



**FERTILITA' MASCHILE: una sfida fra vecchie e nuove minacce in un ambiente a rischio**

**Micropolveri e infertilità**

Vicenza 9 Novembre 2024

L'inquinamento atmosferico è un problema sanitario planetario che interessa sia i paesi industrializzati sia quelli in via di sviluppo.



In Africa, l'inquinamento atmosferico è il **secondo** fattore di rischio di morte dopo la malnutrizione.

Nel mondo le morti premature per inquinamento sono 9 milioni .

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'inquinamento atmosferico costituisce il principale rischio ambientale per la salute nell'Unione europea

Nel 2021 nell'UE-27:

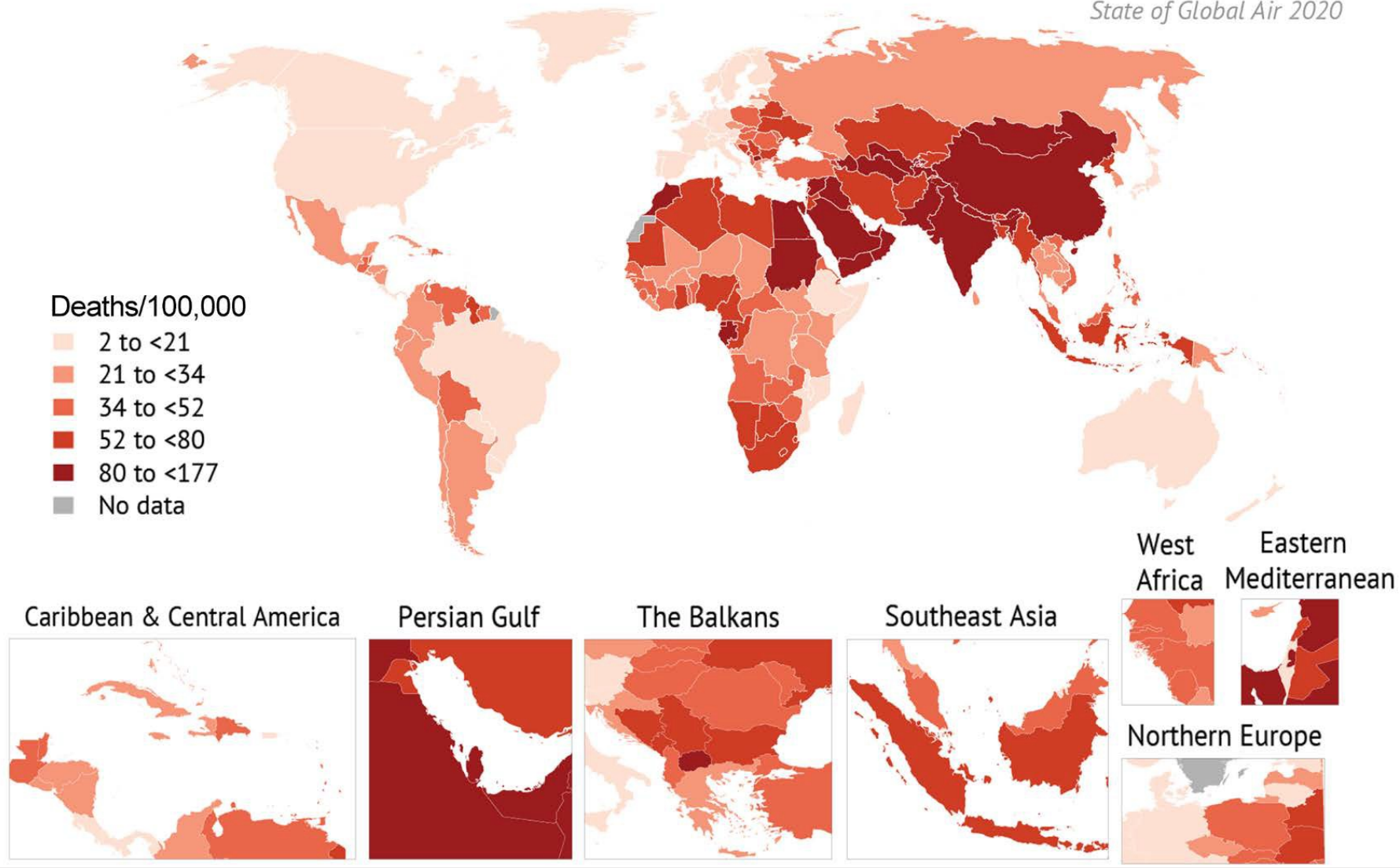
253,000 decessi sono stati attribuiti all'esposizione a concentrazioni di di PM<sub>2,5</sub> superiori ai limiti indicati dall'OMS (5 µg/m<sup>3</sup> di aria)

52.000 decessi sono stati attribuiti all'esposizione a concentrazioni di NO<sub>2</sub> superiori ai limiti dell'OMS di 10 µg/ m<sup>3</sup> .

