powietrzu PM_{10} i $PM_{2,5}$ (ang. particulate matter), w skład których wchodzi m. in. ołów, policykliczne węglowodory aromatyczne, tlenki (CO , NO_2 , SO_2), zwiększa ryzyko rozwoju wielu schorzeń, m. in. układu oddechowego czy nerwowego, jak również występowania dysfunkcji układu rozrodczego. Wykazano istotną zależność między narażeniem na zanieczyszczenia powietrza a zwiększonym ryzykiem stresu oksydacyjnego oraz zaburzeniami steroidogenezy i spermatogenezy. Wyniki badań z udziałem mężczyzn wykazały, że silne narażenie na zanieczyszczenia powietrza miało istotny wpływ na zmniejszenie ruchliwości i zmiany integralności DNA plemników oraz zmiany ich morfologii (CARRÉ i współaut. 2017).

NANOCZĄSTECZKI

Nanocząsteczki, podobnie jak metale ciężkie, są naturalnym składnikiem biosfery. W ostatnich latach ze względu na swoje właściwości, odmienne od właściwości ich submikronowych odpowiedników, znalazły zastosowanie w wielu technologiach. W związku ze zwiększoną liczbą produktów, które je zawierają (leki, kosmetyki a nawet ubrania) wzrasta potencjalne narażenie na ich działanie. Nanocząstki przenikają bariery krew-mózg, krew-gonady oraz mogą być kumulowane w organizmie. Dodatkowo, indukują stres oksydacyjny, zmiany ekspresji genów oraz apoptozę komórek. Skutki i mechanizmy działania nanocząstek, również w kontekście niepłodności, nie są jeszcze w pełni poznane. Wyniki wielu badań *in vitro* i *in vivo* częściej wskazują na negatywne efekty oddziaływania nanocząsteczek, również na męski układ rozrodczy. Dowiedziono, że nanocząstki cezu, selenu lub cynku na nasienie działały jak antyoksydanty, co było jednak zależne od dawki, podczas gdy ekspozycja na nanocząstki srebra, złota lub dwutlenku tytanu istotnie wpłynęła na wywołanie stresu oksydacyjnego, zaburzenia spermatogenezy, zmniejszenie ruchliwości plemników oraz zmiany ich DNA (FALCHI i współaut. 2018).

PODSUMOWANIE

Zaburzenia płodności, w tym płodności mężczyzn, są coraz powszechniejszym problemem na całym świecie. Etiologia niepłodności mężczyzn nie jest jeszcze w pełni ustalona, dlatego istotnym jest poznanie wpływu czynników środowiskowych na funkcjonowanie męskiego układu rozrodczego, aby ograniczyć ich niekorzystny wpływ. Dynamiczne zmiany otaczającego nas świata związane z globalizacją, użytkowaniem nowych technologii czy intensyfikacją rolnictwa są nieuniknione, a jednocześnie mają wpływ na nasze zdrowie, w tym również na prokreację. Efektem tych zmian jest także obecny styl życia ludzi, dla którego charakterystyczne są chroniczny stres, pośpiech, zmęczenie, nieprawidłowa higiena snu, brak lub nadmiar aktywności fizycznej czy nieprawidłowa dieta. Pomimo nieodwracalności zjawisk gospodarczych i socjologicznych, dokonywanie pewnych wyborów może ograniczyć niekorzystne ich skutki. Uprawianie aktywności fizycznej o optymalnej intensywności, dbałość o higienę snu i dobrostan psychiczny, zmniejszenie lub zaprzestanie stosowania używek to część działań, których efektem może być zmniejszenie ryzyka występowania dysfunkcji męskiego układu rozrodczego. Są też czynniki niezwykle trudne lub niemożli-

we do wyeliminowania (nanocząstki, pestycydy, smog), jednak świadomość ich istnienia i działania na męski układ rozrodczy może mobilizować do zmniejszenia narażenia np.: poprzez wybory konsumenckie (w przypadku nanocząstek, smogu) czy prawidłowe stosowanie (w tym aplikację) środków ochrony roślin.

Streszczenie

Niepłodność męczyzn jest obecnie znaczącym problemem klinicznym. Pomimo coraz większej liczby badań, przyczyny niepłodności nie są w pełni poznane. Celem niniejszego opracowania było wskazanie modyfikowalnych czynników związanych ze stylem życia (np. higiena pracy, snu, aktywnością fizyczną) i innymi czynnikami środowiskowymi (ekspozycja na substancje toksyczne, takie jak metale ciężkie czy nanocząstki), które w istotny sposób mogą wpływać na płodność męczyzn. Wykazano, że różne elementy stylu życia i środowiska mogą być przyczyną stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, co leży u podstaw zaburzeń funkcjonowania męskiego układu rozrodczego.

