



CAMPAGNA NAZIONALE
DI PREVENZIONE DEI RISCHI PER LA
SALUTE DA ESPOSIZIONE ALLA PLASTICA

Microplastiche e fertilità maschile e femminile

Quali rischi per la salute riproduttiva delle presenti e future generazioni?

A cura di: **Luigi Montano, Maria Grazia Petronio e Alberto Mantovani**

INTRODUZIONE

La crescente presenza di plastica nell'ambiente è diventata **un'emergenza globale**: questa categoria di materiali è diffusa in tutte le matrici naturali, esseri viventi compresi, tanto che è stato proposto il termine di "**Plasticene**" per definire l'attuale era geologica caratterizzata dalla sua massiva presenza. Dai processi di deterioramento della plastica nell'ambiente o durante l'uso si formano le microplastiche (MP, dimensioni <5 mm) e le nanoplastiche (NP, dimensione <0,1 µm), entrambe possono però essere prodotte anche intenzionalmente per vari usi (cosmetici, dentifrici, detersivi, vernici etc.).

Le micro- e nanoplastiche (MNP) entrano nel corpo umano attraverso l'ingestione di cibo, acqua

e altre bevande e per inalazione, ma anche per contatto diretto con la pelle (per es. da prodotti per la cura personale, cosmetici etc.).

MNP sono state ritrovate in diversi tessuti umani, inclusi capelli, polmoni, reni, fegato, milza, meconio, placenta e nei fluidi corporei come saliva, latte materno, sangue ed un adulto può accumulare milioni di queste particelle nel corso della sua vita.

Diversi peraltro sono gli studi che indicano come nei mammiferi **MNP più piccole di 10 µm possono attraversare le membrane cellulari** producendo rischi per la salute attraverso stress ossidativo e processi infiammatori.

LA PRESENZA DI MNP NELL'APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE E FEMMINILE

In uno studio pubblicato nel luglio 2023 dal gruppo di ricerca del progetto EcoFoodFertility (www.ecofoodfertility.it), **in 6 campioni su 10 di liquido seminale sono stati rilevati complessivamente 16 frammenti di microplastiche delle dimensioni da 2 a 6 µm**, appartenenti alle seguenti tipologie: polipropilene (PP), polietilene (PE), polietilene tereftalato (PET), polistirene (PS), polivinilcloruro (PVC), policarbonato (PC), poliossimetilene (POM) e materiale acrilico. La varietà delle MNP ritrovate suggerisce come **probabile origine l'esposizione ad una presenza pervasiva di residui di rifiuti di plastica negli alimenti e nell'ambiente di vita**. Lo studio ha portato anche ad ipotizzare la via più probabile attraverso cui le MNP raggiungono il seme umano: i processi infiammatori che le MNP inducono all'interno dell'epididimo e delle vescicole seminali potrebbero aumentare la permeabilità di queste strutture. Accanto a questo, non è però da escludere anche il passaggio diretto attraverso la barriera ematotesticolare in caso di importanti danni della stessa.

Nel fluido follicolare, di recente, sempre il gruppo di ricerca EcoFoodFertility ha rilevato **MNP delle dimensioni inferiori ai 10 µm con una concentrazione media di 2.191 particelle per millilitro in 14 campioni su 18 di donne** sottoposte a cicli di fecondazione assistita. In questo caso anche se con numeri limitati si è osservata una certa correlazione fra la concentrazione di MNP e alcuni parametri endocrini relativi alla funzione ovarica, in particolare con un **aumento dell'ormone follicolostimolante (FSH)**, in linea con quanto già ben documentato in campo sperimentale nel mondo animale. La presenza di questi contaminanti emergenti in matrici così sensibili e a diretto contatto con i gameti maschili e femminili rappresenta di per sé una minaccia all'integrità del nostro patrimonio trasmissibile.

