



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

**AZIENDA OSPEDALIERA
SANT' ANDREA**



AMBIENTE E' SALUTE: IL PROGETTO PREVIENI

Interferenti endocrini, ambiente e salute riproduttiva

Il punto di vista clinico

Prof. Donatella Caserta

**Dipartimento Salute della Donna e Medicina Territoriale
Università "Sapienza" Roma / Ospedale Sant'Andrea**



Interferenti endocrini

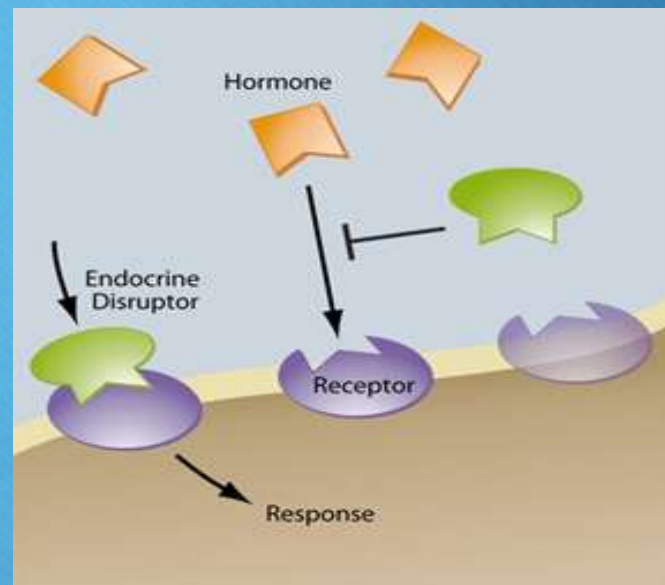
- Nell'ambiente si diffondono con sempre maggiore intensità particolari categorie di sostanze naturali o di sintesi in grado di interferire negli equilibri degli ormoni sessuali
- Effetti nocivi sul sistema riproduttivo di animali e persone

Le sostanze si dividono in:

- 1) sostanze che danneggiano la fertilità negli esseri umani, ed esistono prove sufficienti dell'esistenza di un nesso causale tra l'esposizione umana ed una diminuzione della fertilità
- 2) sostanze che dovrebbero essere considerate in grado di danneggiare la fertilità degli esseri umani ed esistono prove evidenti per sospettare che l'esposizione umana alla sostanza possa incidere sulla fertilità
- 3) sostanze che potrebbero avere effetto sulla fertilità umana, in genere sulla base di adeguati studi animali, però tali elementi sono insufficienti per classificare la sostanza nella categoria 2

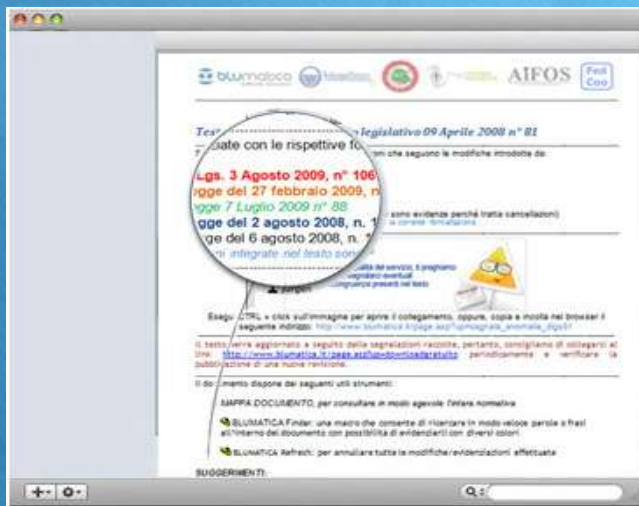
Interferente endocrino

- Mimare
- Bloccare
- Scatenare
- La risposta cellulare alterata per qualità, quantità e tempistica



Intossicazioni acute

- Gli effetti da tossici ambientali sono noti da tempo
- INAIL



- Leggi che tutelano la salute riproduttiva della lavoratrice L.1204 del 30/12/71 G.U.18/1/72 n.14
- *Tutela delle lavoratrici madri* D.P.R.1026 del 25/11/76 G.U.16/3/76 n.72 Regolamento di esecuzione della legge 1204/71 sulla tutela delle lavoratrici madri D.Lgs.645 del 25/11/96 G.U.21/01/97 n.299*
- *Recepimento della direttiva 92/85/CEE concernente il miglioramento della sicurezza e della salute sul lavoro delle lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento.* Il D.Lgs.345 del 04/08/99 (G.U.del 08/10/99 n.237) aggiorna l'elenco delle lavorazioni pericolose e insalubri a cui si fa riferimento nell'art.5 del D.P.R.1026. Inoltre il D.Lgs.626/94, citato nel testo, tratta il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori sul luogo di lavoro (S.O.G.U.del 12/11/94 n.265)*



