

INTERFERENTI ENDOCRINI E SICUREZZA ALIMENTARE

Alberto Mantovani

Ex Dirigente di ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Membro del Comitato Nazionale Sicurezza Alimentare

Centro Studi KOS – Scienza Arte Società <https://studycentrekos.org/>

alberto.mantovani@iss.it

alberto.mantovani1956@gmail.com

Interferenti Endocrini

Criterio per identificare un IE in Unione Europea:
una sostanza che causa effetti avversi correlati a meccanismi endocrini
(Solecki et al., 2017)

- un **eterogeneo** gruppo di sostanze

Effetti sulla **complessa rete di segnali** che regola il funzionamento e soprattutto lo **sviluppo** di altri sistemi

- importanti i meccanismi ed effetti su *steroidi* (equilibrio estrogeni/androgeni) e *tiroide*

- effetti *insidiosi*, modulati da *status endocrino* (fase del ciclo vitale, sesso, anche alimentazione –iodio!)

(un cambio di visuale)

Sostanze che, più che danneggiare una cellula/organo/tessuto, lo fanno **funzionare in maniera erranea**

Chi sono gli IE?

Lista delle sostanze *progressivamente classificate* come IE dall'
Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA)

<https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu>

Pragmaticamente, puntiamo l'attenzione su

Contaminanti persistenti (PCB, diossine, PFAS): *bioaccumulo in organismi animali e vegetali*

Pesticidi e biocidi (dicarbossimidi, triazoli): *molto attivi, ma anche noti e controllati.*

Sostanze in plastiche, conservanti, detergenti: bisfenoli, ftalati..: *esposizione diffusa, incompleto controllo*

- **Composti “naturali”:** *attenzione ad alte dosi in supplementi o alimenti “salutistici”:* isoflavoni della soia, iodio)

Vulnerabilità delle filiere alimentari

Contaminanti persistenti (*diossine, PCB..*) → filiere vulnerabili al *bioaccumulo ambientale* (acquacoltura e 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)

Vulnerabilità delle filiere alimentari

Sostanze diffuse in prodotti di consumo, tra cui i materiali a contatto con gli alimenti (MOCA)

(bisfenoli, ftalati, parabeni, ritardanti di fiamma bromurati, PFOS/PFOA..) □

Esposizione diffusa e aggregata (alimenti/ambiente),

aggiornare i programmi di controllo degli alimenti verso i *nuovi contaminanti* sulla base della valutazione del rischio

ad es. 2023: i PFAS persistenti a lunga catena (PFOS PFOA) entrano *finalmente* nei piani di controllo ufficiali, con limiti legali

ad es., maggiore attenzione verso i MOCA (bisfenoli, ftalati, PFAS)

Sostanze “naturali” con attività endocrina (*fitoestrogeni, iodio.*) aiutare il cittadino nell’operare scelte consapevoli (ad es., “integratori”: *non tutto fa bene sempre*)

Perché gli IE ci preoccupano

- **Suscettibilità dell'organismo in via di sviluppo**

Gli ormoni sono fondamentali per regolare i processi di sviluppo *dalla vita prenatale alla pubertà.*

L'organismo in via di sviluppo è suscettibile *a livelli di esposizione che possono essere di limitata rilevanza per l'adulto (persistenza di un danno temporaneo)*

Esempi: alcune valutazioni di EFSA (*dose massima tollerabile sulla base degli effetti che si osservano alle dosi più basse*

(studi sperimentali e/o, se disponibili, *epidemiologici umani*)

(2018) **Diossine e composti diossina-simili** (interazione con il recettore arilico –AhR: risposta della cellula a stimoli esterni, ormoni compresi, e cross-talk con i recettori per gli steroidi e retinoidi) **inibito sviluppo riproduttivo maschile con ridotta fertilità**

(2019) **DEHP e altri ftalati** (ridotta sintesi di androgeni)) **inibito sviluppo riproduttivo maschile con ridotta fertilità**

(2020) **PFAS a lunga catena** (PFOS, PFOA, etc.) (interazione con PPAR, quindi metabolismo lipidi e steroidi) **ridotta risposta immunitaria nei bambini**