LITERATURA

- ABOULMAOUAHIB S., MADKOUR A., KAAROUCH I., SEFRIQUI O., SAADANI B., COPIN H., BENKHALIFA M., LOUANJLI N., CADI R., 2018. *Impact of alcohol and cigarette smoking consumption in male fertility potential: Looks at lipid peroxidation, enzymatic antioxidant activities and sperm DNA damage*. Andrologia 50, 12926.
- AGARWAL A., DEEPINDER F., SHARMA R. K., RANGA G., LI J., 2008. *Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study*. Fertil. Steril. 89, 124-128.
- AGARWAL A., MULGUND A., HAMADA A., CHYATTE M. R., 2015. *A unique view on male infertility around the globe*. Reprod. Biol. Endocrinol. 13, 37.
- BAHADORANI M., TAVALAEE M., ABEDPOOR N., GHAEEDI K., NAZEM M. N., NASR-ESFAHANI M. H., 2019. *Effects of branched-chain amino acid supplementation and/or aerobic exercise on mouse sperm quality and testosterone production*. Andrologia 51, e13183.
- BRETVELD R., BROUWERS M., EBISCH I., ROELEVELD N., 2007. *Influence of pesticides on male fertility*. Scand. J. Work. Environ. Health 33, 13-28.
- CARRÉ J., GATIMEL N., MOREAU J., PARINAUD J., LÉANDRI R., 2017. *Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review*. Environ. Health 16, 82.
- FALCHI L., KHALIL W. A., HASSAN M., MAREI W. F. A., 2018. *Perspectives of nanotechnology in male fertility and sperm function*. Int. J. Vet. Sci. Med. 6, 265-269.
- HAMADA A.J., SINGH A., AGARWAL A., 2011. *Cell Phones and their Impact on Male Fertility: Fact or Fiction*. Open Reprod. Sci. J. 5, 125-137.
- HAVRYLYUK A., CHOPYAK V., NAKONECHNYJ A., KURPISZ M., 2015. *Nowe aspekty niepłodności partnerskiej: Czynniki męskie*. Postępy Hig. Med. Dosw. 69, 1228-1238.
- KATADA S., WATANABE T., MIZUNO T., KOBAYASHI S., TAKESHITA M., OSAKI N., KOBAYASHI S., KATSURAGI Y., KATADA S., WATANABE T., MIZUNO T., KOBAYASHI S., TAKESHITA M., OSAKI N., KOBAYASHI S., KATSURAGI Y., 2018. *Effects of chlorogenic acid-enriched and hydroxyhydroquinone-reduced coffee on postprandial fat oxidation and antioxidative capacity in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. Nutrients 10, 525.
- KULKARNI M., HAYDEN C., KAYES O., 2014. *Recreational drugs and male fertility*. Trends Urol. Men's Heal. 5, 19-23.
- KUMAR N., SINGH A. K., 2015. *Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature*. J. Hum. Reprod. Sci. 8, 191-196.
- LI C., ZHOU X., 2015. *Melatonin and male reproduction*. Clin. Chim. Acta 446, 175-180.
- OREMOSU A. A., AKANG E. N., 2015. *Impact of alcohol on male reproductive hormones, oxidative stress and semen parameters in Sprague-Dawley rats*. Middle East Fertil. Soc. J. 20, 114-118.
- PALNITKAR G., PHILLIPS C. L., HOYOS C. M., MARRIN A. J., BOWMAN M. C., YEE B. J., 2018. *Linking sleep disturbance to idiopathic male infertility*. Sleep Med. Rev. 42, 149-159.
- PARSANEZHAD M. E., JAHROMI B. N., MOZDARANI H., 2017. *Exposure to radiofrequency radiation emitted from mobile phone jammers adversely affects the quality of human sperm*. Int. J. Radiat. Res. 15, <http://ijrr.com/article-1-1887-en.pdf>.
- PASTUSZAK A. W., MOON Y. M., SCOVELL J., BADAL J., LAMB D. J., LINK R. E., LIPSHULTZ L. I., 2017. *Poor sleep quality predicts hypogonadal symptoms and sexual dysfunction in male nonstandard shift workers*. Urology 102, 121-125.
- PLESSIS S., KASHOU A., VAAMONDE D., AGARWAL A., 2011. *Is there a link between exercise and male factor infertility?* Open Reprod. Sci. J. 3, 105-113.
- PRESSMAN A., HERNANDEZ A., SIKKA S. C., 2017. *Lifestyle Stress and its impact on male reproductive health*. [W:] Bioenvironmental Issues affecting men's reproductive and sexual health. SIKKA S., HELLSTROM W. (red.). Academic Press, 73-83.
- RAJANAHALLY S., RAHEEM O., ROGERS M., BRISBANE W., OSTROWSKI K., LENDVAY T., WALSH T., 2019. *The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review*. Andrology 7, 139-147.
- RAMADAN A., ABDEL-HAMEED A., MOHAMMED A., 2018. *Impact of whey protein supplementations on semen quality and reproductive hormone levels of young adult male gym-goers: A preliminary study*. Nat. Sci. 16, 98-101.
- REDDY M. M., MAHIPAL S. V. K., SUBHASHINI J., REDDY M. C., ROY K. R., REDDY G. V., REDDY P. R. K., REDDANNA P., 2006. *Bacterial lipopolysaccharide-induced oxidative stress in the impairment of steroidogenesis and spermatogenesis in rats*. Reprod. Toxicol. Pergamon 22, 493-500.
- RICCI E., VIGANÒ P., CIPRIANI S., SOMIGLIANA E., CHIAFFARINO F., BULFONI A., PARAZZINI F., 2017. *Coffee and caffeine intake and male infertility: A systematic review*. Nutr. J. 16, 37.
- RICCI E., NOLI S., FERRARI S., LA VECCHIA I., CIPRIANI S., DE COSMI V., SOMIGLIANA E., PARAZZINI F., 2018. *Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic*. Andrology 6, 690-696.
- SANOCA D., KURPISZ M., 2003. *Infertility in Poland-present status, reasons and prognosis as a reflection of Central and Eastern Europe*

