

## **Disfunzioni sessuali e dipendenza da sostanze**

### **Obiettivi**

Le disfunzioni sessuali dovute all' utilizzo di sostanze d'abuso rappresenta un importante campo d'indagine e di studio che negli ultimi decenni, successivamente all'aumento della popolazione coinvolta nei processi di "addiction" e all'abbassamento dell'età media iniziale di utilizzo, necessita di continui aggiornamenti ed approfondimenti epidemiologici e clinici.

### **Introduzione**

La pervasività e l'incidenza clinico/sistemica dei rischi legati alla salute riguardo le malattie sessualmente trasmissibili nella popolazione che abusa di sostanze ha da sempre suscitato interesse nel valutare la relazione e le eventuali corrispondenze fisiopatologiche tra comportamento sessuale e consumo di droghe (1). In letteratura, infatti, diversi studi hanno esaminato la prevalenza di comportamenti sessuali a rischio in soggetti dipendenti o in comportamento d'abuso di sostanze (2,3,4). Il National Center on Addiction and Substance Abuse della Columbia University (CASA) (5) riporta che gli adulti che abusano di alcol e droghe hanno maggiori probabilità di avere partner sessuali occasionali, e che il consumo di alcol aumenta tra questa popolazione, così come l'attività sessuale.

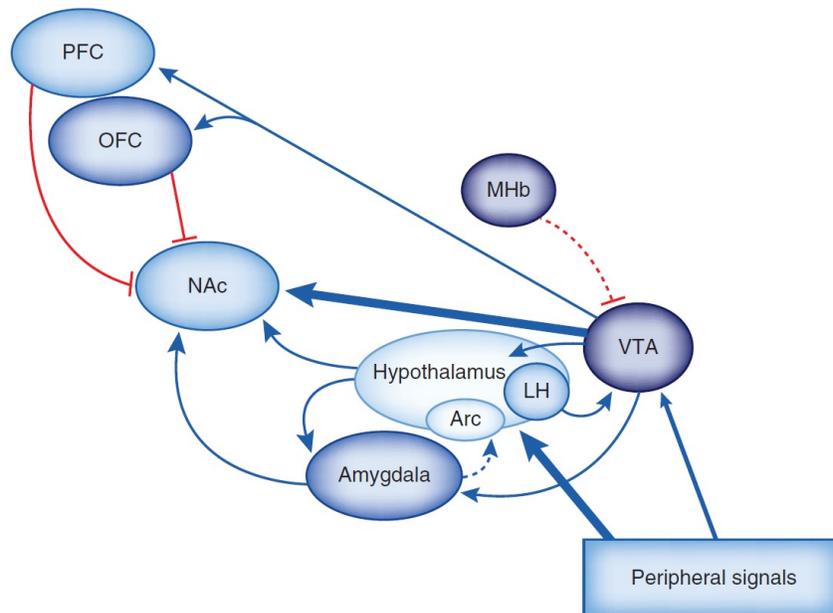
Solo negli ultimi decenni, in funzione dell'aumento esponenziale di utilizzo di sostanze d'abuso, nonché dello sviluppo di dinamiche comportamentali sempre più inclini al poli-abuso, le disfunzioni sessuali dovute alla dipendenza da sostanze cominciano ad essere oggetto di interessanti studi preclinici e clinici, sebbene i meccanismi responsabili e le relative cause eziopatogenetiche non sono ancora del tutto chiari (6). Sono pochi, infatti, gli studi che finora hanno indagato le relazioni fondamentali tra l'uso di diverse categorie di droghe e il modo in cui esse influenzano il desiderio, le fantasie e le pratiche sessuali; né tanto meno, sino ad ora, è stato oggetto di grande attenzione il ruolo che queste relazioni hanno nelle attività di trattamento e recupero.

### **Il sistema di reward nell'addiction**

Il piacere e la dipendenza, sono due concetti estremamente collegati tra loro e con meccanismi neurobiologici del tutto sovrapponibili per strutture cerebrali interessate e fattori neuroendocrini in gioco.

