

Salute preconcezionale: entra in gioco anche l'esposizione ambientale del padre. Dati di una coorte del Nord Europa

Svanes C, Koplín J, Skulstad SM, et al.

Father's environment before conception and asthma risk in his children: a multi-generation analysis of the Respiratory Health In Northern Europe study

Int J Epidemiol. 2017;46(1):235-245

L'esposizione a inquinanti ambientali prima del concepimento di giovani maschi presenta un'associazione significativa con la salute dei figli. Uno studio di coorte multicentrico, basato su dati raccolti tramite questionario compilato a notevole distanza temporale dagli eventi indagati e quindi potenzialmente soggetto a reporting e recall bias (Glossario), ha evidenziato un'associazione tra queste esposizioni e l'insorgenza di asma nella prole. Lo studio ha raccolto i dati della prole di una coorte di adulti nordeuropei e ha evidenziato che l'asma non allergico, a insorgenza precoce, era più frequente nei figli di padri che avevano fumato prima del concepimento e, indipendentemente, nei figli di occupati come saldatori. Lo studio porta nuove evidenze sui possibili effetti intergenerazionali degli inquinanti ambientali.

Preconceptional health: the role of the father's environmental exposure. Data of a Northern Europe cohort

Exposure to environmental pollutants before the conception of young males presents a significant association with the health of offspring. A multicentre cohort study based on data collected through a survey at a considerable time distance from the investigated events, and therefore potentially subject to a reporting and recall bias, has shown an association between these exposures and the onset of asthma in the offspring. The study collected data from the offspring of a cohort of northern European adults and found that non-allergic asthma at early onset was more frequent in the children of fathers who had smoked before conception and, independently, in the children of fathers employed as welders. The study brings new evidence on the possible intergenerational effects of environmental pollutants.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di coorte multicentrico che intende verificare se l'esposizione dei genitori, con particolare riferimento al padre, a fumo e vapori metallici, già prima del concepimento, possa influenzare l'insorgenza di asma non allergico nei figli e se esiste una finestra di suscettibilità nella vita riproduttiva del padre.

Popolazione

Studio di popolazione (The Respiratory Health In Northern Europe - RHINEIII) riguardante 21802 soggetti nati tra il 1945 e il 1973 provenienti da 5 paesi (Islanda, Norvegia, Svezia, Danimar-

ca ed Estonia, il cui scopo era quello di verificare le variazioni nel tempo dell'asma.

Esposizione

Nel 2010-2012 è stato inviato un questionario con domande riguardanti la presenza di asma e/o allergia nei figli e alcuni dati tra cui:

- abitudine al fumo del genitore suddivisa in tre gruppi in relazione al momento della nascita del figlio: solo prima del concepimento, interrotta 2 anni prima della nascita del figlio; prima del concepimento, durante la gravidanza e dopo la nascita; iniziata dopo la nascita del figlio.
- Lavoro del genitore come saldatore o comunque esposto a vapori metallici, identificando l'età di inizio e la durata.

Outcome/Esiti

Presenza di asma nel figlio, definendolo a insorgenza precoce se comparso prima dei 10 anni, tardiva se comparso dopo. Inoltre i casi vengono suddivisi in asma allergico, se presente anche rinite allergica, e in asma non allergico, se assente. Sono stati esclusi i figli di età inferiore ai due anni al momento dell'indagine questionaria essendo per tale età controversa la diagnosi di asma.

Tempo

Studio di coorte iniziato nel 1990 con successive tappe di raccolta dati nel follow-up nei periodi 1991-93, 1999-2001 e 2010-12.

Risultati principali

Sono stati ottenute informazioni per il 90% dei figli (27.120 figli 0-51 anni di cui 26.945 sopra i 2 anni, con una media di 1.9 figli per famiglia). Il questionario ha raccolto i dati di 24.168 soggetti di età 2-51 anni (età media 22 anni), figli di un soggetto, maschio o femmina (non coppie), appartenente alla coorte oggetto dello studio. L'asma non allergico a insorgenza precoce (frequenza 5.8%) era più frequente nei figli di padri che avevano fumato prima del concepimento (OR 1.68, IC 95% 1.18, 2.41). Il rischio è più alto se il padre ha iniziato a fumare prima dei 15 anni (OR 3.24, IC 95% 1.67, 6.27), anche se ha smesso prima di 5 anni dal concepimento (OR 2.68, IC 95% 1.17, 6.13). La condizione di saldatore del padre prima del concepimento è indipendentemente associata ad asma non allergico nei figli (OR 1.80, IC 95% 1.29, 2.50). Non è presente associazione tra asma dei figli e inizio a fumare o lavorare come saldatore da parte del padre dopo

