

Inquinanti chimici e ambientali: impatto sulla fertilità del maschio

Fabrizio Scroppo

Medico Andrologo, S.S.D. Fisiopatologia della Riproduzione Umana (PMA), Ospedale San Paolo Polo Universitario, Milano

L'infertilità di coppia, intesa come incapacità di una coppia sessualmente attiva di ottenere una gravidanza entro un anno di rapporti 'liberi' privi di alcuna metodica anticoncezionale, è un problema sanitario di ampia rilevanza, anche correlato a dinamiche sociali e demografiche. Le stime dell'organizzazione mondiale della sanità (WHO) indicano in 72.400.000 le persone coinvolte nel mondo, vale a dire il 10-15% delle coppie in età riproduttiva (1).

Per quanto concerne l'eziologia, i dati italiani forniti dall'Istituto Superiore di Sanità relativi all'attività dei centri PMA nel 2021 indicano nel 40% circa dei casi la presenza di un fattore femminile, nel 26% circa dei casi un fattore maschile, mentre nel 17% circa dei casi è possibile rilevare problemi in ambedue i partner. In un rimanente 15% circa dei casi, la causa dell'infertilità rimane sconosciuta.

Accanto all'età, sempre più avanzata, nella quale le coppie si avvicinano ad un progetto di genitorialità, esistono fattori biologici indipendenti utili a spiegare le ampie dimensioni del fenomeno. Risulta ormai accertato che, negli ultimi 50 anni, una quota sempre maggiore di soggetti 'sani', e quindi non necessariamente infertili, presenta una concentrazione di spermatozoi inferiore ai 40.000.000/ml, con una riduzione di oltre il 50% che raggiunge quasi il 60% relativamente alla conta totale degli spermatozoi nell'ejaculato (2). Interessante anche osservare che, intorno agli anni 40 del secolo scorso, era considerata 'normale' una concentrazione di spermatozoi pari a 60.000.000/ml rispetto all'attuale valore di 15.000.000/ml (3,4). Indipendentemente dalle differenti metodologie statistiche utilizzate nel tempo per inquadrare i parametri di riferimento da utilizzare nella pratica clinica, è lecito ipotizzare un declino della spermatogenesi e, conseguentemente, più ridotte possibilità di concepimento legate a un deterioramento delle caratteristiche del liquido seminale maschile. Da considerare, ancora, che la conta spermatica riveste un ruolo di grande importanza per la salute maschile in quanto influenzata da stili di vita (dieta, BMI, fumo, alcol, stress) e, se ridotta, a più scadenti condizioni di salute generale, incremento della mortalità e maggiore richiesta di tecniche di riproduzione medicalmente assistita (5). A rendere il quadro generale ancor più complesso va osservato che, in circa il 30% dei casi, a fronte di anomalie quantitative e qualitative all'esame seminale, la diagnostica andrologica non è in grado di evidenziare una causa specifica in quella che viene definita infertilità maschile idiopatica.

Ma la sterilità non è l'unica condizione patologica in incremento nel sesso maschile; vanno segnalati il criptorchidismo, l'ipospadia, i tumori testicolari, le anomalie dello sviluppo sessuale e bassi livelli di testosterone a suggerire una possibile eziologia pre-natale in quella che gli Autori scandinavi hanno inquadrato quale sindrome disgenetica testicolare (6).

Recenti studi sembrano attribuire la causa del fenomeno all'inquinamento chimico e ambientale e, specificatamente, all'esposizione dell'organismo ad interferenti endocrini (EDCs), soprattutto in alcune fasce d'età più sensibili quali lo sviluppo fetale e la pubertà. Possibile spiegazione è che, qualora l'esposizione a tali contaminanti si realizzi nel periodo pre-natale ne risultano modificazioni epigenomiche fetali tra le quali un'alterata metilazione complessiva del DNA e delle isole CpG. Sempre secondo tale ipotesi le condizioni vissute in utero svolgerebbero un ruolo nella programmazione fetale con importanti conseguenze per la salute futura, inclusa la salute riproduttiva (7).