Il centro del piacere (Sistema di Reward) è una struttura situata nel Diencefalo che permette di sentire sensazioni gratificanti grazie al rilascio della dopamina. La dopamina viene liberata da una struttura cerebrale, il VTA (Area Ventrale Tegmentale). Dai neuroni del VTA vi sono collegamenti con alcune regioni del centro del piacere, tra cui in particolare il Nucleo Accumbens e la Corteccia Prefrontale. Quando la dopamina aumenta di concentrazione in queste zone, si avvertono sensazioni di appagamento e di piacere. Ogni qual volta stiamo facendo qualcosa che ci piace, qualcosa che ci gratifica o ci rende felici, il VTA rilascia dopamina nel centro del piacere.

Quando assumiamo sostanze stupefacenti come cocaina, oppiacei, anfetamine, alcool, esse vanno ad agire proprio sul VTA, alterandone il corretto funzionamento. I sistemi di regolazione e limitazione di dopamina vengono bloccati dalle sostanze assunte e si verifica un'alterazione significativa dei livelli di dopamina rilasciati. Nel caso di abuso o dipendenza da sostanze, la concentrazione di dopamina nel Nucleo Accumbens e nella corteccia prefrontale aumenta a dismisura ed il Sistema di Reward si abitua a quantità di dopamina sempre più grandi, alla quale corrisponde un attaccamento allo stimolo gratificante sempre più morboso, e una sua assunzione sempre più elevata (7,8). In letteratura alcuni dati neurobiologici ormai consolidati vanno inoltre presi in considerazione nella valutazione dei fattori incidenti sul Sistema di Reward: le eventuali alterazioni del circuito dopaminergico-mesolimbico, a riduzione dei recettori dopaminergici di tipo D2, la presenza di anomalie corticali orbitofrontali e del cingolo, la presenza di varianti genetiche del recettore per i cannabinoidi CB1, l'up-regulation del gene BDNF, le alterazioni dell'attività della leptina (9,10).



**Figure 1** Areas of the brain mediating food intake and drug seeking. Areas that are most critical for food intake are depicted in lighter shades and those areas most critical for drug reward and seeking are depicted in darker shades. Most areas have some influence on both food and drug intake, and the spectrum represents this overlap. The hypothalamus is critical for food intake and is modulated by the darker shaded areas. The VTA and NAc are critical for drug seeking and are modulated by many other brain areas. Inputs from cortex and amygdala provide control over both food- and drug-related behaviors. Arc, arcuate nucleus; LH, lateral hypothalamus; MHB, medial habenula. Red lines, inhibitory connections; dashed lines, indirect projections. Thicker lines indicate stronger connections.

Figura 1. Meccanismi neurobiologici e neuroendocrini del Sistema di Reward (DiLeone RJ, et al. Nat Neurosci, 2012)

L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) descrive il concetto di dipendenza patologica come *“quella condizione psichica, e talvolta anche fisica, derivante dall'interazione tra un organismo vivente e una sostanza tossica, e caratterizzata da risposte comportamentali e da altre reazioni, che comprendono sempre un bisogno compulsivo di assumere la sostanza in modo continuativo o periodico, allo scopo di provare i suoi effetti psichici e talvolta di evitare il malessere della sua privazione.”*

Il DSM, fino alla formulazione del DSM 5 (11), ha utilizzato i termini distinti di “substance use” e “dependence”: l'abuso si riferiva ad un consumo di droga ripetuto che creava problemi nella sfera lavorativa e nella vita sociale; la dipendenza, invece, era caratterizzata da una quantità eccessiva di tempo trascorso per entrare in possesso della sostanza, una maggiore tolleranza ad essa, danni fisici e psicologici dovuti al suo consumo, tentativi falliti di interromperne l'assunzione con relativi sintomi d'astinenza.

Il DSM 5 convoglia tutte le dipendenze ed i relativi problemi all'interno della categoria “disturbi da uso di sostanze” rimuovendo la vecchia distinzione tra abuso e dipendenza, appunto, ed ampliando la categoria nosografica ai comportamenti additivi senza sostanza (gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, sex addiction, workaholism, ortorexia, sindrome da overtraining - per citarne alcune) (12).

Le ricerche presenti in letteratura riguardo le sostanze d'abuso hanno riportato un mix di effetti contraddittori sulla libido umana.

