

Levenswijze en mannelijke fertiliteit

G.R. Dohle

SAMENVATTING

De etiologie van mannelijke subfertiliteit is vaak onbekend en waarschijnlijk spelen ontwikkelingsstoornissen van de testis en genetische factoren een belangrijke rol. Omgevingsfactoren en een ongezonde levensstijl kunnen echter de vruchtbaarheid van mannen negatief beïnvloeden. Vooral roken, alcoholmisbruik, overgewicht en ondervoeding zijn factoren die invloed hebben op de semenkwaliteit en de reproductieve hormonen. In deze review wordt een overzicht gegeven van de invloed van exogene factoren op de fertiliteit van de man. Een gezonde levensstijl kan bijdragen aan een betere semenkwaliteit en meer kans geven op een spontane zwangerschap. Belangrijk is wel dat bij mannelijke subfertiliteit alle mogelijke oorzakelijke factoren besproken worden, en dat wordt voorkomen dat levenswijze-interventie op zich te hoge verwachtingen oproept.

Trefwoorden: levenswijze, mannelijke vruchtbaarheid, roken, alcoholmisbruik, overgewicht, drugs, stress

SUMMARY

LIFESTYLE AND MALE FERTILITY

The aetiology of male infertility is often unknown and it is postulated that testicular dysgenesis and genetic factors play a major role in disturbed male fertility. External factors and certain lifestyle-issues may negatively influence fertility, especially smoking, alcohol abuse, drugs, medication (chemotherapy), overweight, malnutrition and stress. In this review lifestyle factors influencing fertility are discussed in detail. A healthy lifestyle may contribute to an improvement of male fertility and contribute to a higher chance of natural conception. It is, however, important that all factors involved in male infertility are discussed, and to avoid high expectations from lifestyle intervention only.

Keywords: lifestyle, male infertility, smoking, alcohol abuse, overweight, drugs, stress

Dr. G.R. Dohle, uroloog en androloog, Erasmus MC, Afdeling Urologie, Rotterdam

Correspondentieadres

Erasmus MC
Afdeling Urologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
E-mail: g.r.dohle@erasmusmc.nl

Inleiding

Mannelijke vruchtbaarheidsproblemen komen voor bij circa 5% van de Nederlandse mannen. Soms spelen levenswijzefactoren een belangrijke rol. Een veelgestelde vraag van mannen met een fertiliteitsprobleem aan de uroloog/androloog is: wat kan ik zelf doen om mijn vruchtbaarheid te verbeteren? Meestal is de oorzaak van stoornissen in de spermatogenese onbekend. Vermoedelijk spelen ontwikkelingsstoornissen van de testis en genetische factoren een belangrijke rol in de etiologie van mannelijke subfertiliteit. Dat wil echter niet zeggen dat er geen invloed is van een bepaalde levensstijl op de fertiliteit, want de spermakwaliteit kan negatief beïnvloed worden door roken, alcoholgebruik, drugs, overgewicht en ondervoeding, gebruik van sommige geneesmiddelen, anabole steroïden, verhoogde scrotale temperatuur, excessieve lichaamsbeweging en stress. Het aanpassen van de levensstijl kan een positieve bijdrage leveren aan het verbeteren van de kans op zwangerschap en bijdragen tot het eerder optreden van de zwangerschap.

Roken

Het effect van roken op de mannelijke fertiliteit is onderzocht in verschillende studies: roken heeft een beperkt effect op de klassieke semenparameters: een verschil in semenkwaliteit van 13-19% bij rokers in vergelijking met niet-rokers is beschreven in een aantal cross-sectionele studies.^{1,2} Vooral zware rokers (>20 sigaretten per dag) hebben een significant lagere semenkwaliteit dan niet-rokers. Het lijkt hierbij vooral om een direct toxisch effect te gaan van het roken, omdat het aantal jaren dat een man rookt niet in relatie bleek te staan tot zijn semenkwaliteit. Er is vooral een relatie gevonden tussen een van de belangrijkste metabolieten van nicotine, het cotinine in seminaal plasma en de semenkwaliteit.³