La nostra attenzione

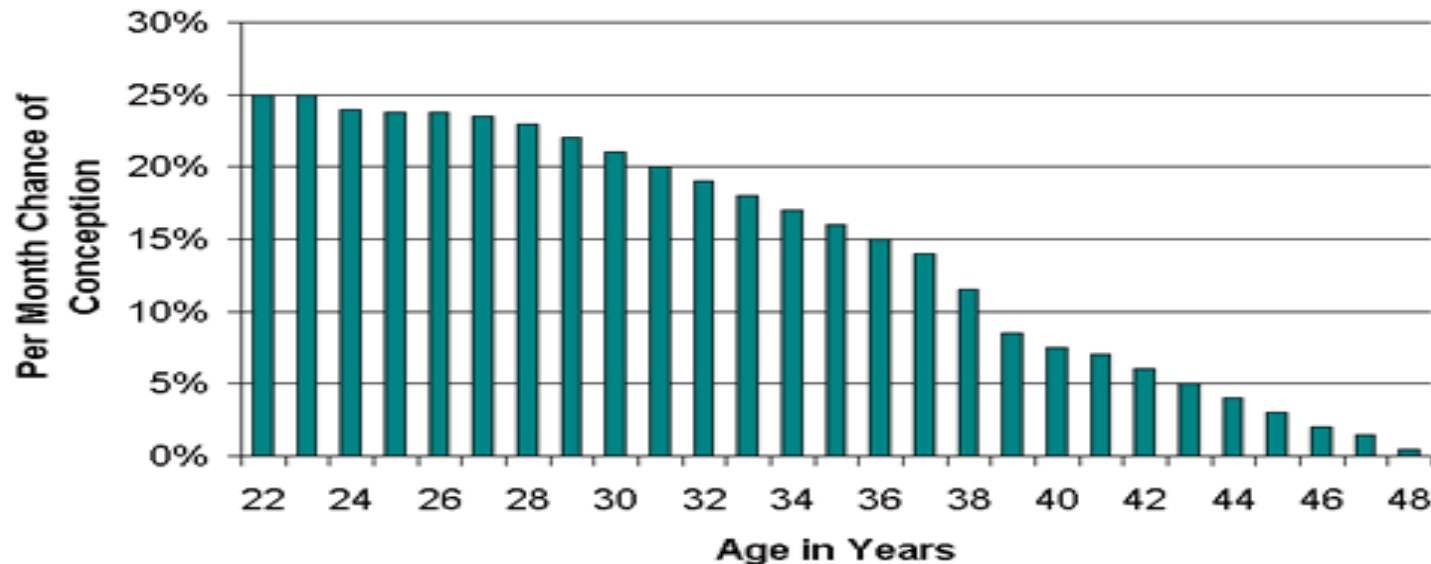
Persone non esposte per motivi occupazionali

Esposte cronicamente alle basse concentrazioni presenti nell'ambiente e negli alimenti

Donne e fertilità naturale

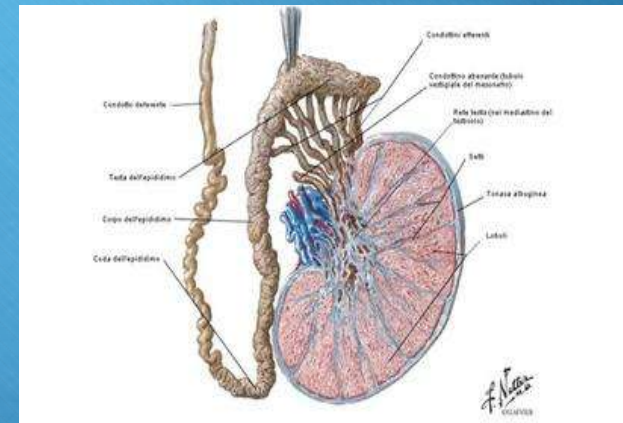
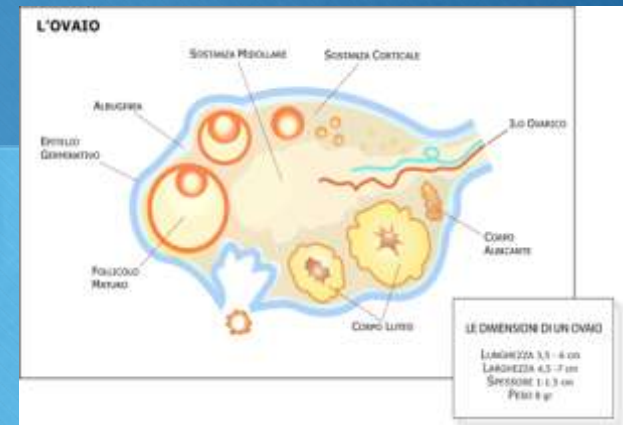
The Age Factor

As you can see by the graph below, by age 35 a woman's chances of conceiving per month is decreased by half. The downward slope continues until by age 45 the natural fertility rate per month is approximately 1%.