- problems with reproduction. *Med. Sci. Monit.* 9, 16-20.
- SHARMA R., BIEDENHARN K. R., FEDOR J. M., AGARWAL A., 2013. *Lifestyle factors and reproductive health: Taking control of your fertility.* *Reprod. Biol. Endocrinol.* 11, 66.
- SHARMA R., HARLEV A., AGARWAL A., ESTEVES S. C., 2016. *Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen.* *Eur. Urol.* 70, 635-645.
- SKOWRON B., JUSZCZAK K., THOR P., 2011. *Niepłodność męska indukowana lekami.* *Folia Med. Cracov.* 51, 99-106.
- SMITH L. B., WALKER W. H., 2014. *The regulation of spermatogenesis by androgens.* *Semin. Cell Dev. Biol.* 30, 2-13.
- SYNAK E., JENDRASZAK M., SKIBIŃSKA I., KĄTNIĄK K., CZARNECKA-KŁOS R., SADOWSKA A., 2008. *Styl życia współczesnego mężczyzny a problem niepłodności.* *Now. Lek.* 2011, 357-361.
- TREMBLAY J. J., 2015. *Molecular regulation of steroidogenesis in endocrine Leydig cells.* *Steroids* 103, 3-10.
- VENTIMIGLIA E., MONTORSI F., SALONIA A., 2016. *Comorbidities and male infertility.* *Curr. Opin. Urol.* 26, 146-151.
- WANG R. S., YEH S., TZENG C. R., CHANG C., 2009. *Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: Lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice.* *Endocr. Rev.* 30, 119-132.
- WHO, 2016. *Infertility definitions and terminology.* <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infe>.
- WIRTH J. J., MIJAL R. S., 2010. *Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function.* *Syst. Biol. Reprod. Med.* 56, 147-167.
- WISE L. A., CRAMER D. W., HORNSTEIN M. D., ASHBY R. K., MISSMER S. A., 2011. *Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic.* *Fertil. Steril.* 95, 1025-1030.
- YU G., WANG L., LI Z., DU C., LIU X., ZHANG Y., WANG C., SUN J., 2016. *Heavy Metal Level in Human Semen with Different Fertility: a Meta-Analysis.* *Biol. Trace Elem. Res.* 176, 27-36.
- ZINI A., LIBMAN J., 2006. *Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction.* *Can. Med. Assoc. J.* 175, 495-500.

KOSMOS Vol. 68, 2, 239-247, 2019

ANNA PASTERNAK-WINIARSKA

Chair of Nutritional Physiology, Department of Dietetics, Faculty of Human Nutrition and Consumer Sciences, Warsaw University of Life Sciences, 159C Nowoursynowska Str., 02-776 Warszawa, E-mail: a.pasternak_winiarska@sggw.pl

SELECTED ENVIRONMENTAL FACTORS AS A RISK OF MALE INFERTILITY

Summary

Male infertility is a significant clinical problem today. Despite numerous studies, the causes of infertility are not fully understood. The aim of this paper was to review literature data pointing to selected modifiable factors connected with lifestyle (work and sleep hygiene, physical activity) and environmental factors (exposure to toxic substances like heavy metals and nanoparticles) considered as risk factors of male infertility. The review indicates that both groups of factors may cause appearance of inflammation and oxidative stress processes, which underlie disturbances in the functioning of the male reproductive system.

Key words: male infertility, lifestyle factors, environment factors, inflammation, oxidative stress