Verschillende studies naar DNA-schade aan zaadcellen laten zien dat er een verhoogde DNA-fragmentatie-index is in de zaadcellen van rokers.⁴ In combinatie met een varicokèle lijkt roken de negatieve invloed op de spermatogenese te verergeren en ook de hoeveelheid vrije zuurstofradicalen te verhogen. Opvallend is wel dat rokers gemiddeld een hogere testosteronspiegel hebben.²

Rokende vaders hebben een licht verhoogde kans op een kind met een congenitale afwijking, zoals een hypospadie.⁵ Roken tijdens de zwangerschap door de moeder resulteert in een vertraging van de intra-uteriene groei en een lager geboortegewicht, wat geassocieerd is met een verhoogd risico op infertiliteit en chronische ziekten in het latere leven van het kind.⁶

In een kleine studie werd aangetoond dat stoppen met roken een duidelijke verbetering van de semenkwaliteit geeft.⁷ Het is daarom van belang dat paren met een onvervulde kinderswangerschap het roken staken, om de kans op een zwangerschap en een gezond kind te verhogen.

Alcohol en drugs

Het effect van alcohol op de vruchtbaarheid is minder duidelijk: zowel de acute toxische effecten van abusief gebruik als chronisch alcoholmisbruik kan de vruchtbaarheid beïnvloeden. Alcohol heeft in eerste plaats invloed op het seksueel functioneren: erectiestoornissen en libidoverlies zijn bekende bijwerkingen van langdurig alcoholmisbruik, die veelal worden toegeschreven aan testosterontekort in combinatie met leverfalen. Bij alcoholisten treedt een feminisatie op, gekenmerkt door gynaecomastie en hypogonadisme, die veroorzaakt wordt door een te hoge aromatasemactiviteit in de lever. Aromatase converteert testosteron in oestrogenen, wat een remming geeft van hypofyse en hypothalamus (HPG-as). Alcohol heeft ook een direct toxisch effect op zowel de hypothalamus als hypofyse en op de testes zelf.⁸

Een verlaging van LH geeft een vermindering van de intratesticulaire testosteronconcentratie en daarmee een remming van de zaadcelproductie. Hoge testosteronspiegels in de testis zijn noodzakelijk voor een optimale spermatogenese. Ook de productie van seminaal plasma is testosteronafhankelijk en zal verminderen bij alcoholabusief gebruik. Voor een goede maturatie van zaadcellen in de epididymis is tevens voldoende testosteron nodig.⁹ Er zijn geen aanwijzingen dat 'sociaal' alcoholgebruik de vruchtbaarheid negatief beïnvloedt.

Diverse drugs kunnen invloed hebben op de vruchtbaarheid: van cannabis is beschreven dat het de spermatogenese beïnvloedt, wat leidt tot een verminderde zaadcelconcentratie en motiliteit.⁸ Ook wordt er vaker leucospermie gevonden bij cannabisgebruikers, ook als SOA's zijn uitgesloten.¹⁰ Opiaten verlagen het libido, door een direct remmend effect op de hypothalamus. Cocaïne en amfetaminen hebben invloed op de seksuele functies, die zowel stimulerend kan zijn (priapisme) als negatief (erectiestoornissen).⁸

Overgewicht en ondervoeding

Overgewicht heeft bij mannen en vrouwen duidelijke invloed op de hormoonhuishouding. In vetweefsel is veel aromatase aanwezig, het enzym dat testosteron omzet in oestrogenen.⁹ Testosteron is essentieel voor de spermatogenese en voor de functie van de geslachtsklieren. Oestrogenen hebben een remmende werking op de hypofyse, waardoor de productie van LH en FSH afneemt.

Mannen met overgewicht hebben een relatief hypogonadotroop hypogonadisme: FSH, LH en SHBG zijn vaak verlaagd als de BMI >30. Het effect van overgewicht op de semenparameters is minder duidelijk: in een recente studie naar de relatie tussen de BMI en de semenkwaliteit werd geen duidelijk verband gevonden.¹¹ Wel was er sprake van een lager inhibine-B en was ook vaderschap verminderd bij mannen met een BMI >30 in vergelijking met mannen met een normaal gewicht. Andere studies melden wel een verband tussen de BMI en de spermakwaliteit in subfertiele mannen, ook al waren de verschillen tussen overgewicht en obesitas niet significant verschillend.¹² De auteurs vonden tevens een toename van de DNA-fragmentatie-index bij mannen met overgewicht.