22.000 decessi sono stati attribuiti all'esposizione a breve termine a concentrazioni di O<sub>3</sub> superiori a 70 µg/m<sup>3</sup> .

Deaths/100,000

- 2 to <21
- 21 to <34
- 34 to <52
- 52 to <80
- 80 to <177
- No data



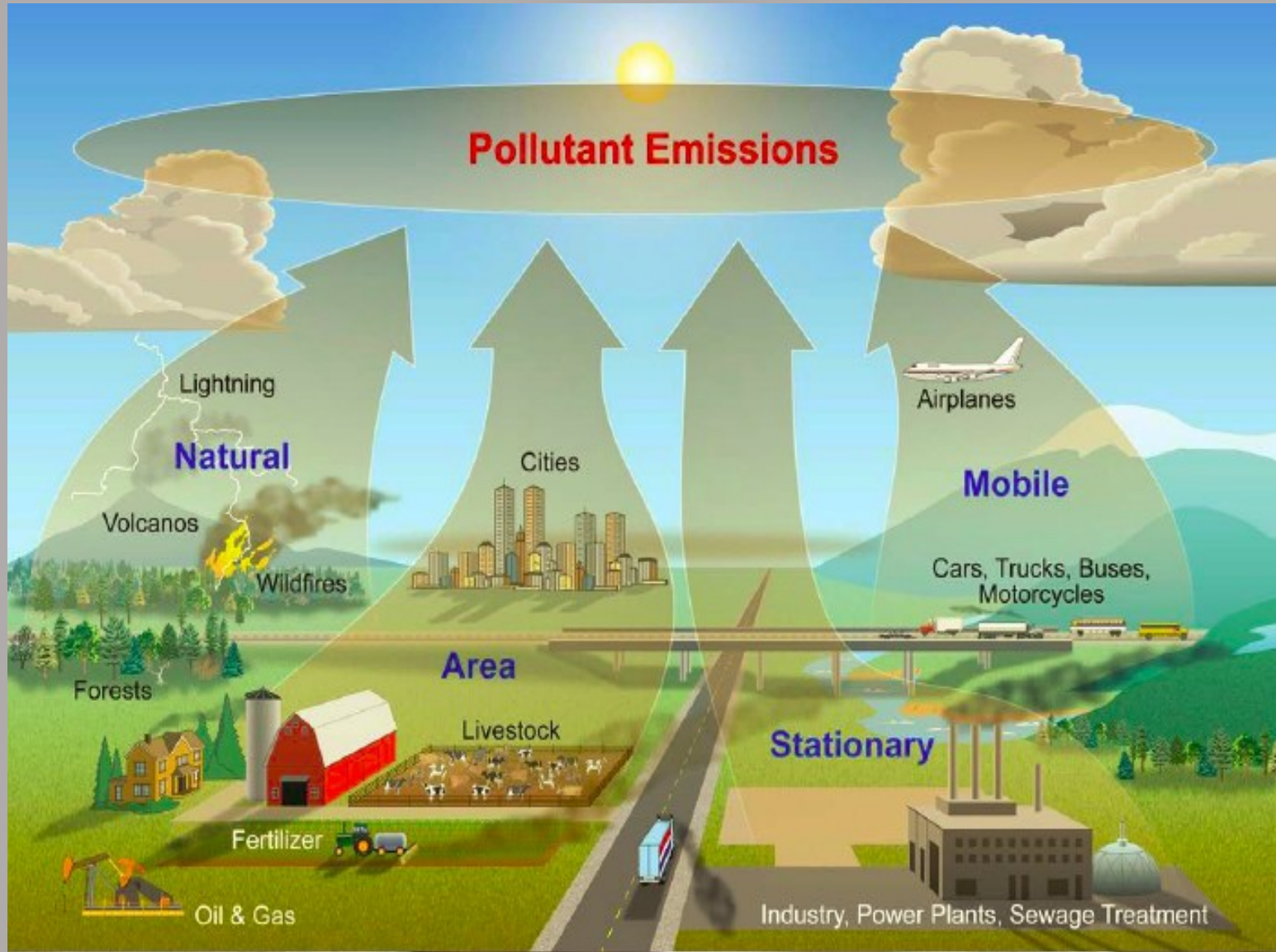
L'inquinamento dell'aria è dato dalla contaminazione dell'ambiente indoor o outdoor da parte di agenti chimici, fisici o biologici che modificano le caratteristiche naturali dell'atmosfera