Perché gli IE ci preoccupano

Esposizione diffusa:

Ad es., studi dell'ISS nella **popolazione generale italiana**, a partire dal progetto PREVIENI (con Min. Ambiente, U, Sapienza e WWF)

- esposizione *diffusa e comparabile* ad altri paesi industrializzati
- nella popolazione *adulta ed infantile*
- correlazioni con; **vita in aree urbane, infertilità M/F, telarca precoce**

- Sostanze: *ftalati, bisfenoli, PFAS, PBDE* (ritardanti di fiamma che bioaccumulano)

(La Rocca et al. 2014, 2015; Deodati et al. 2016; Tait et al., 2021; Carli et al., 2022)

-

Perché gli IE ci preoccupano

- **Diversificazione degli effetti, numerosi organi bersaglio (= complessità)**

Un IE con un determinato bersaglio cellulare/biochimico:
effetti *diversificati con fase della vita e sesso* (status endocrino)
Effetti su *molti organi/tessuti bersaglio* dell' ormone, ad es.

Inibita produzione di ormone tiroideo (**fungicidi come il Mancozeb, perclorato presente ad es. nei fertilizzanti**)

in utero e infanzia: sviluppo neurocomportamentale, crescita

Adulti: metabolismo basale

Donna in età fertile: fertilità, rischio di aborto

(susceptibilità aggravata da *insufficienza iodica*: Medda et al., 2017)

Sostanze che interagiscono con i recettori estrogeni (come il **Bisfenolo A**: materiali a contatto con alimenti, plastiche in policarbonato, scontrini)

Certamente lo sviluppo riproduttivo maschile e femminile

Certamente aumentato rischio di tumori nei tessuti riproduttivi

Ma anche

Osso, tessuto adiposo, *immunità* (v. EFSA 2023)

Il Bisfenolo A

(2010) **Ha solo una tossicità generica: TDI di 0,05 mg/kg p.c.**, anche se alcuni studi segnalano effetti avversi (cervello, immunità, predisposizione al tumore mammario) sugli animali *durante la fase dello sviluppo, a dosi di molto inferiori a quelle impiegate per determinare la TDI*. «Tali studi presentano parecchie lacune e non è possibile valutare l'importanza per la salute umana».

(2015) **TDI provvisoria di 0,004 mg/kg p.c.**, sono state quantificate e tenute in considerazione le incertezze scientifiche riguardanti i potenziali effetti del BPA a carico di *fegato, reni e ghiandola mammaria* a dosi centinaia di volte superiori alla TDI (*minimo fattore di incertezza = 100*)

Effetti riproduttivi, metabolici, neurocomportamentali e immunitari. I dati non permettono di escludere del tutto tali effetti a dosi rilevanti per la TDI, pertanto se ne è tenuto conto (come incertezze nella valutazione).

(2023) **TDI di 0,0000002 mg/kg p.c. (0,2 ng):**

Effetti immunitari , basati su biomarker: aumento delle cellule Th17 –linfociti T implicati in infiammazione ed autoimmunità, nel topo (esposizione durante lo sviluppo)

Incertezza (30-50%) che altri effetti (ovaie: riduzione dei follicolo primordiali; ridotta motilità dello sperma; rene: aumento dell'acido urico) in animali da laboratorio possano verificarsi a livelli inferiori (addizionale UF 2)



Perché gli IE ci preoccupano (III)

Non solo laboratorio!

Un numero sempre crescente di studi mette in correlazione **livelli interni** di specifici IE e (epidemiologia umana)

- **Sindrome da disgenesia testicolare**: ridotta fertilità, maschile, aumento di malformazioni (ipospadia, criptorchidismo), aumento di tumore testicolare
 - **Disturbi della fertilità femminile**: pubertà precoce, abortività
- sospetti*: (?) effetti sulla placenta (ridotta crescita, parto prematuro) (?) endometriosi, (?) policistosi ovarica
- Aumentato rischio (incidenza e/o gravità) di **tumore mammario**
 - Alterazioni e ritardi dello **sviluppo neurocomportamentale**
 - **ipotiroidismo**

Perché gli IE ci preoccupano (III)

Non solo laboratorio (continua..)