Gewichtsreductie is een belangrijke eerste stap in de behandeling van subfertiliteit bij mannen met overgewicht: dit resulteert in hogere LH-, FSH- en testosteronspiegels en kan potentieel bijdragen aan een verbetering van de testisfunctie en de

kans op zwangerschap bij de partner.

Eenzijdige voeding kan leiden tot een tekort aan vitamines (o.a. foliumzuur) en sporenelementen (o.a. selenium en zink). Diverse vitaminespiegels in serum en seminaal plasma tonen een correlatie met de spermakwaliteit van subfertiele mannen, vooral foliumzuur, cobalamine en pyridoxine.¹³

Sommige voedingsupplementen hebben een bewezen positieve invloed op de zaadkwaliteit, vooral foliumzuur en zink: in een recente placebogecontroleerde studie toonden Wong et al. aan dat het aantal normale zaadcellen toenam met 74% na een dagelijkse inname van 5 mg foliumzuur en 66 mg zinksulfaat.¹⁴ De invloed op zaadcelmotiliteit en morfologie was minder uitgesproken. Het effect op de kans op zwangerschap moet nog worden aangetoond in vervolgstudies. Belangrijk is wel dat naast positieve effecten van foliumzuur er recentelijk ook risico's zijn beschreven van het langdurig gebruik van dit voedingssupplement: foliumzuur is essentieel voor de celdeling en methylering, zowel in gezonde cellen als in tumorcellen. Potentieel kan foliumzuur de groei van tumoren bevorderen, zoals onlangs is aangetoond in de transitie van darmpoliepen naar coloncarcinoom.¹⁵

Geneesmiddelen

Geneesmiddelen kunnen de spermatogenese onderdrukken door een direct toxische werking of via hormonale veranderingen. Bekende voorbeelden zijn spironolacton, sulfasalazine, tetracyclinen, nitrofurantoin, erytromycine, gentamicine, colchicine, azathioprine en ciclosporine, gebruikt voor respectievelijk hypertensie, infecties, chronische darmziekten en immunologische stoornissen. Sommige geneesmiddelen beïnvloeden soms de seksuele functies en ejaculatie, zoals antihypertensiva en alfablokkers.⁸

Chemotherapeutica worden gebruikt voor maligne aandoeningen en reuma en hebben een meer permanent negatief effect op de zaadkwaliteit. Vooral cyclofosfamide, chloorambucil, procarbazine en stikstofmosterdderivaten geven een hoog risico op permanente schade aan de germinale stamcellen.^{16,17} De mate van schade hangt niet alleen af van de keuze van het geneesmiddel maar vooral ook van de cumulatieve dosis die de patiënt ontvangt en de combinatie van diverse chemotherapeutica. Patiënten met een testistumor hebben vaak al een afwijkende semenanalyse als gevolg van hun tumor en de bijbehorende testiculaire dysgenese. Herstel van de spermatogenese na chemotherapie is in deze groep vaak slecht of afwezig. Meestal is het gebruik van de genoemde chemotherapeutica noodzakelijk en is er geen alternatief anders dan cryopreservatie van het semen voorafgaande aan de spermatotoxische behandeling.¹⁸ Er bestaat een toename van het gebruik van anabolica in de sport, vooral voor spierversterking in krachtssportbeoefening, maar ook door atleten. Exogeen toegediende anabole steroïden hebben een direct remmende werking op de hypofyse en hypothalamus, die langdurig kan aanhouden.⁹ De spermatogenese en de endogene testosteronproductie kunnen geruime tijd onderdrukt blijven, ook na het staken van het gebruik van de anabolica; gemiddeld vier maanden maar soms ook meer dan een jaar.⁸ In die periode is het libido van de patiënt ook laag als gevolg van het lage testosteron en hebben deze mannen de neiging opnieuw te beginnen met het gebruik van anabolica. Dit

vraagt het nodige geduld van het paar. Clomifencitraat kan in deze fase helpen de HPG-as te stimuleren om weer LH en FSH te gaan produceren.