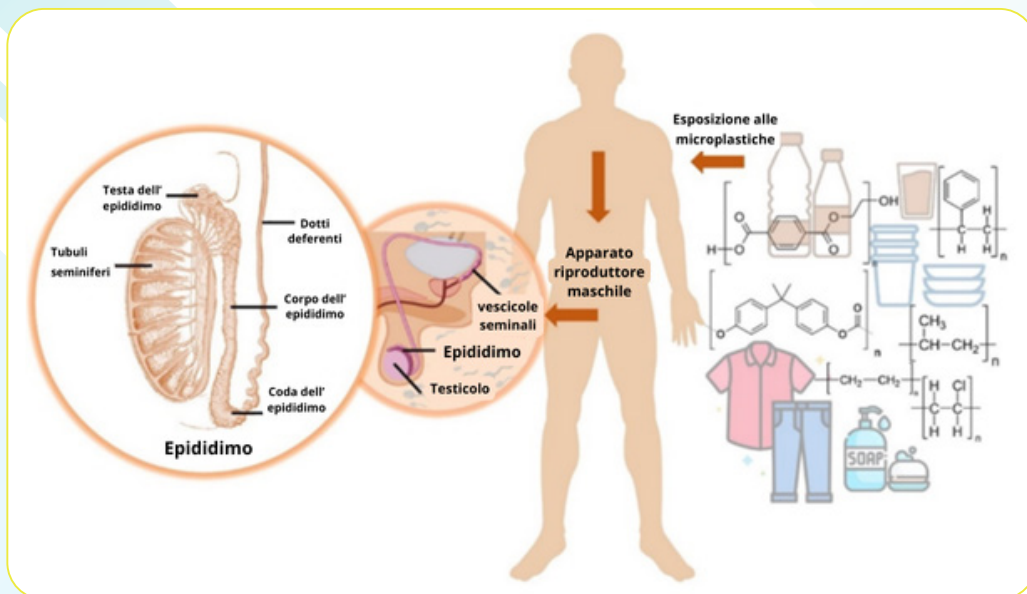
L'INTERFERENZA ENDOCRINA E LA FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Una volta penetrate nell'organismo le MNP rilasciano le sostanze chimiche che contengono. Queste possono essere di due tipi: a) sostanze aggiunte o comunque presenti durante il processo produttivo; accanto a queste, b) sostanze già presenti nell'ambiente (ad esempio, metalli pesanti), che si adsorbono sulle MNP. La capacità delle MNP di veicolare additivi e/o contaminanti all'interno del nostro organismo è un fenomeno riconosciuto, e noto come "effetto cavallo di Troia".

Almeno una parte di queste sostanze cedute dalla plastica ha la **potenzialità di interferire con l'attività ormonale (interferenti endocrini, IE)** e, attraverso l'alterazione endocrina, **di danneggiare l'apparato riproduttivo**, soprattutto se l'esposizione avviene **durante l'età evolutiva** con ricadute, quindi, nell'età adulta. Pertanto, l'effetto Cavallo di Troia" può essere un ulteriore fattore di rischio nel drammatico calo della fertilità, e soprattutto della qualità dello sperma, che si sta osservando globalmente.

Un esempio di IE con effetti specifici sulla capacità riproduttiva maschile è rappresentato dagli **ftalati**, come il di-2-etilesilftalato (DEHP). Si tratta di additivi soprattutto **delle plastiche in PVC**, quindi dall'utilizzo molto diffuso. Mentre gli ftalati stanno venendo progressivamente banditi dall'Unione Europea, il loro uso continua in altre parti del mondo.

Anche le ovaie sono particolarmente vulnerabili agli effetti degli IE, l'esposizione a questi contaminanti ambientali è stata associata a vari problemi di salute riproduttiva, tra cui **infertilità, insufficienza ovarica prematura, policistosi, disturbi nei livelli degli ormoni steroidei sessuali, parto prematuro, abortività precoce, endometriosi**.



Fonti e vie di passaggio delle microplastiche nel liquido seminale da: Montano L et al. Microspectroscopy evidence of microplastics in human semen, Sci Total Environ 2023.

LA FERTILITÀ MASCHILE E FEMMINILE: UNA QUESTIONE DI SALUTE GLOBALE

Un recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima una **prevalenza globale del 17,5% di infertilità di coppia** e una recente meta-analisi ha registrato un **calo globale del conteggio totale degli spermatozoi del 62,3% dal 1973 al 2018**. Insieme all'infertilità sono stati rilevati **nel maschio anche un aumento dell'incidenza di tumori testicolari e una diminuzione del testosterone**. I dati nella donna sono meno chiari, ma permettono di ipotizzare che è in atto anche un **calo della fertilità femminile**.