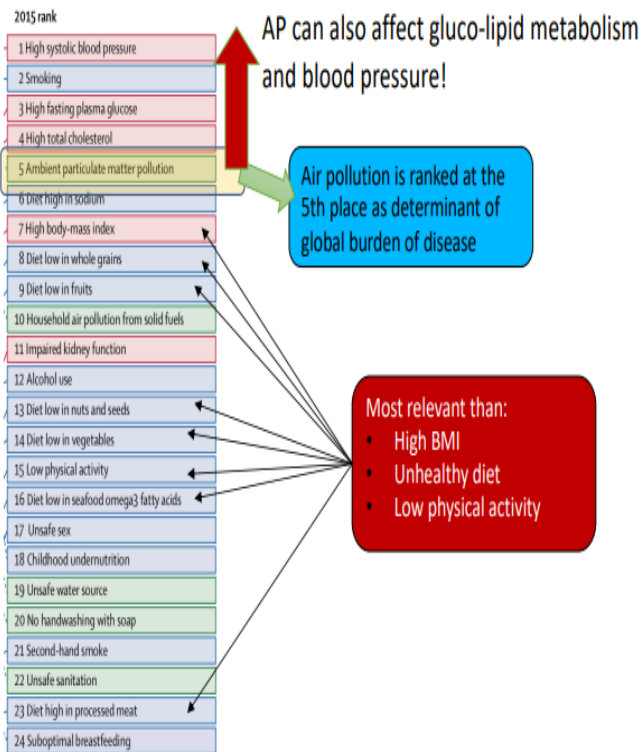
## Gli agenti inquinanti

Gli inquinanti monitorati sono quelli previsti dalla normativa italiana vigente (D.Lgs.155/2010)(6):

- biossido di zolfo ( $\text{SO}_2$ );
- ossidi di azoto ( $\text{NO}$  e  $\text{NO}_2$ );
- ozono ( $\text{O}_3$ );
- monossido di carbonio ( $\text{CO}$ );
- benzene ( $\text{C}_6\text{H}_6$  o BTEX);
- materiale particolato PM10 (particelle con diametro aerodinamico  $< 10 \mu\text{m}$ );
- materiale particolato PM2.5 (particelle con diametro aerodinamico  $< 2.5 \mu\text{m}$ );
- benzo(a)pirene (B(a)P);
- piombo (Pb);
- arsenico (As);
- cadmio (Cd);
- nicel (Ni)



# The Lancet: Global Burden of Diseases

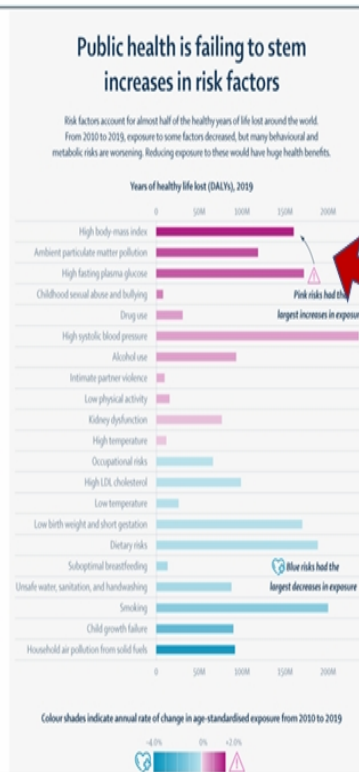


AIR POLLUTION ISSUE GLOBALLY

Over 80% of urban residents are exposed to air quality levels that exceed WHO limits



# THE LANCET



# The Lancet: Global Burden of Diseases

Fattori di rischio modificabili: il "peso" di inquinamento atmosferico, obesità e iperglicemia continua a crescere !

# Inquinamento atmosferico e salute



- Apparato cardio vascolare
- Respiratorio negli adulti e nei bambini (brochioliti)
- Cancro (polmone, mammella, bocca, gola, pancreas ....)
- Sviluppo neuronale infantile
- Depressione
- Morti premature infantili
- .....