Ma cos'è un interferente endocrino? Il WHO definisce interferente endocrino una sostanza esogena, o una miscela di sostanze, in grado di alterare la funzione del sistema ormonale causando eventi avversi sulla salute di un organismo sano, della sua progenie e/o di una sottopopolazione (8). La risultante è uno squilibrio endocrino frutto di una interferenza sulla biosintesi, metabolismo o azione esplicata dagli ormoni normalmente presenti nel corpo umano.



Si tratta di una categoria di sostanze estremamente diffuse nell'ambiente, che possono influenzare metabolismo, obesità, funzione neuronale, sistema cardiovascolare e numerosi processi neoplastici, tuttavia, la loro azione principale si esercita sull'apparato riproduttivo maschile e femminile (9). La via di penetrazione nell'organismo è, prevalentemente, l'ingestione e, in alcuni casi, la via inalatoria o transdermica. La maggior parte degli EDCs sono lipofili e in grado di accumularsi nel tessuto adiposo con una emivita molto lunga all'interno del corpo umano (10). I soggetti più esposti al danno sono adolescenti e ragazzi di età compresa tra i 12 e i 21 anni due o tre volte più sensibili, rispetto alla popolazione generale, ai contaminanti ambientali. Per tale motivo negli Stati Uniti, già nel 2016,

il “National Institutes of health” ha promosso uno studio longitudinale denominato programma ECHO (Child Health Outcomes), inizialmente progettato per durare 7 anni, finalizzato alla comprensione degli effetti della esposizione agli inquinanti ambientali sulla salute e sviluppo dei bambini e adolescenti e, secondariamente, ad introdurre interventi per limitarne i danni. Lo studio, a settembre 2023, ha raccolto dati da oltre 107.000 partecipanti e i primi risultati iniziano ad essere disponibili, ai ricercatori che ne fanno richiesta, su una specifica piattaforma denominata DASH (Data and Specimen Hub) (11). Con particolare riferimento alla fertilità maschile i rischi dell’esposizione agli interferenti endocrini trovano un razionale nella capacità di mimare gli effetti degli estrogeni contrastando l’azione androgenica e creando uno squilibrio in un delicato sistema molto sensibile anche a piccole variazioni quantitative degli ormoni sessuali. Sono presenti nei pesticidi, inserendosi nella catena alimentare, ma anche in molti prodotti industriali, nei solventi, carburanti, nei prodotti per la pulizia della casa, in alcuni metalli e sostanze farmaceutiche, finanche in preparazioni cosmetiche e per la cura della persona. Il bisfenolo A (BPA) ne è un classico esempio: frutto della combinazione di acetone e fenolo è utilizzato per la produzione di plastiche e resine, costituendo una diffusa fonte di inquinamento ambientale. È presente nelle acque, nell’aria e al suolo, ma la principale fonte di esposizione è in ciò che mangiamo: il bisfenolo A può penetrare negli alimenti dai rivestimenti protettivi interni in resina epossidica, degli alimenti in scatola e da prodotti di consumo come stoviglie in polycarbonato, dai contenitori per la conservazione degli alimenti, bottiglie d’acqua e biberon e può essere trovato anche nel latte materno. Si calcola che l’assunzione umana giornaliera di BPA è quasi 1 microgrammo per kg di peso corporeo al giorno (12).



Per valutarne gli effetti sulla fertilità maschile, alcuni Autori hanno condotto uno studio su 215 volontari, studenti universitari di età compresa tra i 18 e i 23 anni, rilevando che la concentrazione urinaria di BPA correla inversamente con la concentrazione degli spermatozoi e positivamente con la concentrazione serica di LH a suggerire che l’esposizione al BPA sia responsabile di ridotta spermatogenesi e minore efficienza da parte delle cellule de Leydig (13). Altri ricercatori hanno

messo in evidenza, in lavori sia di tipo sperimentale che di tipo clinico, che il BPA è responsabile di danni al DNA degli spermatozoi e che tale danno correla positivamente con la sua concentrazione urinaria (14,15). Anche molto interessante lo studio di un gruppo di ricerca italiano che ha riportato correlazioni negative tra concentrazione spermatica di alcuni bifenili policlorurati (PCBs), altro EDC, e la motilità e la morfologia normale degli spermatozoi in studenti liceali ed universitari residenti in aree geografiche altamente inquinate (16).