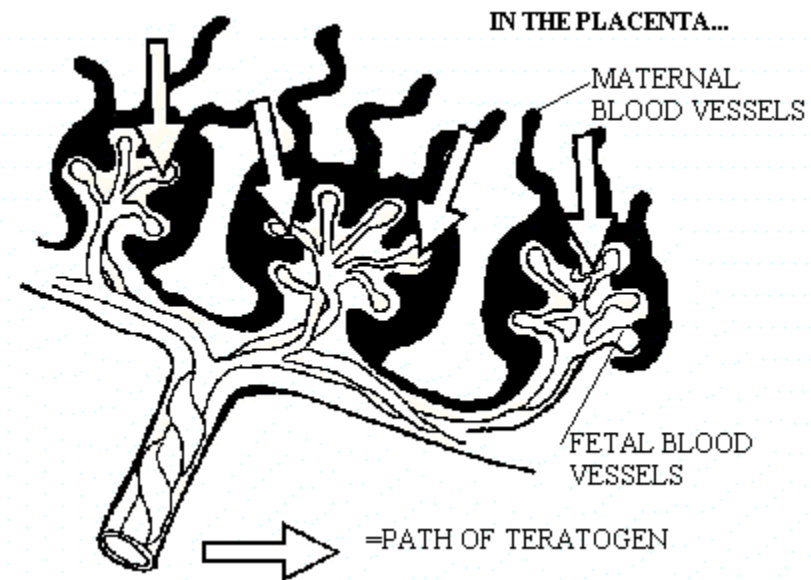
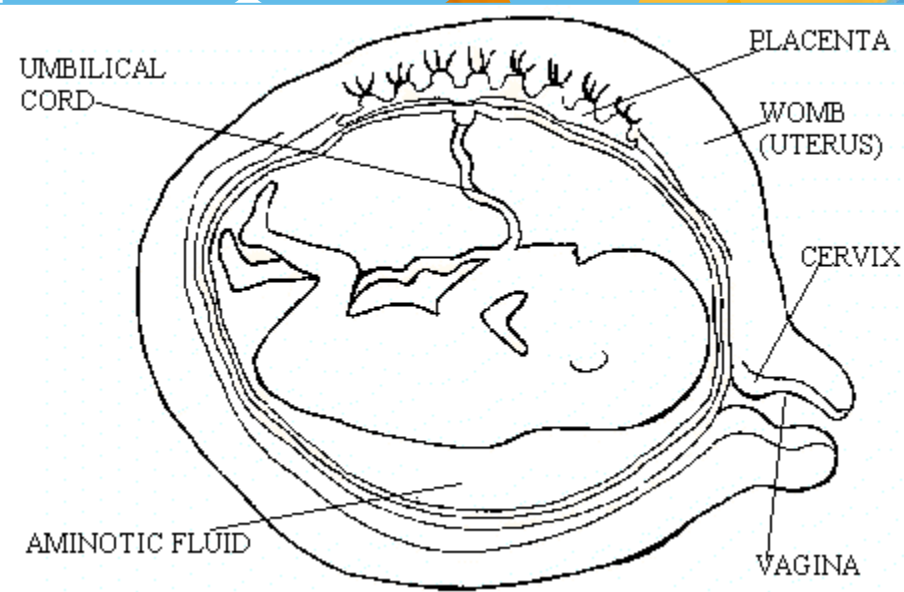
Le gonadi e la funzione gametogenica

- Sede elettiva e precoce per l'insorgenza di alterazioni strutturali e funzionali in presenza di composti tossici, anche se a dosi contenute
- Caratteristiche anatomiche e fisiologiche (replicazione, differenziazione e maturazione delle cellule gametiche)



In gravidanza

- L'attività ormonale programma lo sviluppo di organi e tessuti del feto, non ancora dotato di un adeguato meccanismo di detossificazione dei composti che possono essere trasmessi dalla madre attraverso la placenta
- L'effetto finale di questa disregolazione endocrina può provocare uno sviluppo inadeguato e causare un'alterazione che si manifesterà più avanti nella vita del nascituro



La placenta non costituisce una barriera per queste sostanze che attraverso il sangue materno raggiungono il feto

Sostanze altamente liposolubili

Progetto PREVIENI

- Interferenti endocrini esaminati: bisfenolo A(BPA), ftalati (MEHP e DEHP), composti perfluorurati (PFOA e PFOS)
- Aree rappresentative di diverse realtà di esposizione
 - Una grande città: Roma
 - Un centro urbano a misura d'uomo: Ferrara
 - Un territorio prevalentemente agricolo: basso Lazio