il concepimento. Per quanto riguarda l'abitudine al fumo della madre invece non sembra essere importante se è presente prima del concepimento, mentre è confermata la correlazione con l'asma del figlio se tale abitudine è presente durante la gravidanza e dopo la nascita (OR 1.65, IC 95% 1.31, 2.07). Vengono indagati possibili fattori confondenti quali: età genitore, stato socio-economico, scolarità, familiarità per asma. Le associazioni riscontrate concordano nei vari stati.

Conclusioni

L'esposizione ambientale precoce, già prima del concepimento, di giovani uomini a fumo di sigaretta e vapori metallici presenta un'associazione significativa con la salute dei figli. Alla base di questa associazione vi potrebbe essere un meccanismo patogenetico sugli spermatozoi in fase di sviluppo. Gli autori ipotizzano quindi che proteggere i giovani uomini da esposizioni inalatorie dannose potrebbe portare ad un beneficio sulla salute respiratoria dei figli.

Altri studi sull'argomento

L'esposizione a vapori di saldatura di metalli potrebbe essere causa di un danno riproduttivo o della qualità degli spermatozoi, come indicato da alcuni lavori su cavie [1-3]. Anche nell'uomo l'esposizione al fumo di sigaretta altera i pattern di metilazione del DNA degli spermatozoi, questo potrebbe essere uno dei meccanismi per cui la prole presenta un rischio differente di sviluppare determinate patologie [4]. Due recenti revisioni narrative analizzano l'impatto sulla salute della prole dell'esposizione paterna a fattori ambientali. La prima individua studi che si occupano, oltre che dell'età del genitore, di esposizione paterna a fumo di sigaretta, a fattori dietetici e radiazioni [5]. Questi ultimi fattori sembrerebbero entrare in causa nell'insorgenza di diabete, obesità, cancro ed altre patologie nei figli dei padri esposti. Il meccanismo alla base sarebbe di tipo epigenetico e con possibilità di trasmissione tra più generazioni. Gli studi non sono conclusivi e soprattutto sarà da chiarire la complessa relazione tra fattori materni e paterni. La seconda revisione individua soprattutto studi riguardanti l'esposizione paterna in ambiente lavorativo e la ricaduta sulla salute della prole in termini di difetti congeniti e patologia neoplastica [6]. Gli autori sottolineano di aver individuato pochi studi che hanno valutato l'esposizione a tossici ambientali, a bassi livelli, della popolazione generale. Uno studio osservazionale italiano, riguardante 336 padri, analizza la ricaduta sull'esito della gravidanza della loro esposizione, in periodo preconcezionale, a fumo (35%), obesità (8%), farmaci (50%) e sostanze tossiche ambientali quali pesticidi, erbicidi, vernici (20%) [7]. Uno studio osservazionale multicentrico europeo (European Community Respiratory Health Survey III clinical interview, condotta tra 2010-2013) che ha analizzato 1.964 padri, conferma il dato che l'esposizione al fumo di sigaretta in adolescenza (inizio fumo prima dei 15 anni) è associato a un RR di asma non allergica nei figli di 1.43, (IC 95% 1.01, 2.01) [8]. I dati raccolti segnalano l'importanza della salute preconcezionale di entrambi i genitori sulla salute del bambino.

Che cosa aggiunge questo studio

Tale studio aggiunge ulteriori informazioni sul ruolo dell'espo-

sizione ambientale paterna, già in epoca preconcezionale, sulla salute dei figli.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: sono presenti alcuni limiti, riconosciuti anche dagli autori. Lo studio offre informazioni su singoli genitori e non si conosce l'abitudine al fumo del partner, variabile che quindi non può essere controllata nell'analisi. Non è nota l'abitudine al fumo dei figli, ma ciò avrebbe rilevanza solo per i casi di asma ad insorgenza tardiva. I dati sono raccolti tramite questionario a distanza e le informazioni riguardano eventi occorsi molto lontano nel tempo: vi potrebbero essere pertanto dei *reporting* e dei *recall bias*.