## **Alcol**

L'alcol è stato da sempre utilizzato come "afrodisiaco" soprattutto per le sue proprietà disinibenti, sebbene gli effetti acuti di questa sostanza siano decisamente inibitori a livello del desiderio (entrambi i sessi) e dell'orgasmo (entrambi i sessi). Gli uomini che tendono ad eiaculare precocemente possono apprezzare quest'ultimo effetto, riguardo le donne, invece, alcuni studi indicano che l'uso di alcol potrebbe aumentare l'eccitazione e il piacere sessuale soggettivo, diminuendo al tempo stesso la loro eccitazione fisiologica (13). L'alcol inibisce la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), ovvero la produzione dell'ormone ipotalamico GnRH, delle gonadotropine ipofisarie, LH e FSH (14), e degli ormoni sessuali (testosterone (T), estradiolo e progesterone) a livello delle gonadi (testicoli e ovaie).

Nell'uomo l'abuso cronico di alcol può causare atrofia testicolare, ovvero inibizione della produzione di T da parte delle cellule di Leydig e inibizione della spermatogenesi (15), oltre a alterazioni importanti riguardo il numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi. Nel lungo termine la maggior parte di coloro che fanno abuso di alcol è infatti colpita da numerose disfunzioni sessuali quali calo del desiderio, disturbi dell'erezione e dell'orgasmo. Negli uomini, inoltre, può verificarsi un processo di femminilizzazione, dovuto al fatto che l'alcol aumenta il catabolismo epatico di T e la sua conversione in estrogeni (estradiolo) ad opera dell'enzima aromatasi (16).

Nelle donne, l'abuso di alcol può causare dispareunia, disturbi della lubrificazione vaginale, riduzione dei livelli di estradiolo, iper-prolattinemia, disturbi mestruali e persino amenorrea. Le ovaie possono essere più piccole e senza sviluppo follicolare.

Il desiderio sessuale sembra in gran parte compromesso dall'alcol poiché inibisce anche il rilascio di ossitocina, un ormone liberato in grandi quantità durante la risposta sessuale maschile e femminile (16).

## **Opioidi**

Gli oppioidi endogeni regolano la risposta sessuale (18). Gli oppiati inibiscono tutti gli aspetti della risposta sessuale in entrambi i sessi, sebbene alcuni uomini possano apprezzare la loro proprietà di ritardare l'eiaculazione, mentre le donne quella di ridurre l'ansia e il dolore associato al rapporto (19).

È altrettanto noto che la somministrazione rapida (ad es. per via endovenosa) di eroina produce una sensazione di piacere molto simile ad un intenso orgasmo (20). Studi scientifici riportano che la sindrome di astinenza negli uomini si associ ad erezioni ed eiaculazioni spontanee. Nelle donne, l'eroina può causare riduzione del desiderio, disturbi mestruali e persino amenorrea.

Il meccanismo responsabile dei suddetti effetti sembra individuarsi nell'inibizione dell'attività dell'asse HPG e dall'aumento dei livelli di prolattina (21).

Si è ipotizzato, sulla base di queste evidenze, un possibile uso terapeutico degli antagonisti naloxone e naltrexone in alcune forme di disfunzione erettile: i risultati clinici sinora ottenuti sono controversi (22).

## **Cocaina**

La cocaina è una droga d'abuso con effetti sessuali acuti e cronici del tutto opposti e dissimili. La sua azione diretta sulla dopamina consente in acuto di aumentare il desiderio e l'eccitazione, producendo anche orgasmi spontanei (23). La cocaina, avendo proprietà anestetiche, è talvolta usata localmente per ridurre la sensibilità del pene e prolungare l'orgasmo, soprattutto in soggetti che soffrono di eiaculazione precoce. L'iniezione di cocaina direttamente nei corpi cavernosi può inoltre causare priapismo (24). Alcuni studi condotti su donne afro-americane hanno invece smentito il luogo comune secondo il quale la cocaina sia un potente afrodisiaco femminile (25).

Nel lungo termine inibisce l'orgasmo in entrambi i sessi, verosimilmente per una reattiva condizione di iper-prolattinemia, una condizione trattabile con bromocriptina. Il meccanismo responsabile di questo effetto non è stato ancora chiarito, anche se si ritiene che esso dipenda dalla *down regulation* dei recettori dopaminergici ipotalamici.