Popolazione di studio

- Coppie sterili e coppie fertili appartenenti alle tre diverse realtà



○ Coppie

○ Madre / Bambino



I risultati

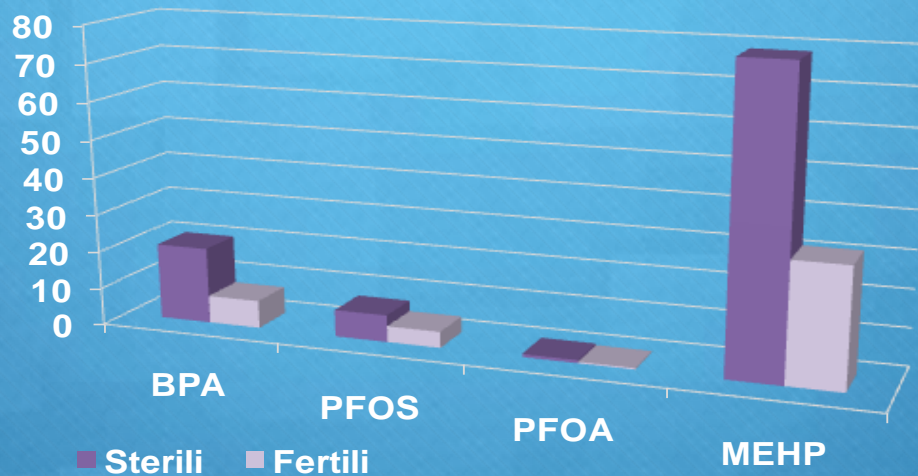
IE (ng/mL)	Uomini Roma	Uomini basso Lazio	Uomini Ferrara
BPA (media)	15,1	2,2	2
PFOA (media)	0,5	5,2	3,1
PFOA liq. seminale	0,4	3,5	1,5
MEHP (media)	5,6	2,1	8

IE (ng/mL)	Donne Roma	Donne basso Lazio	Donne Ferrara
BPA (media)	17,4	6,9	1,9
PFOA (media)	0,7	2,2	3,1
MEHP (media)	67,8	6,5	7,9

Sterili vs fertili

Popolazione femminile – Roma

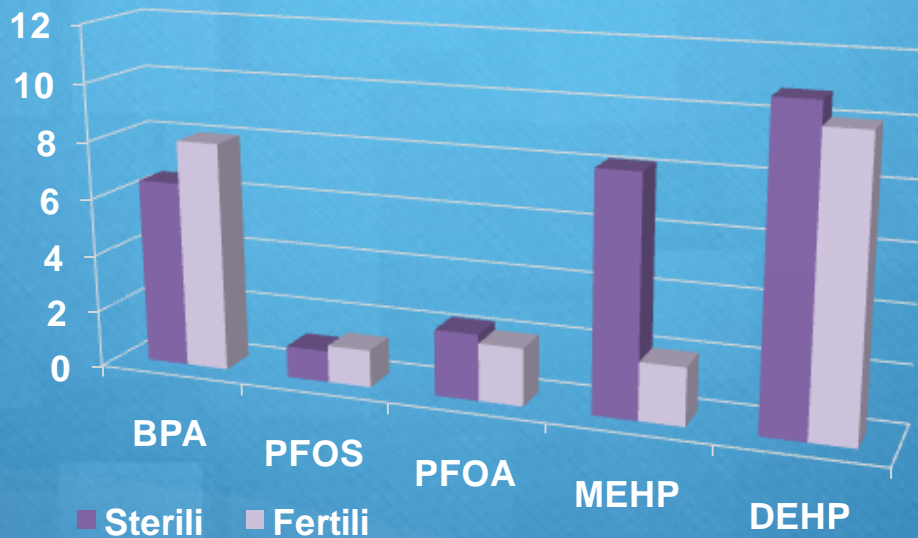
La concentrazione del bisfenolo A risulta statisticamente superiore nelle pazienti sterili rispetto al gruppo di controllo ($p=0,01$)



Sterili vs fertili

Popolazione femminile – basso Lazio

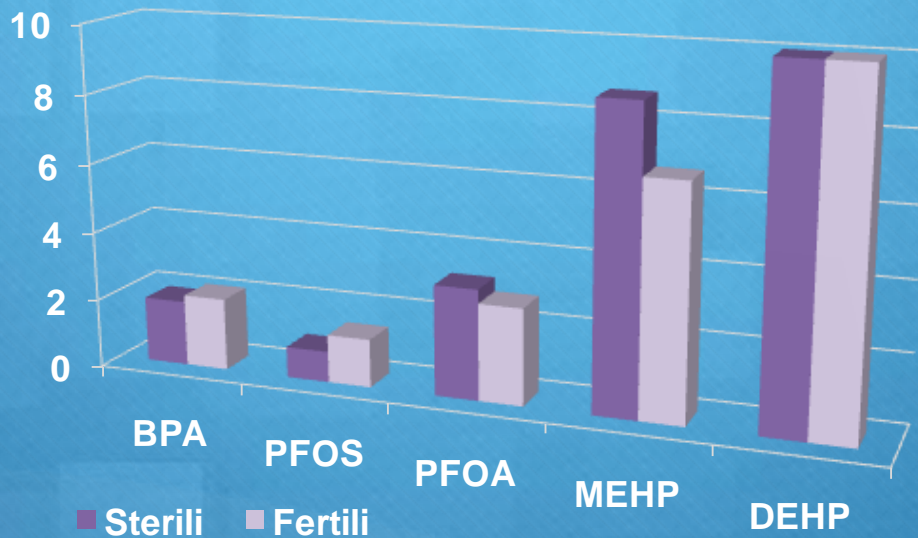
Le pazienti sterili presentano una concentrazione plasmatica di PFOA, MEHP e DEHP più elevata rispetto alle pazienti fertili (sebbene non in maniera statisticamente significativa)



