

INTERFERENTI ENDOCRINI E SICUREZZA ALIMENTARE

Alberto Mantovani

Tossicologia alimentare e veterinaria

Dip. Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza

Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

alberto.mantovani@iss.it

Area ISS “interferenti endocrini” www.iss.it/inte

Interferenti Endocrini (IE) cosa sono ?

un **eterogeneo** gruppo di sostanze caratterizzate dal potenziale di interferire con il funzionamento del sistema endocrino attraverso svariati meccanismi e bersagli (recettoriali, metabolici, ecc.)

l'omeostasi degli **steroidi e della tiroide** sono i principali bersagli degli effetti degli IE;
La **salute riproduttiva e l'infanzia** sono le fasi biologiche più suscettibili

Contaminanti persistenti (PCB, diossine, anche cadmio...: bioaccumulo in organismi animali e vegetali)

Pesticidi, biocidi, sostanze utilizzate in zootecnia (dicarbossimidi, triazoli, ETU...: molto attivi, ma anche controllati)

Sostanze industriali/prodotti di consumo (bisfenolo A, ftalati, alchilfenoli: esposizione diffusa, non ben controllati, alcuni bioaccumulano PBDE, PFOS/PFOA, ...:

- Composti "naturali" (ad es., fitoestrogeni, iodio; rischio-beneficio)

INTERFERENTI ENDOCRINI.

**Perché un'attenzione specifica nella
SICUREZZA ALIMENTARE ?**

**Comitato Scientifico dell'EFSA (2011): documento sugli
Endocrine Active Chemicals (EAC), comprendendo sia gli ED sta
le sostanze con effetti endocrino-mediati benefici almeno a certe
dosi..(es. *iodio*)**

**Elaborazione italiana: i due documenti del Comitato Nazionale
Biosicurezza, Biotecnologie e Scienze della Vita
(2007) Valutazione dell'esposizione a IE (*definizione del
problema*)**

**(2010) Priorità e obiettivi di un programma ambiente-salute
*ambidue disponibili su <http://www.iss.it/inte>***

PERCHE' ?

alterazioni a lungo termine sullo sviluppo dei sistemi nervoso, riproduttivo, immunitario (crescita e composizione corporea, cardiovascolare, etc.) e incertezze sui metodi/criteri di valutazione (*vedi opinione ESA sul bisfenolo A, 2010*)

Vulnerabilità di specifiche filiere (v. dopo)

Possibilità di effetti additivi a “piccole dosi” sugli stessi bersagli (*v. regolamentazione di diossine ed i composti diossina-simili*)

Suscettibilità fortemente condizionata da fattori quali età e stato fisiologico

Ad es., il confine ED-EAC per iodio, fitoestrogeni, etc.

SVILUPPO SOSTENIBILE

= **dimensione TEMPO** transgenerazionale

Soddisfare i bisogni della generazione presente senza compromettere la possibilità della generazione futura di rispondere ai propri

E nell'ambito salute ?

Sicurezza alimentare sostenibile (SAS)

(Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. (2009) Ann Ist Super Sanità 45(1):65-75)

= specifica attenzione verso i lasciti negativi, in termini di esposizione della generazione futura a fattori che possono alterarne il programming

Particolarmente importante per fattori come gli **Interferenti endocrini**

Che possono *non essere particolarmente “tossici”*

MA

- capaci di bioaccumulare nel corso dell'esistenza (*la mia contaminazione comincia in utero e con l'allattamento...*)
- capaci di indurre effetti di specifico rilievo per lo sviluppo (*ciò che non è “tossico” per l'adulto può esserlo per il feto ed il neonato*)
- Il bambino mangia più cibo in rapporto al peso corporeo, ed una minore e diversa varietà di alimenti

Vulnerabilità delle filiere

Contaminanti persistenti (*diossine, PCB..*) → filiere vulnerabili al bioaccumulo ambientale (acquacoltura, pesca, produzione lattiera al pascolo in aree a rischio)

Pesticidi (*mancozeb, procimidone, atrazina..*) fortemente regolamentati, ma problemi → multiresidui (additività) esposizione aggregata (ambiente di vita/lavoro in aree di agricoltura intensiva)

Sostanze diffuse in prodotti di consumo (*bisfenolo A, ftalati, ritardanti di fiamma bromurati, PFOS/PFOA..*) → Esposizione diffusa e aggregata (alimenti/ambiente), migliore valutazione del rischio, ove opportuno aggiornare i programmi di controllo degli alimenti (alcuni bioaccumulano)