Meccanismi :

Alterazioni del metabolismo lipidico

Infiammazione cronica

DNA damage

Superossidi

Azione tossica di metalli pesanti (piombo,arsenico, cardmio, nichel)

Azione diretta sui geni oncogeni



# Inquinamento atmosferico e fertilità

- Studi su animali (topi) ed esseri umani
- Gli studi sui topi: suggeriscono un impatto negativo dell'esposizione all'inquinamento atmosferico sulla fertilità spontanea. **Riduzione del numero di neonati** per topo e **un significativo aumento del tasso di fallimento dell'impianto embrionale** in topi femmine esposti da neonati per 3 mesi all'aria inquinata della città e poi accoppiati con maschi non esposti da adulti
- Gli studi sugli esseri umani condotti in diversi paesi hanno prodotto risultati concordanti riguardo all'impatto dell'aria inquinata sulla fertilità umana, sebbene siano discordanti riguardo al tipo di inquinante atmosferico in questione.

## **Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of Sao Paulo**

Environmental Research Volume 98, Issue 2, June 2005, Pages 196-202

## **Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice**

Environmental Research Volume 109, Issue 5, July 2009, Pages 536-543



- L'unico studio prospettico sull'uomo basato su una popolazione ampia (36.294 donne) e dati di geolocalizzazione precisi, ha rilevato un impatto della vicinanza dell'indirizzo residenziale alle strade principali sul rischio di infertilità (tentativi di concepimento per  $\geq 12$  mesi senza successo) dato che corrobora i risultati degli studi sui topi

## Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II

Hum Reprod. 2016 Mar; 31(3): 638–647.

- Studi su inquinamento atmosferico e fecondazione in vitro (FIV)
- I dati delle ricerche sugli essere umani e sugli animali pur indicando un probabile effetto negativo degli inquinanti necessitano di studi prospettici per confermare l'impatto dell'inquinamento atmosferico sui risultati della procreazione assistita umana.

# Impatto dell'inquinamento atmosferico sul gamete maschile (1)

Studi condotti **sugli animali** hanno scoperto che varie forme di inquinamento atmosferico hanno effetti dannosi sulla qualità dello sperma. È stata segnalata una diminuzione statisticamente significativa nella produzione giornaliera di spermatozoi insieme a un aumento di forme anomale dello sperma in topi e ratti esposti ai gas di scarico delle auto, in particolare dei veicoli diesel.

È stato anche segnalato un effetto sulla qualità nucleare degli spermatozoi e un aumento statisticamente significativo del tasso di mutazioni trovate nel DNA dello sperma.

A livello testicolare, sono stati documentati cambiamenti strutturali nelle cellule di Leydig e una riduzione delle cellule di Sertoli nei ratti esposti ai gas di scarico diesel.

A livello ormonale è dimostrato che un'esposizione prolungata agli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) porta a una riduzione dei livelli di testosterone nel sangue e a un aumento dei livelli di LH alla fine del periodo di esposizione.

# Impatto dell'inquinamento atmosferico sul gamete maschile (2)

- Nell'uomo è stato osservato che le professioni esposte ai gas di scarico, come i pedaggi autostradali, sviluppano più frequentemente anomalie dello sperma :
  - 1) **diminuzione della quantità di sperma**
  - 2) **riduzione della mobilità degli spermatozoi**
  - 3) **alterata morfologia in particolare della testa**
  - 4) **diminuzione del numero di spermatozoi**
  - 5) **associazione significativa tra il tasso di aneuploidia (aberrazione cromosomica) e l'esposizione a determinati inquinanti**

# Impatto dell'inquinamento atmosferico sul gamete maschile (3)

- come nel caso degli animali, anche negli uomini è stato riscontrato un cambiamento nei livelli circolanti di ormoni nell'asse gonadico a seguito dell'esposizione all'inquinamento atmosferico. In uomini esposti che lavoravano a un casello autostradale confrontati con un gruppo non esposto che lavorava come impiegati, autisti, studenti o medici e viveva nella stessa area geografica è stato osservato oltre ad un'alterazione dei parametri dello sperma (diversi dal volume dell'eiaculato e dalla conta degli spermatozoi), un livello significativamente più alto di FSH nel gruppo esposto. E' stato anche documentato **un'associazione negativa tra i livelli di testosterone e l'esposizione a determinati inquinanti atmosferici (PM10, PM2,5)**