La perdita di fertilità riconosce il contributo di molte cause, oltre all'età: cattiva alimentazione, obesità o magrezza eccessiva, sedentarietà, fumo, alcool, abuso di droghe e anabolizzanti, infezioni sessualmente trasmesse, malattie endocrine, tera-

pie farmacologiche, fattori immunologici e genetici. Inoltre fra le cause di infertilità ci sono le patologie specifiche dell'apparato riproduttivo nonché patologie cronico-degenerative come il diabete, le malattie cardiovascolari, epatiche e oncologiche. Non ultimo per importanza fra le cause si pone l'**inquinamento chimico**, che **può danneggiare lo sviluppo e il funzionamento dell'apparato riproduttivo**. È ormai accertato che molti inquinanti ambientali agiscono come IE ed hanno un effetto dannoso sulla fertilità di ambo i sessi, così come sull'embrione. Va notato che gli IE possono danneggiare la funzione e lo sviluppo del sistema riproduttivo direttamente ma anche indirettamente, in quanto riconosciuti fattori di rischio per patologie correlative come obesità e diabete.

IL RUOLO DELLA PLASTICA COME FATTORE DI RISCHIO PER LA FERTILITÀ

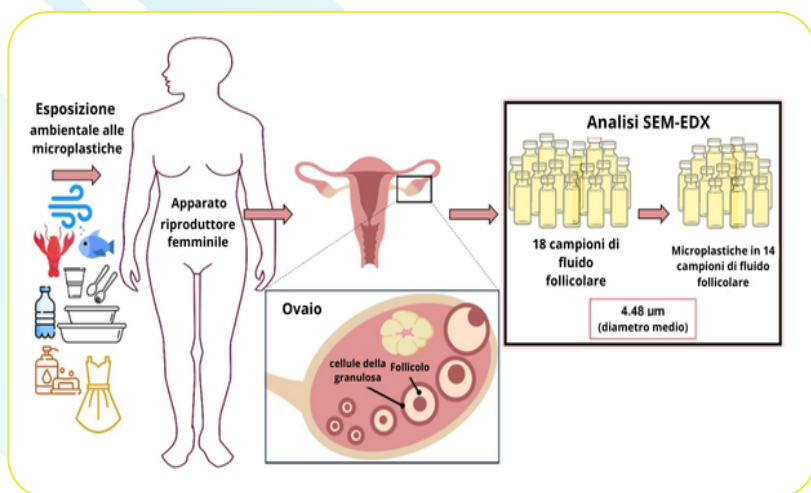
Un recente studio condotto negli USA ha affermato che l'uso quotidiano di plastica è la principale causa di esposizione a IE negli USA, stimando in 250 miliardi di dollari (pari all'1,2% del PIL USA), solo nel 2018, i costi delle malattie dovute all'esposizione a IE veicolati dalla plastica, che percorrono l'intero corso della vita, dalla nascita pretermine, all'obesità, alle malattie cardiache, al cancro.

Il ruolo della contaminazione pervasiva da plastica e dell'esposizione a MNP come fattore di rischio per la fertilità può riconoscere tre grandi modalità:

- **L'effetto "Cavallo di Troia"**, tramite il quale la plastica veicola IE nel nostro organismo.
- **L'effetto diretto delle MNP** che arrivano ai tessuti riproduttivi incrementando il rischio di infiammazione e stress ossidativo.
- Meno studiato, ma potenzialmente importante, **l'effetto delle MNP sul microbiota e sulle funzioni intestinali** (ad es. l'assorbimento di micronutrienti): è noto, in particolare, come un'alterazione del microbiota possa avere ripercussioni sistemiche significative, anche sulla salute riproduttiva.

Va osservato che queste tre modalità non si escludono affatto a vicenda, anzi, è plausibile che possano operare in sinergia.

Numerosi studi condotti su cellule in coltura e su animali, hanno rivelato che l'esposizione a MNP esercita effetti deleteri sulla **funzione riproduttiva maschile**. Nei topi maschi esposti a microplastiche composte da polistirene (PS-MPs 5.0-5.9 μm) sono stati osservati una riduzione della motilità ed un aumento delle forme anomale degli spermatozoi, una diminuzione dei livelli di testosterone ed anche un'importante riduzione dei livelli di LH e FSH, ormoni che controllano la spermatogenesi.



