

FERTILITA' MASCHILE: vecchie e nuove sfide in un ambiente a rischio



Studio caso-controllo sulla salute riproduttiva in giovani uomini provenienti da zone ad alto inquinamento da PFAS.



**Annibale Biggeri
Università di Padova**



Ordine dei Medici Chirurghi e
Odontoiatri della Provincia di Vicenza

9 novembre 2024
Tiepolo Hotel - Vicenza

Introduzione

- La letteratura epidemiologica mostra un numero crescente di studi sulla relazione tra sostanze per e poli-fluoroalchiliche (PFAS) e qualità del seme.
- Particolare interesse riveste la tossicità legata all'esposizione a PFAS durante le prime fasi di sviluppo.
- Tra gli altri uno studio danese (Haervig et al. EHP 2021) su un campione di 864 giovani uomini della popolazione danese generale, ha mostrato associazioni inverse coerenti tra esposizione a PFAS materni e qualità dello sperma.
- Studi simili necessitano di essere replicati in altre popolazioni al fine di stabilire una relazione causale.

Obiettivi

- Il presente studio ha come obiettivo di valutare l'associazione tra qualità del seme in età giovane adulta e concentrazione sierica e seminale di PFAS (in particolare PFOA e PFOS), esposizione fetale ed esposizione cumulativa in un campione di 507 giovani adulti (18-37 anni) residenti in un'area con alta contaminazione da PFAS delle acque potabili (1985-2016)

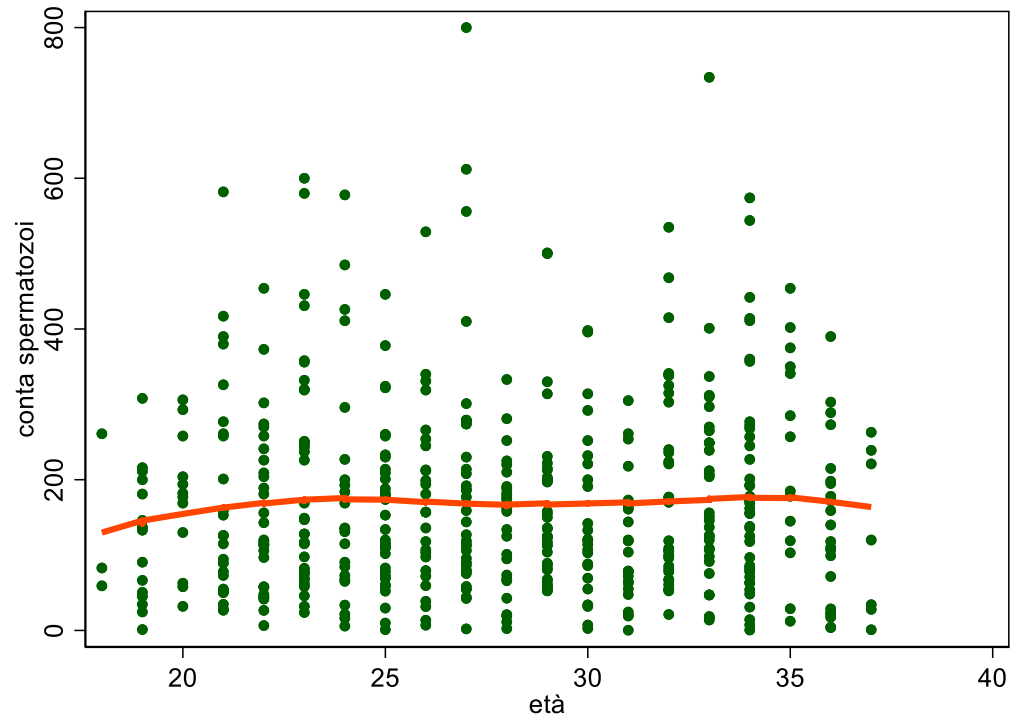
Disegno dello studio

- Studio trasversale.
- Tra il 2022 e il 2023 sono stati arruolati 507 giovani adulti (18-37 anni) residenti nei comuni della cosiddetta area rossa (province di Padova, Verona e Vicenza)
- Su tutti i soggetti sono state raccolte informazioni personali (storia residenziale, gravidanza ed età neonatale, dieta, anamnesi fisiologica, medica ed andrologica, visita urologica ed ecografica, esami clinici, spermogramma, concentrazioni sieriche e del liquido seminale di PFOA, (PFNA), (PFDA), PFHxS, (PFHpS), PFOS