Esiti: rilevanti, tuttavia la presenza di asma nel figlio si basa solo su quanto riportato dal genitore nel questionario, in assenza di una diagnosi clinica verificata.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: si tratta di una popolazione europea, sovrapponibile a quella che affrisce ai nostri ambulatori.

Tipo di intervento: lo studio non è conclusivo, ma aggiunge nuovi elementi sull'importanza della salute preconcezionale non solo della madre ma di entrambi i partner. I futuri genitori dovrebbero essere informati di questi possibili rischi per la prole.

1. Meo SA, Al-Khlaiwi T. Health hazards of welding fumes. *Saudi Med J* 2003;24:1176-82
2. Antonini JM. Health effects of welding. *Crit Rev Toxicol*. 2003;33:61-103
3. Krajnak K, Sriram K, Johnson C, et al. Effects of pulmonary exposure to chemically-distinct welding fumes on neuroendocrine markers of toxicity. *J Toxicol Environ Health A*. 2017;80(5):301-314
4. Jenkins TG, James ER, Alonso DF et al. Cigarette smoking significantly alters sperm DNA methylation patterns. *Andrology* 2017;5(6):1089-1099
5. Day J, Savani S, Krempley B, et al. Influence of paternal preconception exposures on their offspring: through epigenetics to phenotype, *Am J Stem Cells* 2016;5(1):11-18
6. Braun JM, Messerlian C, Hauser R. Fathers Matter: Why It's Time to Consider the Impact of Paternal Environmental Exposures on Children's Health. *Curr Epidemiol Rep*. 2017;4(1):46-55
7. Agricola E, Gesualdo F, Carloni E, et al. Investigating paternal preconception risk factors for adverse pregnancy outcomes in a population of internet users. *Reprod Health* 2016;13:37
8. Accordini S, Calciano L, Johannessen A, et al. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. *Int J Epidemiol*. 2018 Mar 9. doi: 10.1093/ije/dyy031. [Epub ahead of print]

Scheda redatta dal gruppo Pediatri per Un Mondo Possibile:
Laura Brusadin, Giacomo Toffol.

Glossario

Recall bias e reporting bias

I bias sono errori sistematici; possono occorrere nel disegno o nell'esecuzione di uno studio, determinando una stima non corretta dell'associazione fra esposizione e rischio di malattia. Si distinguono dagli errori casuali (*errori random* o *random misclassification*).

Esistono due categorie maggiori di bias: i bias di selezione (*selection bias*) e i bias di informazione (*information* o *observation bias*).

Un tipico esempio di bias di informazione, frequente negli studi caso controllo, è il **recall bias**: donne che hanno avuto un nato pretermine (casi), se intervistate, riferiranno con maggiore precisione e dettaglio gli eventi della gravidanza (come per esempio gli episodi febbrili), rispetto a donne con neonati a termine (controllo); le donne con neonato a termine infatti non ripercorrono mentalmente la gravidanza altrettanto scrupolosamente delle donne con neonato pretermine, che tentano di risalire nella maniera più precisa possibile all'evento all'origine dell'esito negativo. Per ridurre il rischio di *recall bias* è utile restringere l'osservazione a esposizioni avvenute in un arco di tempo relativamente breve (ieri/la settimana scorsa ha avuto la febbre?).

Il *recall bias* è anche un rischio tipico negli studi sull'alimentazione: è stato rilevato che le ricerche sulla prevalenza dell'allattamento al seno, per fornire dati attendibili, dovrebbero investigare esclusivamente il tipo di cibo che il lattante ha assunto nelle 24 ore precedenti l'intervista.

Il **reporting bias** si riferisce a differenze sistematiche tra i risultati segnalati e non segnalati, in relazione al tipo di esiti e alla loro direzione. Ad es. all'interno di un lavoro pubblicato è più probabile che vengano riportate le analisi con differenze statisticamente significative tra i gruppi di intervento rispetto a quelle con differenze non significative. Questo tipo di "bias di pubblicazione all'interno dello studio" è solitamente noto come bias di segnalazione degli esiti o bias di segnalazione selettiva, e può essere uno dei pregiudizi più sostanziali che influenzano i risultati dei singoli studi

Da: **SaPeRiDoc**, Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva (www.saperidoc.it) e da **Cochrane Methods Bias**.