Sterili vs fertili

Popolazione femminile – Ferrara

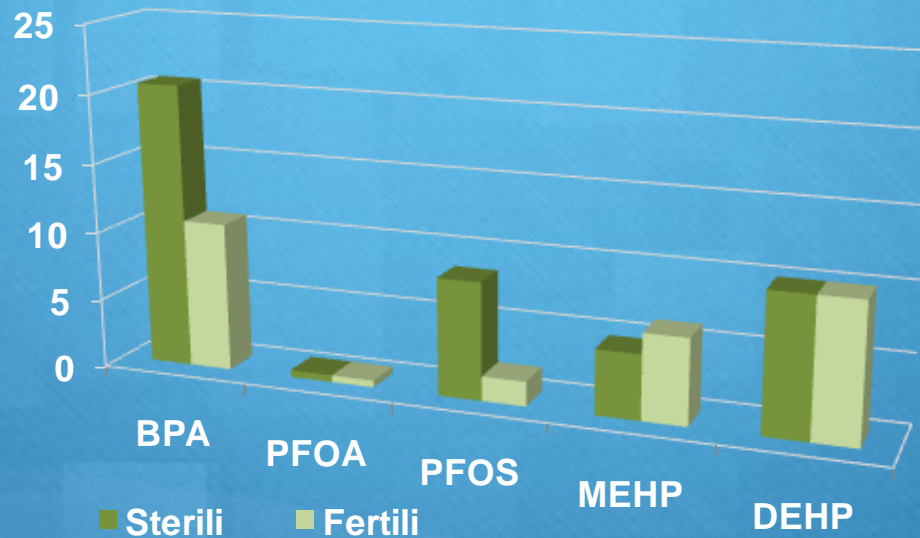
Le pazienti sterili presentano una concentrazione plasmatica di PFOA e MEHP più elevata rispetto alle pazienti fertili, (sebbene non in maniera statisticamente significativa)



Sterili vs fertili

Popolazione maschile – Roma

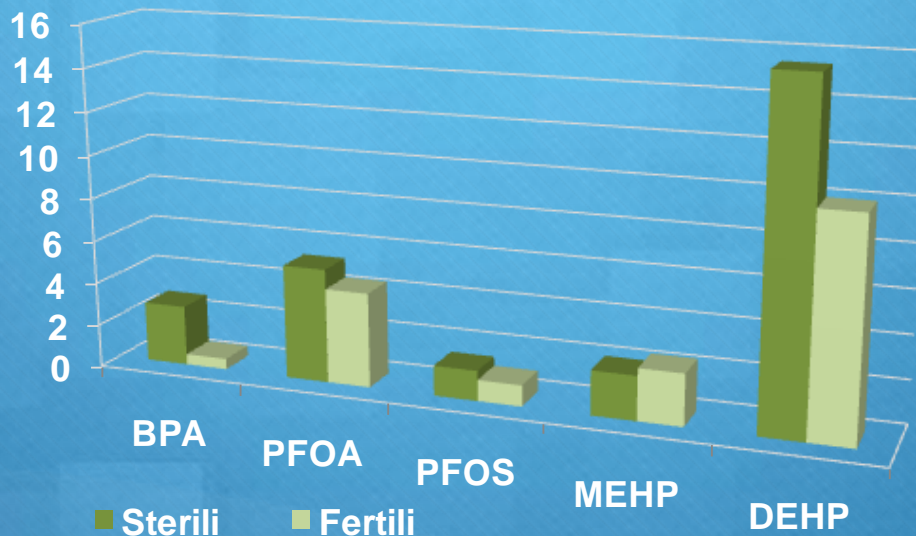
La concentrazione del bisfenolo A e del perfluorooctano sulfonato risulta statisticamente superiore nei pazienti sterili rispetto al gruppo di controllo ($p=0,005$ e $p=0,02$ rispettivamente)



Sterili vs fertili

Popolazione maschile – basso Lazio

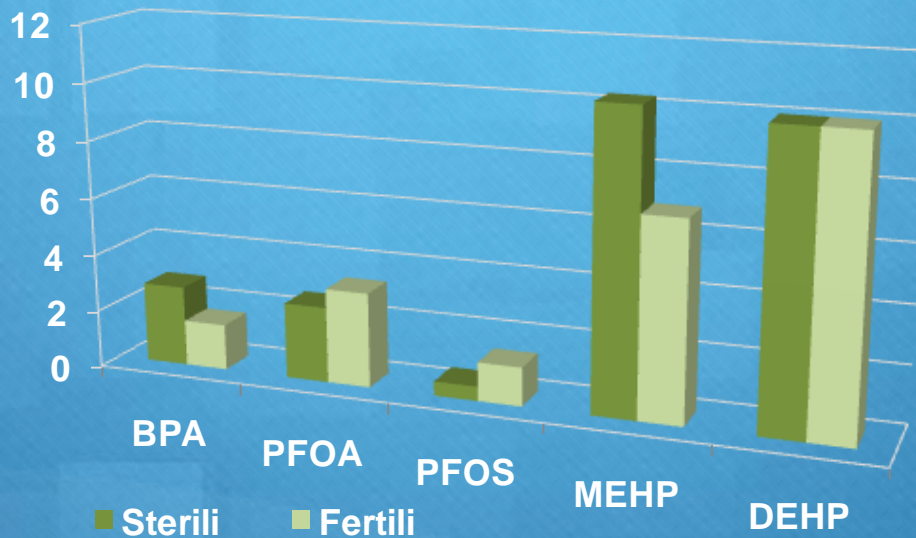
I pazienti sterili presentano una concentrazione plasmatica di BPA, PFOS, PFOA e DEHP più elevata rispetto alle pazienti fertili (sebbene non in misura statisticamente significativa)