Scrotale temperatuur en fertiliteit

Bij vele zoogdieren bevinden de testes zich in een scrotum en bestaat er een ingenieus warmte-uitwisselingsmechanisme in de funiculus spermaticus. Kennelijk heeft een testispositie in het scrotum en aan een lagere testiculaire temperatuur evolutionaire voordelen. Scrotale temperatuur blijkt een belangrijke rol te spelen in de spermatogenese: toename van de intrascrotale temperatuur, zoals voorkomt bij de varicokele en cryptorchisme, leidt tot een kwalitatieve achteruitgang van de spermatogenese.¹⁹ Vooral het aantal germinale stamcellen als ook de meiose zijn gestoord bij een toename van de scrotale temperatuur. Tevens is de passagetijd door de epididymis korter als de scrotale temperatuur verhoogd is, wat waarschijnlijk negatieve gevolgen heeft voor het bevruchtend vermogen van de zaadcellen. Ook koorts heeft een (tijdelijke) negatieve invloed op de spermatogenese.

Het mechanisme waardoor een verhoogde scrotale temperatuur de spermatogenese beïnvloedt is onduidelijk. Mogelijk spelen vrije zuurstofradicalen een rol, die meer schade veroorzaken bij een hogere lichaamstemperatuur. Zaadcellen zijn in vergelijking met andere lichaamscellen kwetsbaarder voor vrije zuurstofradicalen en de DNA-schade van deze metaboliëten, door het ontbreken van anti-oxydanten in het cytoplasma.

De vraag is echter of exogene warmtebronnen, zoals een warm bad, saunabezoek en een hete oven, invloed hebben op de spermatogenese. Waarschijnlijk is de expositietijd aan deze warmtebronnen te kort om schadelijke effecten te veroorzaken. Wel is er enige invloed beschreven van het dragen van isolerend ondergoed op de spermakwaliteit.²⁰ Uit studies onder subfertiele mannen blijkt dat vrachtwagenchauffeurs vaker een slechte spermakwaliteit hebben dan mannen met een ander beroep. Dit zou verklaard kunnen worden door het langdurig stilzitten tijdens lange autoritten en een verhoogde scrotale temperatuur. Een dergelijk mechanisme zou ook van toepassing kunnen zijn

bij mannelijke dwarslaesiepatiënten, die meestal een slechte semenkwaliteit hebben. Er zijn echter ook andere factoren die hier een rol kunnen spelen, zoals overgewicht en chronische urogenitale infecties, vooral bij patiënten met een neurogeen blaaslijden. Exogene toegediende scrotale warmte lijkt enige invloed te hebben op de fertiliteit, maar overtuigend bewijs hiervoor ontbreekt tot op heden.²¹

Stress en excessieve sportbeoefening

Het is voldoende aangetoond dat infertiliteit stress veroorzaakt. Maar veroorzaakt stress ook infertiliteit? Stress heeft invloed op de kans op een succesvolle geassisteerde voortplantingstechniek. Stress verandert de functie van de HPG-as, met als gevolg lagere FSH- en LH-spiegels.²² Bij vrouwen leidt zowel fysieke stress (topsport) als psychische stress tot cyclusstoornissen. Onduidelijkheid bestaat over de invloed van stress op de spermatogenese. Stress bij mannen lijkt vooral invloed te hebben op de seksuele functies, zoals erectie, libido en ejaculatie. In een kleine studie werd aangetoond dat intensieve training resulteert in een afname van reproductieve hormonen (m.n. testosteron) en van de zaadkwaliteit. Dit effect werd niet gemeten bij recreatie sporters.²² Tevens zijn bij stress prolactine en cortisol verhoogd, stresshormonen die de productie van GnRH door de hypothalamus kunnen onderdrukken.²³

Tot besluit

De vruchtbaarheid van de man is, net als bij vrouwen, gebaat bij een gezonde levensstijl. Ongezonde gewoonten, zoals roken, overmatig alcoholgebruik, drugs en overgewicht, kunnen een negatieve invloed op de zaadkwaliteit hebben. Adviezen richting een gezonde levensstijl kunnen een bijdrage leveren aan een hogere kans op een zwangerschap. Belangrijk is wel dat bij mannelijke subfertiliteit alle mogelijke oorzakelijke factoren besproken worden, om te voorkomen dat levenswijze-interventie alleen te hoge verwachtingen oproept.

De literatuurlijst bij dit artikel kan aangevraagd worden via: redactie.ntu@reedbusiness.nl.