Strategia di analisi statistica

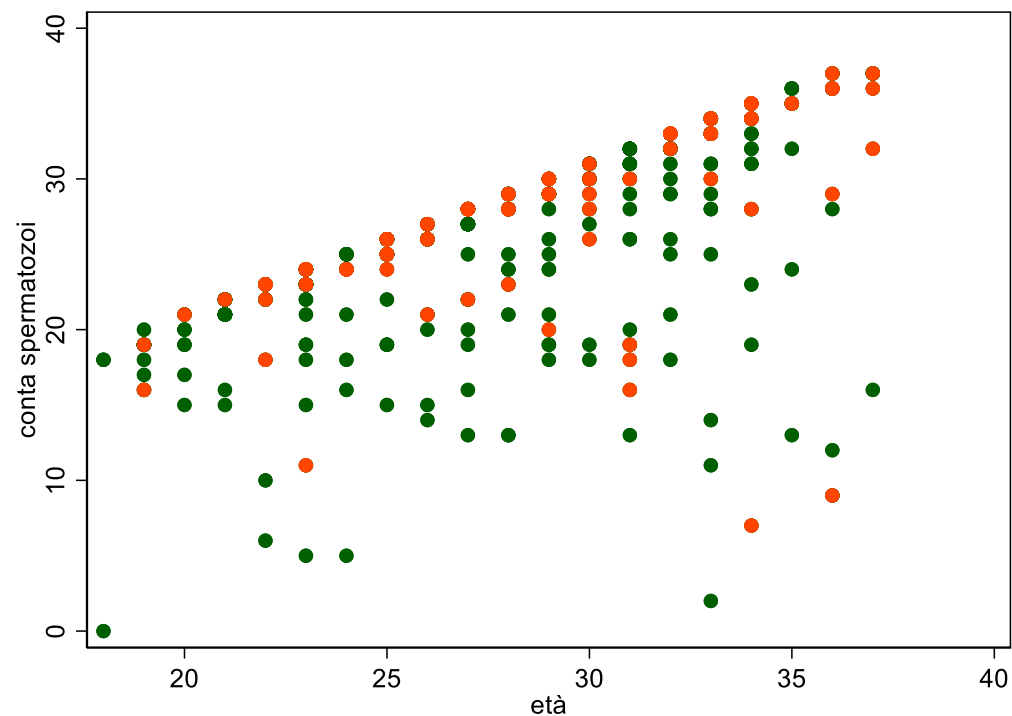
- Sono stati considerati come esiti la conta di spermatozoi e la presenza di alterazioni di motilità (<42) o morfologia (<4)
- La qualità del seme declina con l'età anagrafica, ed è stata considerata come il confondente principale, controllato appaiando per anno compiuto.
- Altri confondenti sono stati controllati a posteriori mediante modelli di regressione multipla, rispettivamente modelli lineari generalizzati (densità gamma, funzione di trasformazione logaritmica) ad effetti misti per la conta di spermatozoi[‡], modelli di regressione logistica condizionata per la presenza di alterazioni di morfologia o motilità.

[‡] come analisi di sensibilità modello binomiale negativo misto



età	casi	controlli	odds	[95% Int. Conf.]
18-24	19	125	0.15	0.09-0.25
25-28	28	97	0.29	0.19-0.44
29-32	25	96	0.26	0.17-0.40
33-37	31	86	0.36	0.24-0.54