Sostanze “naturali” (*fitoestrogeni, elementi..*) aiutare il cittadino nell’operare scelte consapevoli (ad es., “integratori”)

Es. contaminanti organici persistenti (detti POPs):
Policlodifenili-PCB, esaclorobenzene, insetticidi clorurati e
loro metaboliti ((DDT e “parenti”): ***persistenza ambientale,***
ed inoltre usi illeciti in mangimistica, ingredienti provenienti
da Paesi Terzi;

Diossine; contaminazione ambientale in atto (incenerimento
improprio di rifiuti, acciaierie)

Persistenza/lipofilicità: dall'ambiente ai mangimi agli
alimenti

Capacità di bioaccumulo: prodotti di O.A. con importante
componente lipidica

Situazioni critiche in produzione animale
mangimi a forte componente di O.A. (acquacoltura)
in determinate aree l'assunzione prolungata tramite il
pascolo (*ruminanti in produzione lattiera: Valle del*
Sacco)

Talora l'esposizione a IE può compromettere la promozione della salute

(valutazione rischio-beneficio. EFSA, 2010)

- *la promozione del consumo di pesce: molto valido nutrizionalmente (omega-3, iodio..), ma anche fonte di contaminanti (v. EFSA, 2005): PCB/diossine/PBDE/PFOS (www.aquamaxip.eu)*
- *la perdita di peso in eccesso (mette in circolo gli IE depositati nel tessuto adiposo (Lim et al., Int J Obes, 2010)*
- *l'allattamento al seno: attività di riciclaggio di materiali elettronici obsoleti (e-waste) in paesi in via di industrializzazione → livelli impressionanti di esposizione, ad es., a composti diossina-simili, con alta assunzione da parte del neonato allattato al seno (Frezza et al., Environ Impact Ass Rev 2010)*

EDID

EDC Diet Interactions Database

La prima base di dati sulle interazioni fra interferenti endocrini e componenti della dieta.

Informazioni scientifiche per la valutazione integrata, sia tossicologica che nutrizionale, dei prodotti alimentari in toto

Accesso dalla Homepage www.iss.it/inte

(Baldi & Mantovani, Ann. Ist. Super. Sanità, 2008)

Individuazione di fattori di suscettibilità ed insieme

possibili strategie di prevenzione/riduzione del rischio, *ad es.*

- Possibili effetti protettivi di antiossidanti

- IE (diossine, bisfenolo A, organostannici, pesticidi) che

alterano il metabolismo di alcuni nutrienti (iodio, vitamina A)

Quindi aumentandone i fabbisogni

ESPOSIZIONE REALE

Progetto PREVIENI

finanziato dal Ministero dell'Ambiente

- collaborazione interdisciplinare accademia/istituzioni ONG: ISS, le Un. di Roma "La Sapienza" e di Siena, l'Ospedale S. Andrea e il World Wildlife Fund.
- integrare studi clinici, biomarcatori di esposizione e biomarcatori cellulari/molecolari di dose efficace, per caratterizzare l'impatto di IE sulla salute riproduttiva (*confronto soggetti infertili/fertili ambo sessi*) e sulla possibile esposizione transgenerazionale

<http://www.iss.it/prvn>

Primi dati: esposizione transgenerazionale a metalli (Caserta et al., 2011); PFOS/PFOA e infertilità (La Rocca et al., 2011)

I RISULTATI A OTTOBRE 2011 a ROMA

**Grazie soprattutto alle persone
che hanno aderito allo studio**

P R E V I E N I



Salute riproduttiva e contaminanti

ESPOSIZIONE ALIMENTARE A ARSENICO

EFSA 2009 (correzioni 2010)

- E'l'As inorganico che conta (bioaccumulo di arsenobetaina nel pesce non presenta preoccupazioni)
- Concentrazione nei cereali, particolarmente importante nel riso, ma esiste anche nel grano (in EU questo può essere più importante per la popolazione generale per il consumo molto maggiore)
- “The As content in cooking water seems to be of special importance because it determines whether concentrations in the prepared food may be higher or lower compared to the raw product”
- “Children under 3 years of age are the most exposed to inorganic As...Dietary exposure is in general estimated 2-3-fold that of adults (*ed è superiore sino ai 14 anni*)...not include milk intolerant children substituting rice-drinks for formula”.