Sterili vs fertili

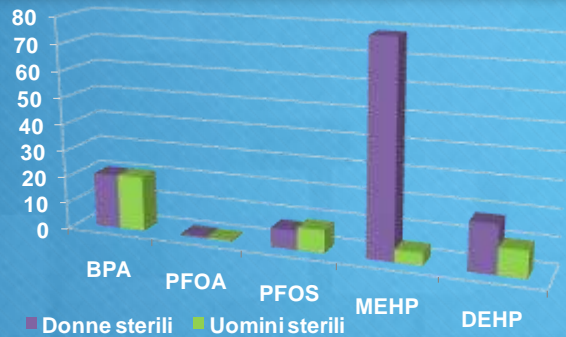
Popolazione maschile – Ferrara

I pazienti sterili presentano una concentrazione plasmatica di BPA e MEHP più elevata rispetto alle pazienti fertili (sebbene non in misura statisticamente significativa)



Donna vs uomo (sterili)

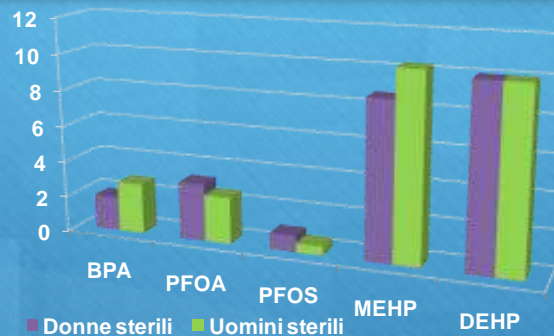
Roma



Basso Lazio



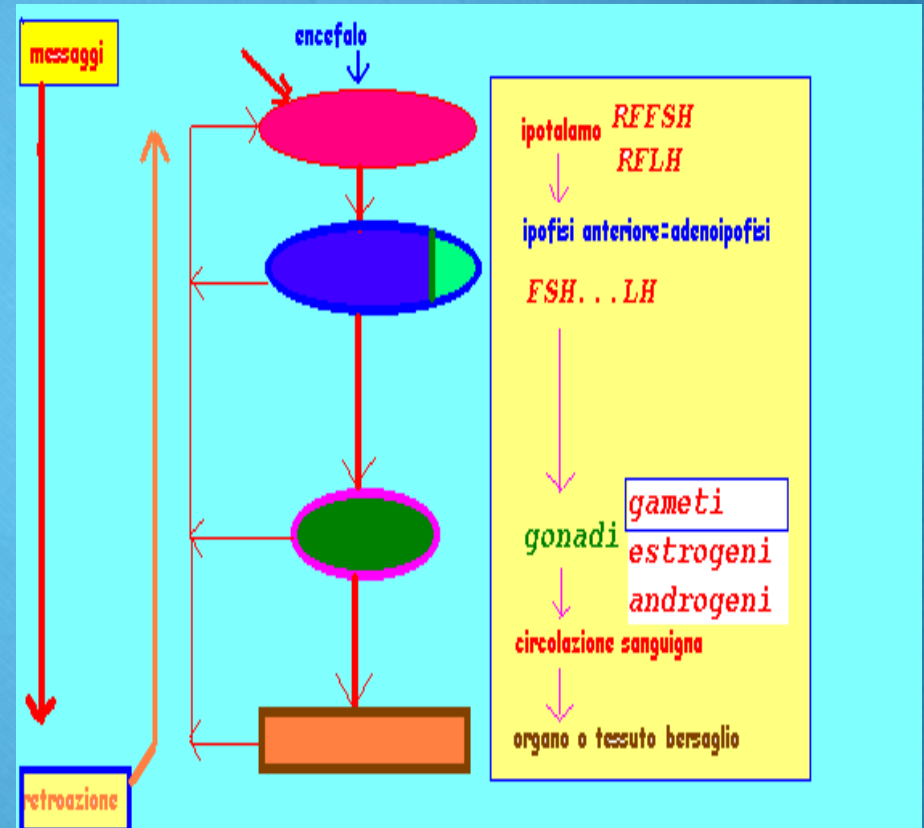
Ferrara



Coppie madre - bambino

- Marcato passaggio trans-generazionale di ftalati e BPA, ad indicare che la placenta non costituisce un filtro sufficiente per tali IE
- Abbiamo riscontrato livelli elevati di IE non persistenti, quali MEHP e BPA nel sangue del cordone dei nati da gravidanze del tutto fisiologiche
- Esposizione intrauterina diffusa e continua

- Dai diversi studi presenti in letteratura si evidenziano i possibili effetti a lungo termine degli IE sullo sviluppo endocrino-metabolico del nascituro