Score test per il trend: $\chi^2(1) = 6.04$
 $\text{Pr} > \chi^2 = 0.014$

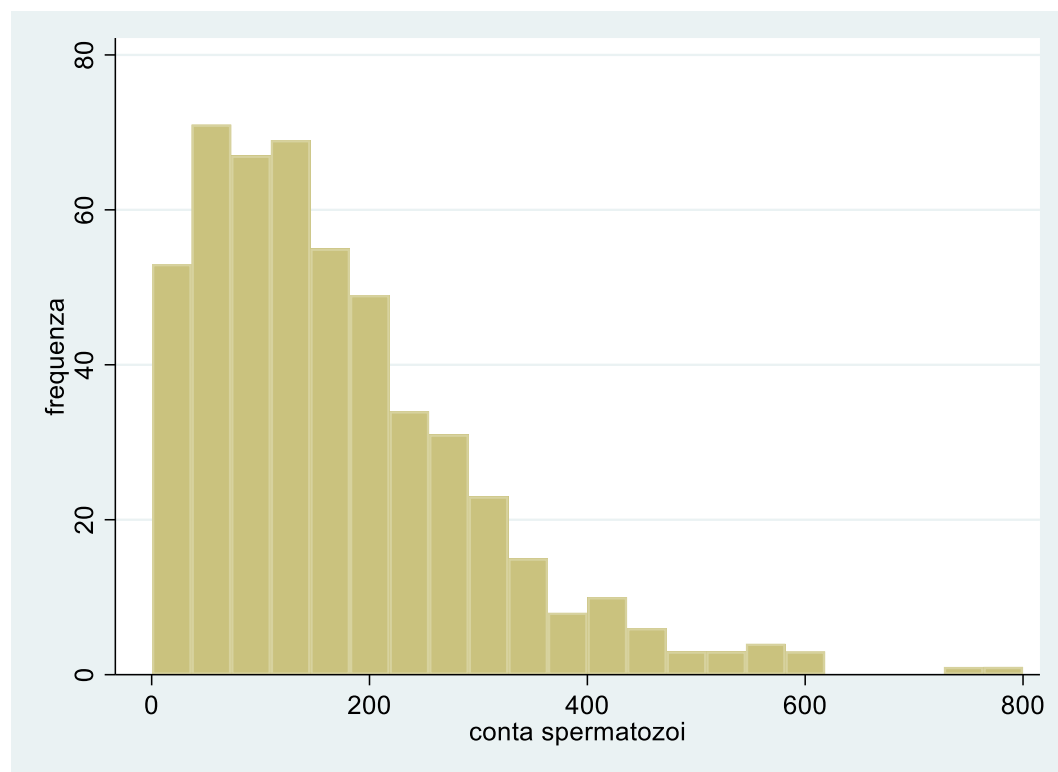


L'appaiamento per età permette di apprezzare l'effetto della esposizione fetale e della durata complessiva di esposizione

Non si può escludere una distorsione da selezione per cui è stato scelto di valutare separatamente i soggetti con madre esposta in gravidanza (331) rispetto ai soggetti con madre non esposta in gravidanza (70)

residenza madre in gravidanza				
	altri	area rossa	Lonigo	totale
Controlli	55	269	80	404
	79%	81%	76%	79%
Casi	15	62	26	103
	21%	19%	24%	20%
totale	70	331	106	507

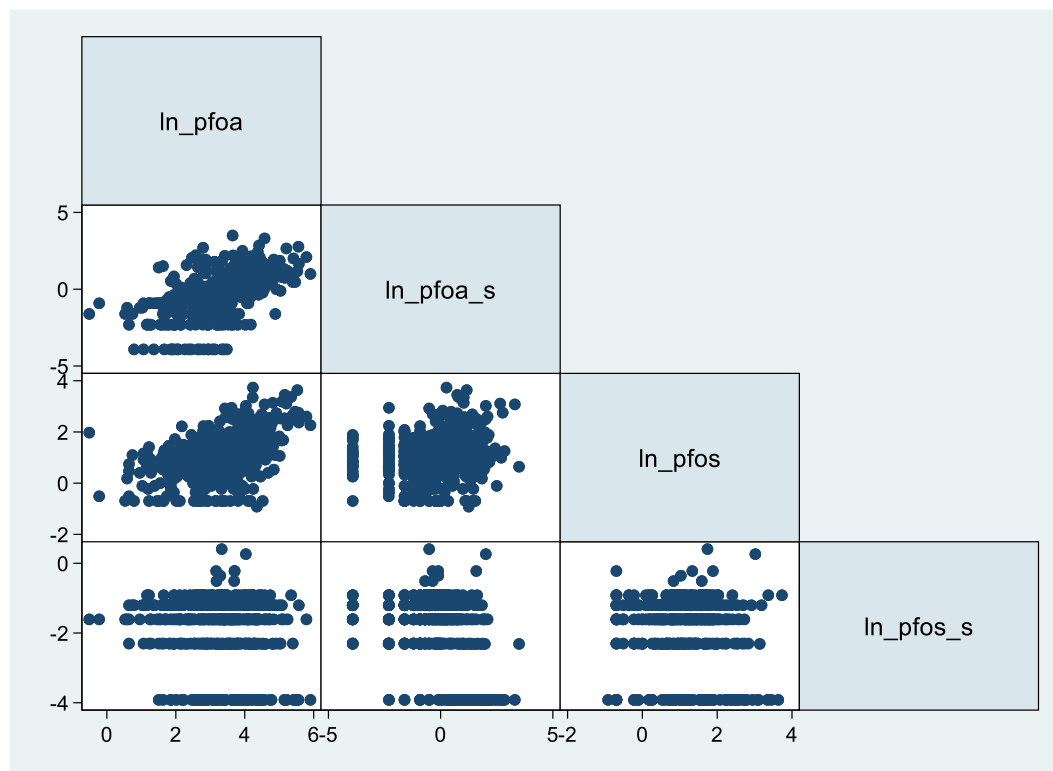
Risultati



```
Mixed-effects GLM
Number of obs   =      430
Family:        gamma
Link:          log
Group variable: age
Number of groups =      20
Obs per group: 3-38
```