ESPOSIZIONE ALIMENTARE A ARSENICO (2)

Attualmente in corso uno studio del nostro reparto sul contributo dell'alimentazione all'esposizione con As nel Lazio (VT, RM, LT: coordinatore Francesco Cubadda, in collaborazione con gli OM provinciali)

I primi dati presentati a Trace Elements in Foods – Aberdeen, 06/2011

Livello minimo di rischio aggiuntivo 1% (BD01) 0,3-0.8 mcg/kg p.c./die basato su studi umani (effetti cancerogeni e lesioni cutanee)

L'As inorganico è un interferente endocrino ?

ARSENICO INORGANICO COME IE (EFSA)

1) As e DIABETE di tipo 2

L'associazione è biologicamente plausibile. *In vitro/in vivo*:
inibizione della produzione/secrezione di insulina e la tolleranza
al glucosio, modulazione del recettore nucleare per i
glucocorticoidi (agonismo a basse dosi ed antagonismo a dosi
elevate) (Navas-Acien et al., 2006; Walton et al., 2004)

Studi sull'uomo:

Problemi metodologici nella definizione di “caso” e nella stima
dell'esposizione (poca speciazione, alimenti/biomarker)

**Nelle situazione di elevata esposizione (*Bangla Desh*) c'è un
eccesso di rischio (difficile da quantificare)**

**“remains uncertainty whether As contributes to the occurrence
of type 2 diabetes, and there is inadequate data from which to
inform dose response at lower levels of exposure”**

ARSENICO INORGANICO COME IE (EFSA)

2) Altri effetti endocrini

Alterazioni persistenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema serotonergico nella prole di madri esposte (gravidanza/allattamento) a 50 mcg/L nell'acqua (c.a 5-10 mcg/kg p.c.)

Esposizione di roditori in utero = ritardo di crescita intrauterino (effetto endocrino sulla placenta ??)

EFSA: gli studi sugli animali sono utili per studiare effetti dell'As, ma non per valutare il rischio, a causa di importanti differenze inter-specie

Tuttavia gli studi sugli effetti endocrini durante lo sviluppo vanno senza dubbio approfonditi

ARSENICO INORGANICO COME IE (dopo il 2009)

- 1) Diabete:** *in vitro*: induzione di resistenza all'insulina negli adipociti (Xue et al., 2011); effetto diretto sulle cellule beta pancreatiche con stress ossidativo e interferenza con la secrezione di insulina/apoptosi (Fu et al., 2010; Lu et al., 2011) nel topo alimentato *con dieta ricca di grasso* As è un fattore di rischio **per la intolleranza al glucosio ma non per il diabete** (Paul et al., 2011)
- 2) Studi su roditori** evidenziano gli assi ipotalamo-ipofisi-surreni e – gonadi come bersagli primari per l'induzione di effetti **sullo sviluppo** dei tessuti riproduttivi (Davila-Esqueda et al., 2010, Chattopadhyay & Ghosh 2010) e neuromportamentale (Martinez-Finley et l., 2009)
MA gli studi umani ?

QUINDI, azzardiamo qualche considerazione

La correlazione, **biologicamente plausibile**, fra esposizione alimentare ad As e diabete-2 , probabilmente *mette in gioco numerosi altri fattori*, legati al genotipo, allo status endocrino-metabolico (*soggetti già a rischio*), all'alimentazione (*apporto di folati aumenta la metilazione dell'As*)

L'As (a esposizioni da definire) può rappresentare un fattore di rischio MA è probabile che la cancerogenesi rimanga l'effetto critico **per la esposizione cronica della popolazione generale**

Non si può escludere una situazione molto diversa per le esposizioni, anche non prolungate, dell'organismo in via di sviluppo prenatale e nella prima infanzia (critica vulnerabilità del programming agli insulti endocrino-metabolici)

- Più attenzione agli effetti neuroendocrini, riproduttivi e/o sui surreni, sempre **nella fase di sviluppo**

Concludendo con EFSA

“The estimated dietary exposures of children **are higher than those of adults**, due to the greater food consumption relative to their body weight. This **does not necessarily indicate that children are at greater risk** because the effects are due to long term exposure”

“There is a need for more information on **critical age periods** of arsenic exposure, in particular in early life. Studies should include **effects later in life of early life arsenic exposure**”.

“ The CONTAM Panel ***RECOMMENDS*** that dietary exposure to inorganic As **should be reduced**. In order to *refine* risk assessment..need to produce speciation data for different food commodities, to support **dietary exposure** assessment and **dose-response data** for the possible health effects”.

*Prevenzione tralazionale (dal bancone del ricercatore
alla gestione del rischio) That's all Folks...*