Testicular Dysgenesis Syndrome

Environmental factors
*incl. Endocrine
disrupters*

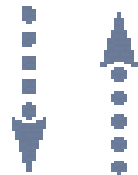


Testicular Dysgenesis



Genetic defects
*incl. 45, X/46, XY and
point mutations*

Disturbed
Sertoli cell
function



Decreased
Leydig cell
function

Impaired
germ cell
differentiation

Androgen
insufficiency

Reduced semen
quality

CIS →
testicular cancer

Hypospadias

Testicular
maldescent

Disregolazione endocrina

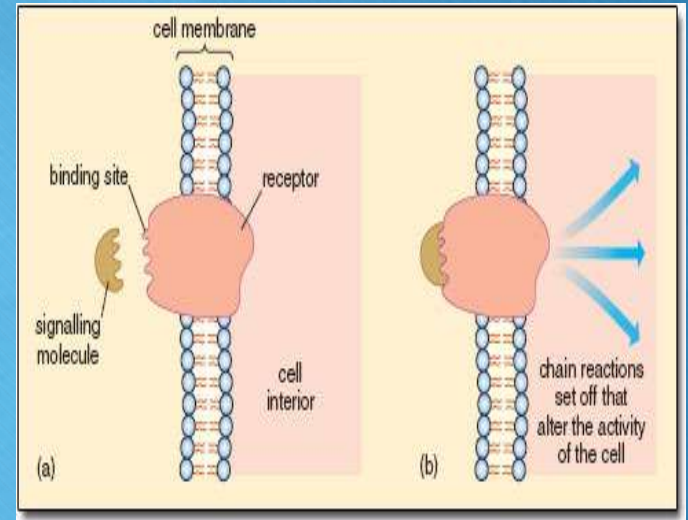
- Le donne infertili di Roma rispetto al gruppo controllo hanno aumentata l'espressione dei recettori per gli estrogeni α e β ($ER\alpha$, $ER\beta$), per gli androgeni (AR), del recettore arilico (AhR) e del recettore del pregnano (PXR)
- Le donne infertili di Ferrara hanno una maggiore espressione di $PPAR\gamma$ rispetto al gruppo controllo
- Le donne infertili del Basso-Lazio hanno maggiore espressione di AR rispetto al gruppo controllo

Disregolazione endocrina

- Gli uomini infertili di Roma hanno una maggiore espressione del AhR rispetto al gruppo controllo
- Gli uomini infertili di Ferrara hanno una maggiore espressione del PXR rispetto al gruppo controllo

effetti

- Pubertà precoce
- Alterazione della funzione tiroidea
- Alterazione del sistema immunitario
- Ritardi nello sviluppo neurocomportamentale
- Ritardi nella crescita
- Deficit di tipo motorio



- Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. **Caserta D**, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Hum Reprod Update. 2008 Jan-Feb;14(1):59-72. Epub 2007 Dec 10.
- Environment and women's reproductive health. **Caserta D**, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, Maranghi F, Moscarini M. Hum Reprod Update. 2011 May-Jun;17(3):418-33. Epub 2011 Jan 24.

Gli interferenti endocrini rivestono uno specifico rilievo fra i fattori di rischio alimentari ed ambientali

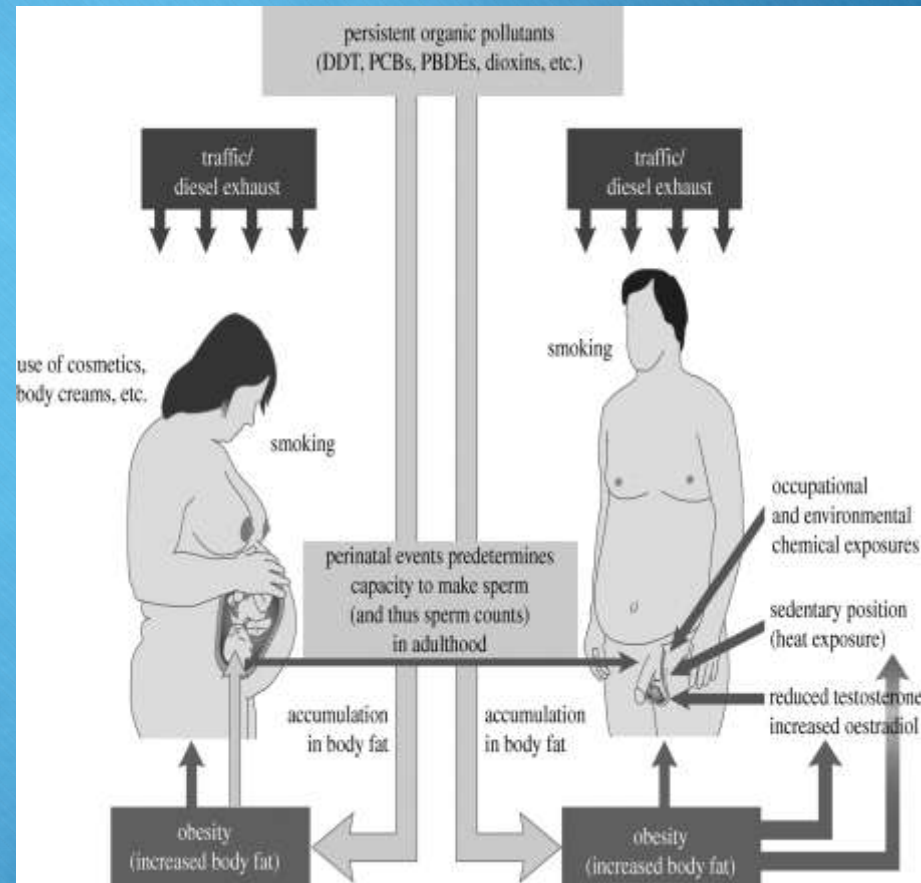
monitorare le immissioni di inquinanti nell'ambiente