## **Cannabis**

La cannabis, come l'alcol, ha un'azione disinibitoria, aumentando il piacere sessuale e favorendo il rilassamento ed il contatto fisico con il partner, stimolando per altro pensieri erotici e facilitando alcuni vincoli comportamentali di difficoltà/avversione al sesso.

Il  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo ha significativi effetti ormonali dovuti all'inibizione dell'asse HPG, e dosaggi importanti sembra possano ridurre la fertilità maschile e femminile (26).

## **Amfetamine ed ecstasy**

Le amfetamine sono ritenute soggettivamente in grado di aumentare il desiderio, prolungare i rapporti sessuali e rendere più intenso l'orgasmo (27). Al contrario, studi sperimentali in doppio cieco dimostrerebbero un'interferenza significativa con la risposta sessuale sia negli uomini sia nelle donne (28). L'ecstasy (3,4-metilendiossimetamfetamina o MDMA), nello specifico, ridurrebbe a lungo termine il desiderio, l'erezione, la lubrificazione vaginale, l'orgasmo e l'appagamento (29). Come la cocaina, in acuto può provocare priapismo (30).

## **Tabacco**

Il fumo di tabacco interferisce con la risposta sessuale umana, e in particolare con quella maschile. Vi sono evidenze in letteratura riguardo l'interferenza con l'erezione. In particolare, i fumatori avrebbero una probabilità 1,5 volte maggiore rispetto ai non fumatori di soffrire di disfunzione erettile (31). La nicotina è un potente vasocostrittore e l'erezione è basata essenzialmente su un processo di vasodilatazione locale. Tuttavia, come per altre droghe, queste conoscenze, potenzialmente così efficaci per scoraggiare l'abuso di tabacco, non sembrano essere sufficientemente diffuse tra i fumatori.

## **Conclusioni**

L'uomo antropologicamente è da sempre alla ricerca di sostanze che possano aumentare la capacità di provare piacere, ed in particolare dell'effetto "afrodisiaco" che possa migliorare le prestazioni e rendere più intense e piacevoli le sensazioni sessuali. D'altra parte, l'addiction si sta spostando sempre più su un piano di poli-abuso nel quale gli effetti sopra descritti per le singole droghe possono sommarsi, elidersi o innescarsi reciprocamente. Rimane la necessità di non dimenticare che, nelle ultime decadi, dal punto di vista sociale il quadro si sta complicando a causa dell'utilizzo senza prescrizione o privo di guida medica degli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5, proprio in associazione con cocaina, cannabis, MDMA e altre droghe (32, 33). Pertanto, sembrano necessari studi più approfonditi che possano individuarne i meccanismi biochimici e gli effetti neurofisiologici sottostanti.

## **Bibliografia**

1. Rawson R., Washton A., Domier C. P., Reiber C. (2002), Drugs and sexual effects: role of drug type and gender. *Journal of Substance Abuse Treatment* 22 103–108
2. Logan, T. K., Leukefeld, C., Farabee, D. (1998). Sexual and drug use behaviors among women crack users: implications for prevention. *AIDS Education and Prevention*, 10, 327–338.
3. Quirk, A., Rhodes, T., Stimson, G. V. (1998). "Unsafe protected sex": qualitative insights on measures of sexual risk. *AIDS Care*, 10, 105 – 114.
4. Taylor, J., Fulop, N., Green, J. (1999). Drink, illicit drugs and unsafe sex in women. *Addiction*, 94, 1209–1218.
5. Califano, J. A. (1999). *Dangerous liaisons: substance abuse and sex*. New York: *The National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University* (CASA).
6. Saso L. (2002) Effetti delle sostanze d'abuso sulla risposta sessuale. *Ann Ist Super Sanità*; 38(3):289-294
7. DiLeone RJ., Taylor JR., Picciotto MR. (2012). The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction.. *Nature Neuroscience*, 15,10, 1330-1335.
8. Spence S., Courbasson C. (2012). The role of emotional dysregulation in concurrent eating disorders and substance use disorders. *Eating Behaviors*, 13, 382–385.