Microplastiche nei fluidi follicolari da: Montano L et al. First evidence of microplastics in human ovarian follicular fluid: an emerging threat to female fertility. 2024.

Questo è un dato importante per la valutazione del rischio, perché una delle incertezze principali è definire parametri per interpretare gli effetti osservati in laboratorio con l'esposizione umana.

Anche per quanto riguarda gli effetti delle MNP sull'**apparato riproduttivo femminile** esistono numerose prove da modelli animali. In uno studio su topi femmina, dopo la somministrazione di microplastiche di polietilene (PE-MPs) da 10-150 μm , è stata osservata una ridotta maturazione e capacità di essere fecondati degli ovociti, e alterazioni dello sviluppo degli embrioni. Nello stesso studio apparivano evidenti disfunzioni mitocondriali e danni

Un altro studio ha documentato processi di desquamazione, atrofia e apoptosi delle cellule germinali in gran parte dell'epitelio seminifero con aumentati livelli di interleuchine infiammatorie, dopo esposizione a PS-MPs. Non c'è al momento evidenza certa circa la maggiore o minore azione tossica delle microplastiche sulla base delle loro dimensioni, anche se si può ragionevolmente ritenere che quelle piccole hanno maggiore capacità di attraversare le barriere cellulari e di provocare effetti avversi. Un recente studio ha anche proposto, sulla base degli studi sperimentali, una stima della dose minima di MP (0,016 mg/kg/giorno) capace di produrre una ridotta qualità del seme umano.

al DNA indotti da stress ossidativo negli ovociti esposti. Un altro studio ha mostrato una riduzione dei livelli plasmatici di 17 β -estradiolo (E2) e testosterone (T) in femmine di un pesce (*Oryzias melastigma*) dopo 60 giorni di esposizione a microplastiche di polistirene PS-MPs; inoltre un'esposizione a PS-MPs da 0.5 μm ha prodotto alterazioni del tessuto ovarico da eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Va notato che gli studi tossicologici sui pesci, oltre all'ovvia importanza per gli ecosistemi, sono considerati **predittivi anche di possibili rischi per altri vertebrati, fra cui gli esseri umani**. Altri studi su diverse specie di animali da esperimento hanno dimostrato come

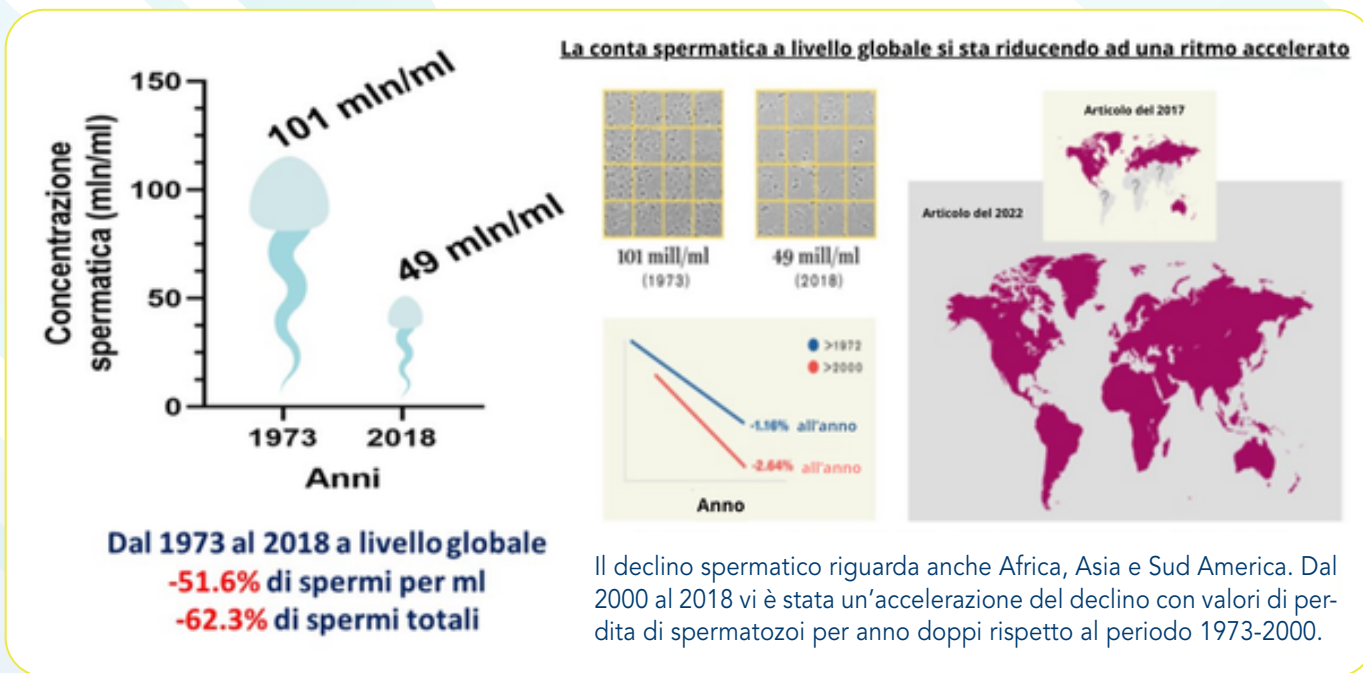
le MNP possono causare **danni microstrutturali e funzionali alle ovaie in maniera dose dipendente.**