valutare la concomitante presenza di sostanze agoniste /antagoniste

definire limiti massimi per categoria

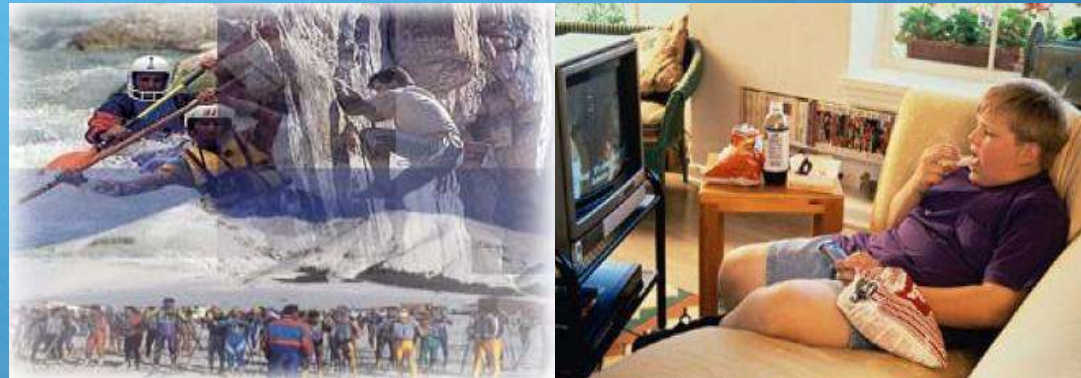
evitare un'esposizione elevata della popolazione

impedire la distribuzione di prodotti con livello elevato di contaminazione



Cosa fare ora

- Dare informazioni specifiche
- Trattare problemi e preoccupazioni relative alla sfera sessuale ed affettiva, dando risposte ai bisogni di approfondimento
- Consigliare per gestire al meglio i cambiamenti fisici e psicologici dell'età adolescenziale
- Educazione alimentare
- Aumentare le ore di attività fisica svolte a scuola e fuori
- Potenziare le strutture sportive pubbliche
- Trasmettere modelli alternativi



Come proteggere la fertilità

- La fecondazione assistita non può fare miracoli
- Attenti allo stile di vita e all'ambiente che ci circonda
- Attenzione alla qualità e alla provenienza del cibo
- Attenzione al consumo di alcool
- Attenzione al consumo di farmaci
- Campagne mirate contro il fumo

- Il ruolo delle nuove sostanze capaci di interferire sullo sviluppo e sulla salute va chiarito senza allarmismi o preclusioni
- Utilizzando il monito che viene dal mondo animale
- Precauzione
- Sostituzione
- Per salvaguardare la salute fin dal concepimento
- Ruolo preminente di tutti noi, operatori del settore.

- **Notevole è l'impatto che l'infertilità e la sterilità hanno sulle coppie, impatto che si trasmette a tutta la società**
- **Attento monitoraggio epidemiologico del fenomeno sia**
- **Attraverso l'analisi dei dati demografici sia**
- **Attraverso l'utilizzo di ricerche di tipo diretto mirate ad individuare il problema riproduttivo nelle sue diverse espressioni**
- **Riconoscere e studiare approfonditamente i fattori di rischio**

Contribuire ad idonee campagne informative di prevenzione.

PREVIENI

Studio Pilota sui Riflessi ambiEntali e sanitari di alcuni

contaminanti chimici emergenti (interferenti endocrini):

- ambiente di VIta
- Esiti riproduttivi
- ripercussioNI nell'età evolutiva

- Ministero Ambiente, ISS, Università Sapienza, Università di Siena, WWF

- Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma
- Unità Sala Parto Ospedale Villa San Pietro, Roma
- Clinica Ostetrica e Ginecologica Università di Ferrara
- Centro di Fisiopatologia Riproduzione, Sora

- Ma anche
- Ginecologia e Ostetricia Ospedale Civico Pozzuoli
- Clinica Ostetrica e Ginecologica Università Federico II Napoli
- Ginecologia e Ostetricia Ospedale Civico Massa e Carrara

Soprattutto

- Le coppie
- Le mamme con i loro piccolini

- Perché hanno creduto ed aderito al progetto

Il “gruppo Previene”

- L'adozione di misure di prevenzione e di cautela nei comportamenti, nell'esposizione e nell'alimentazione può ridurre il rischio e proteggere non solo la fertilità ma anche lo sviluppo e la salute dell'individuo



*Grazie
per l'attenzione*