9. Kasanetz F., Deroche-Gamonet V., Berson N., et al. (2010). Transition to Addiction Is Associated with a Persistent Impairment in Synaptic Plasticity. *Science* 328, 1709.
10. Goodman A. (2008). Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol*; 75:266-322.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V). Washington DC: APA 2013.
12. Olive M.F., Cleva R.M., Kalivas P.W. (2012) Glutamatergic medication for the treatment of drug and behavioral addictions. *Pharmacol Biochem Behav*; 100:801-10.
13. Beckman, L. J., & Ackerman, K. T. (1995). Women, alcohol and sexuality. *Recent Developments in Alcohol*, 12, 267–285.
14. Rivier C, Rivest S, Vale W. (1992). Alcohol-induced inhibition of LH secretion in intact and gonadectomized male and female rats: possible mechanisms. *Alcohol Clin Exp Res*;16(5):935-41. [SEP]
15. Nordmann R, Ribiere C, Rouach H. (1990). Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol*;25(2-3):231-7. [SEP]
16. Lieber CS. (1994). Hepatic and metabolic effects of ethanol: pathogenesis and prevention. *Ann Med*;26(5):325-30.
17. Carter CS.(1992). Oxytocin and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev*;16(2):131-44.
18. Van Furth WR, Wolterink G, Van Ree JM. (1995). Regulation of masculine sexual behavior: involvement of brain opioids and dopamine. *Brain Res Brain Res Rev*;21(2):162-8.
19. Crenshaw, T. L., & Goldberg, J. P. (1996). Marijuana and other illegal drugs. In T. L. Crenshaw, & J. P. Goldberg (Eds.), *Sexual pharmacology: drugs that affect sexual functioning* (pp. 189 – 196). New York: W.W. Norton & Company.
20. Seecof R, Tennant FS Jr. (1986). Subjective perceptions to the intravenous "rush" of heroin and cocaine in opioid addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse*;12(1-2):79-87
21. Genazzani AR, Genazzani AD, Volpogni C, Pianazzi F, Li GA, Surico N, Petraglia F. (1993). Opioid control of gonadotrophin secretion in humans. *Hum Reprod*;8 (Suppl 2):151-3.
22. Sathe RS, Komisaruk BR, Ladas AK, Godbole SV. (2001). Naltrexone- induced augmentation of sexual response in men. *Arch Med Res*;32(3):221-6.
23. Gold, M. S. (1997). Cocaine (and crack): clinical aspects. In J. H. Lowinson, P. R. Ruiz, R. B. Millman, & J. G. Langrod (Eds.), *Substance abuse: a comprehensive textbook* (3rd edition, pp. 181–199). Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
24. Mireku-Boateng AO, Tasi B. (2001). Priapism associated with intracavernosal injection of cocaine. *Urol Int*;67(1):109-10.
25. Henderson DJ, Boyd CJ, Whitmarsh J. (1995). Women and illicit drugs: sexuality and crack cocaine. *Health Care Women Int*;16(2):113-24.
26. Murphy LL, Munoz RM, Adrian BA, Villanua MA. (1998). Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiol Dis*;5(6 Pt B):432-46.
27. Frosch, D., Shoptaw, S., Huber, A., & Ling, W. (1996). Sexual HIV risk among gay and bisexual male methamphetamine abusers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 13, 483–486.
28. Clayton DO, Shen WW. (1998). Psychotropic drug-induced sexual function disorders: diagnosis, incidence and management. *Drug Saf* ;19(4):299-312.
29. Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. (2001). Subjective effects of MDMA ('Ecstasy') on human sexual function. *Eur Psychiatry*;16(2):127-30.
30. Dubin N, Razack AH. (2001). Priapism: ecstasy related? *Urology Dec* 20;56(6):1057.
31. Dorey G. (2001). Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review. *Br J Nurs*;10(7):455-65.
32. Aldridge J, Measham F. (1999). Sildenafil (Viagra) is used as a recreational drug in England. *BMJ*;318(7184):669.
33. McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB. (2002). Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. *Clin Cardiol*;25(3):133-4.

**Autori:** Vincenzo Maria Romeo (Reggio Calabria)

**Commissione Psicologi SIAMS:** Erika Limoncin (Roma), Stefano Angelini (Padova), Chiara Crespi (Torino), Gabriele Optale (Mestre), Jiska Ristori (Firenze), Vincenzo Maria Romeo (Reggio Calabria)

**Commissione Linee Guida SIAMS:** Elisa Giannetta (Roma), Sandro La Vignera (Catania), Sara Marchiani (Firenze), Pierfrancesco Palego (Padova)