In conclusione è importante sottolineare che gli **effetti delle MNP sulla fertilità** non si limitano solo agli individui direttamente esposti, ma **possono avere anche un impatto trans-generazionale:** studi condotti su animali hanno evidenziato che l'esposizione alle microplastiche durante la gravidanza può influenzare lo sviluppo fetale e portare a disturbi nella progenie. È ancora da dimostrare se la esposizione durante la gametogenesi o durante lo sviluppo intrauterino possa influenzare anche lo sviluppo della seconda generazione, attraverso alterazioni del DNA (ad es. indotte da stress ossidativo) o epigenetiche, tuttavia questa ipotesi non può essere completamente esclusa. Se gli effetti delle microplastiche sull'apparato riproduttivo sono stati studiati su colture cellulari e modelli animali, negli studi sull'essere umano ad oggi è stata evidenziata solo la presenza di MNP nell'apparato riproduttivo; anche se mancano al momento studi sugli effetti, questo dato di per sé giustifica una certa preoccupazione.

Per contro **sono sempre più numerosi gli studi**

sugli IE contenuti nella plastica e rilasciati grazie all'effetto "Cavallo di Troia", come il bisfenolo A e gli ftalati. In particolare, in due coorti di gravide è stata osservata la cosiddetta **"sindrome da ftalati"** in **bambini maschi** nati da madri con più alti livelli di ftalati, consistente in un ridotto sviluppo degli organi genitali: ritardata discesa testicolare, riduzione delle dimensioni del pene, della distanza anogenitale (un indicatore morfologico di femminilizzazione) e della dimensione dello scroto. Negli adulti una ridotta AGDI è associata **con più bassa conta spermatica e più alta infertilità.**

Nelle donne, secondo la recente disamina dell'EFSA sugli studi tossicologici sperimentali disponibili sul bisfenolo A, **la disfunzione follicolare ovarica** è uno degli effetti plausibilmente associati con bassi livelli di esposizione a questo IE. Le evidenze disponibili, pur con tutte le lacune ancora da colmare nel processo di conoscenza rispetto ai rischi specifici per l'uomo e la donna, dovrebbero essere sufficiente a considerare il miglioramento della qualità ambientale, e, in particolare, la **riduzione dell'esposizione alla plastica un fattore prioritario su cui agire per prevenire i disturbi della sfera riproduttiva.**



Declino globale del numero degli spermatozoi dal 1973 al 2018. Levine H et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. Hum Reprod Update. 2023.



PER APPROFONDIMENTI E ALTRI MATERIALI VISITA IL SITO: WWW.ISDE.IT/PROGETTO-PLASTICA/

PER CONOSCERE IL GRUPPO DI LAVORO: https://www.isde.it/wp-content/uploads/2023/09/Gruppo-di-lavoro-e-collaboratori_DEF-1.pdf