spermatozoi	var	pvalue	95% IC
sarteschi 0	1		
1	1.02	0.861	.77-1.36
2	.72	0.016	.55-.94
3	.53	0.007	.34-.846
4	.66	0.309	.30-1.46
ln_pfoa_s	1.04	0.191	.98-1.10
ln_pfos_s	1.00	0.976	.92-1.08
eta_madre	.98	0.217	.97-1.00
no fumo mdr grv	1		
si	1.02	0.912	.68-1.51
allattamento no	1		
si	.87	0.186	.70-1.06
bmi	.84	0.013	.73-.96
no diabete	1		
si	.99	0.996	.79-1.24
trigliceridi	1.00	0.803	.99-1.00
chol_hl	.99	0.181	.98-1.00
are a rossa	1		
Lonigo	.87	0.139	.73-1.04
durata	1.00	0.520	.98-1.02

Risultati



Conditional (fixed-effects) logistic regression
 Number of obs = 427; Number of groups = 20

casi/controlli	OR	pvalue	95% IC
sarteschi 0	1		
1	.63	0.391	.22-1.79
2	1.17	0.707	.50-2.77
3	2.53	0.148	.71-8.91
4	0	0.986	
ln_pfoa_s	.92	0.424	.76-1.12
ln_pfos_s	.72	0.019	.54-.94
eta_madre	1.00	0.896	.95-1.05
no fumo mdr grv			
si	1.89	0.411	.41-8.72
allattamento no			
si	1.19	0.612	.60-2.36
bmi	.93	0.772	.58-1.48
no diabete			
si	1.09	0.796	.55-2.15
trigliceridi	.99	0.101	.98-1.00
chol_hl	.99	0.923	.97-1.02
are a rossa			
Lonigo	1.27	0.398	.72-2.22
durata	1.14	0.050	1.00-1.30

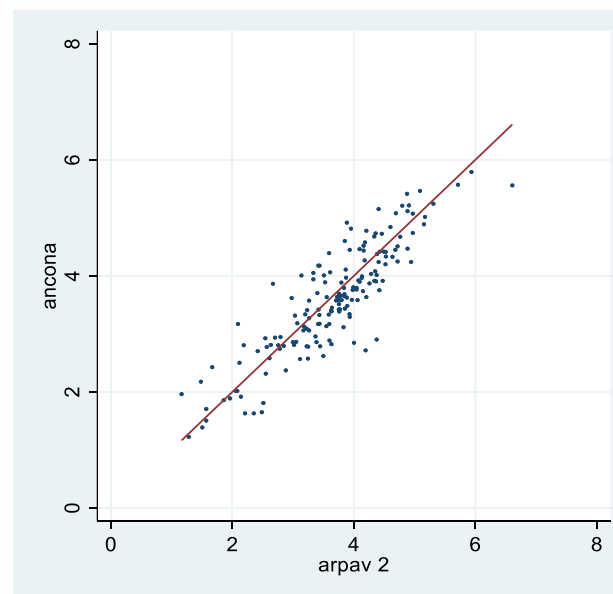
Discussione

- Analisi ad interim su circa il 50% del campione non permette di avere una grande potenza statistica, specialmente nel caso in cui ci si concentra sulla presenza di alterazioni (ad esempio morfologia o motilità alterata sono presenti nel 20% dei soggetti analizzati)
- Le concentrazioni nel liquido seminale hanno una percentuale molto alta di valori inferiori a LOD/LOC (specialmente per i PFOS)
- I PFAS misurati al momento della valutazione andrologica/urologica mostrano alcune associazioni paradossali
- Esposizione fetale e durata di esposizione sono solo qualitative o basate sugli anni di residenza
- Si conferma una popolazione ancora molto esposta

Discussione

Si tratta comunque di una popolazione ancora, al 2022/2023, molto esposta, come del resto mostrato dal Piano di Sorveglianza ($r=88\%$)

	PFOA	PFOS	PFOA_s	PFOS_s
min	.6	.4	<LOQ	<LOD
p50	29.7	3.2	.8	.2
media	42.7	4.4	1.7	.2
max	367.6	41.8	33.0	1.5



Conclusioni

- L'esposizione fetale e la durata di esposizione si mostrano associate alla qualità del seme
- Le misure attuali di concentrazione sierica e nel liquido seminale dei PFAS non mostrano associazione o mostrano associazioni paradosse con la qualità del seme