In conclusione: è il caso di preoccuparsi? La risposta è parzialmente positiva, perché da un lato gli EDCs risultano sostanzialmente ubiquitari, potendosi anche prospettare possibili effetti cumulativi con altre sostanze, ma, d'altro canto, esiste una variabilità individuale in relazione alle possibili conseguenze, quali età, durata di esposizione, composizione corporea e, soprattutto, non sono ben noti valori soglia a definirne un potenziale effetto tossico (17). Pertanto, se da un lato la riduzione della fertilità maschile nel tempo è opinione condivisa da buona parte della letteratura scientifica, non risulta del tutto acclarato che la responsabilità sia unicamente attribuibile a squilibri endocrini indotti da sostanze chimiche, potendosi ipotizzare, purtroppo, anche altre cause alla base del fenomeno. Tra queste è doveroso segnalare l'esposizione a radiofrequenze e campi elettromagnetici che, in funzione della loro pervasività nell'ambiente che ci circonda, vanno a costituire quello che viene comunemente definito elettro-smog. Basti pensare ai telefoni cellulari, computer portatili, WI-FI e forni a micro onde, tutte fonti di radiazioni non ionizzanti. I testicoli sono molto sensibili a queste radiazioni a causa dei processi di sviluppo e maturazione degli spermatozoi che avvengono al loro interno. In particolare, l'utilizzo dei telefoni cellulari, soprattutto se portati nelle tasche dei pantaloni è stato associato a un peggioramento dei parametri seminali (18). Le cause principali sono l'effetto termico e gli effetti specifici delle radiofrequenze a bassa intensità utilizzate da questi dispositivi, potenzialmente anche responsabili di instabilità cromosomiale, rotture della doppia elica del DNA ed

incremento dei radicali liberi dell'ossigeno (18). A correre rischi sono soprattutto gli adolescenti che utilizzano il cellulare in modo incongruo, vale a dire per oltre 10 ore al giorno (19).

Bibliografia

- 1) Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007 Jun;22(6):1506-12.
- 2) Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017 Nov 1;23(6):646-659.
- 3) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992 Sep 12;305(6854):609-13.
- 4) Wang C, Mbizvo M, Festin MP, Björndahl L, Toskin I; other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Evolution of the WHO "Semen" processing manual from the first (1980) to the sixth edition (2021). *Fertil Steril.* 2022 Feb
- 5) Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, Cazzaniga W, Chierigo F, Montorsi F, Salonia A. Male infertility as a proxy of the overall male health status. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Jun;70(3):286-299.
- 6) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):55-97.
- 7) Bommarito PA, Martin E, Fry RC. Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epigenomics.* 2017 Mar;9(3):333-350.
- 8) European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife, Weybridge, UK - December 1996
- 9) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009
- 10) Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Mar;21(1):127-147.
- 11) <https://www.nih.gov/echo/cohort-data>
- 12) Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology.* 2006 Sep 21;226(2-3):79-89.
- 13) E. Adoamnei, J Mendiola et al. – University of Murcia. *Environmental Research* 161: 122-128 Nov 2017

- 14) Tiwari D, Vanage G. Mutagenic effect of bisphenol a on adult rat male germ cells and their fertility. *Reproductive Toxicology*. 2013;40:60-68
- 15) Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reproductive Toxicology*. 2010;30(4):532-539
- 16) Donato F, Rota M, Ceretti E, Viola GCV, Marullo M, Zani D, Amoresano A, Fontanarosa C, Spinelli M, Lorenzetti S, Montano L; FASt Study Group. Polychlorinated Biphenyls and Semen Quality in Healthy Young Men Living in a Contaminated Area. *Toxics*. 2023 Dec 20;12(1):6.
- 17) Giwercman A, Rylander L, Lundberg Giwercman Y. Influence of endocrine disruptors on human male fertility. *Reprod Biomed Online*. 2007
- 18) Agarwal A, Singh A, Hamada A, Kesari K. Cell phones and male infertility: a review of recent innovations in technology and consequences. *Int Braz J Urol*. 2011 Jul-Aug;37(4):432-54.
- 19) Redmayne M, Smith E, Abramson MJ. Adolescent in-school cellphone habits: a census of rules, survey of their effectiveness, and fertility implications. *Reprod Toxicol*. 2011;32:354–9.