# Meccanismi di azione degli inquinanti

- 1) **Attività di disturbo endocrino** degli IPA e dei metalli pesanti (Cu, Pb, Zn, ecc.) contenuti nel particolato, in particolare nei gas di scarico diesel . Le particelle dei gas di scarico diesel contengono ad esempio sostanze con attività estrogenica, antiestrogenica e antiandrogenica che possono influenzare la steroidogenesi gonadica e la gametogenesi.
- 2) **Generazione di stress ossidativo**:  $\text{NO}_2$  ,  $\text{O}_3$  o PM (attraverso i metalli pesanti e gli IPA che contengono) possono generare specie reattive dell'ossigeno (ROS) . Queste causano alterazioni nel DNA, nelle proteine e nei lipidi di membrana .
- 3) **Modifiche del DNA**: attraverso la formazione di forme alterate del DNA, che portano a modifiche nell'espressione genica e/o alla comparsa di mutazioni epigenetiche o modifiche come un'alterazione della metilazione del DNA

# Micropolveri e infertilità

- materiale microscopico presente nell'atmosfera in forma solida o liquida, di diverse dimensioni definito anche particolato (PM sta per *particulate matter* che significa proprio *materiale particolato*)

Miscela complessa che comprende:

- Anioni (solfati e nitrati)
- Metalli alcalino terrosi
- Metalli tossici (Pb,Cd,Ni,V etc.)
- Ammonio
- Silicilati
- Sostanze organiche
- Carbonio elementare

**PM<sub>10</sub> – particolato formato da particelle con dimensioni minori di 10 µm**

**PM<sub>2,5</sub> – particolato fine con diametro inferiore a 2,5 µm**

# Association of Exposure to Particulate Matter Air Pollution With Semen Quality Among Men in China

JAMA Netw Open. 2022

- Un totale di 33.876 uomini sono stati inclusi nell'analisi finale, con un'età media (DS) di 34,1 (5,7) anni e un'ampia variazione di esposizione al PM.
- Durante l'intero periodo di sviluppo dello sperma, le esposizioni a livelli più elevati di PM sono state significativamente associate a una **minore motilità totale e progressiva degli spermatozoi.**

# Association between ambient particulate matter exposure and semen quality in fertile men

Environ Health. 2022

- Sono stati 14 parametri della qualità dello sperma in 1554 uomini fertili a Nanchino dal 2014 al 2016.
- L'esposizione al PM<sub>2,5</sub> influisce negativamente sulla qualità dello sperma, in particolare **riducendo la motilità degli spermatozoi negli uomini fertili**

# Micropolveri e infertilità

- Association between ambient particulate matter and semen quality parameters: a systematic review and meta-analysis

Middle East Fertility Society Journal **volume 29**, Article number: 2 (2024)

La meta-analisi ha incluso una revisione completa di nove studi con un totale di 6264 partecipanti.

**ESPOSIZIONE A PM 2,5**

Risultati: **RIDUZIONE DEL VOLUME DELLO SPERMA**

**RIDUZIONE DELLA CONTA DEGLI SPERMATOZOI**


**RIDUZIONE DELLA MOTILITA' DEGLI SPERMATOZOI**

**RIDUZIONE DELLA MOTILITA' PROGRESSIVA**

Allo stesso modo, l'esposizione al **PM10** è stata associata a una diminuzione della concentrazione degli spermatozoi e della motilità degli spermatozoi

I risultati della meta-regressione hanno rivelato un'associazione positiva tra BMI e qualità dello sperma in individui esposti alle 10 pm. Questa implicazione suggerisce che un BMI più elevato potrebbe avere un effetto negativo sulla fertilità. Inoltre, è stata osservata una correlazione tra età e qualità dello sperma all'interno del gruppo esposto a PM2.5, indicando un potenziale declino della qualità dello sperma con l'avanzare dell'età. Questi risultati sottolineano l'importanza di mantenere un peso sano e di considerare l'età come un fattore critico nella valutazione della salute riproduttiva.

# Meccanismo di azioni delle PM

- 1) AUMENTO DELLO STRESS OSSIDATIVO->DANNO AL DNA
- 2)INFIAMMAZIONE SISTEMICA->  FUNZIONE TESTICOLARE
- 3) TURBE ENDOCRINE-> INTERRUZIONE DELLA SPERMATOGNESI

# CONCLUSIONI

- 1) L'INQUINAMENTO ATMOSFERICO RIDUCE LA FERTILITA'
- 2) L'INQUINAMEMNTO ATMOSFERICO ALTERA LA QUALITA' E LA QUANTITA' DELLO SPERMA
- 3) LE POLVERI SOTTILI PM 10 E PM 2,5 TRAMITE LO STRESS OSSIDATIVO E LA LORO INFLUENZA SUL SISTEMA ENDOCRINO SONO UNA FONTE PRIMARIA DI ALTERAZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA DELLO SPERMA.

grazie