Relativamente una New Entry ovvero Il Convitato di Pietra

- Predisposizione ad aspetti della **sindrome metabolica**:
obesità, diabete, steatosi non alcolica: (Heindel et al., 2017)
Bersagli e vie patogenetiche multiple
assi ipotalamo-ipofisi-surreni e
ipotalamo-ipofisi-tiroide
regolazione del tessuto adiposo (recettore PPAR gamma;
PFAS, ftalati)
alterazioni dell'insulina (cellule beta pancreatiche: *arsenico*)

Ci concentriamo ora sugli **IE persistenti che bioaccumulano**

Alto impatto sulla sicurezza alimentare

E soprattutto su un nuovo parere di EFSA che riporta prepotentemente alla ribalta un gruppo di sostanze trascurate

Polibromo Difenil Eteri PBDE (2024)

Il caso paradigmatico «Valle del Sacco»

(Battisti et al., 2013)

una fiorente zona agricola a sud di Roma (*importante produzione lattiera-casearia*), allerta a partire dal 2005

- *Lisciviazione a lungo termine* da rifiuti industriali di **Beta-HCH**, un sottoprodotto della produzione dell'insetticida lindano (ora bandito).

- **Beta-HCH** è *poco studiato* (un vecchio sottoprodotto!) ma è un probabile *interferente endocrino* (attività estrogenica)

Nessun limite tossicologico aggiornato (HCH nei mangimi: EFSA 2005)

Le incertezze possono "nascondere" i problemi di salute!

- **Persistente**, scarsamente idrosolubile, altamente liposolubile: **bioaccumulo**

Il caso paradigmatico «Valle del Sacco»

(Battisti et al., 2013)

Il percorso della contaminazione va letto nel contesto del territorio

- la lisciviazione continua di beta-HCH arriva ai **sedimenti fluviali**
- Il fiume Sacco esonda periodicamente, i sedimenti arrivano ai campi (l'esondazione vista tradizionalmente come un fattore positivo)
- Ruminanti da latte = animali da allevamento a lunga vita (attività fiorente nella zona) più soggetti ad accumulare un carico corporeo di sostanze bioaccumulanti, liposolubili (B-HCH):
- **Contaminazione del latte sentinella:** livelli 20 volte i limiti massimi legali! (rilevata ai controlli a campioni periodicamente fatti sui contaminanti dall'Istituto Zooprofilattico)
- L'inquinamento degli allevamenti è **parallelo all'uso di foraggi contaminati**
- **mappe spaziali probabilistiche dell'esposizione** degli allevamenti lattiero-caseari come marker dell'inquinamento complessivo da b-HCH

APPROCCIO ONE HEALTH (ambiente-organismi produttori di alimenti- esseri umani), ad es. per le **DIOSSINE** (EFSA 2018)

L'esposizione umana e animale è correlata alla **vicinanza a fonti di emissione** (es. acciaierie) e/o alla **ricaduta delle emissioni** in funzione dei venti

L'esposizione umana è correlata al consumo di alimenti che sono sia **ricche fonti** di diossine sia altamente **consumati**

- Alimenti di **origine animale** (accumulo nella catena alimentare) e
- contenuto **lipidico** (lipofilicità)

Pesci grassi (dall'anguilla al salmone; soprattutto quelli di **grossa taglia**, per via del maggior bioaccumulo)

Latte e soprattutto burro e formaggio (più grassi, meno acqua)

- Carni di ruminanti (*generalmente più esposti all'ambiente rispetto al maiale*)

ONE HEALTH: interconnessioni *esseri umani-altri esseri viventi-ecosistemi*

Le caratteristiche degli animali produttori di alimento

- **Diossine nel fegato ovino (EFSA 2011)**

Negli ovini livelli di residui *nettamente più alti* che nei bovini al pascolo a parità di esposizione ambientale

Diverso comportamento alimentare:

negli ovini **ingestione di terriccio molto maggiore.**

Ricaduta sul suolo e *adsorbimento* nel suo particolato organico: importante per le diossine.

- Il fisiologico **contenuto lipidico del tessuto muscolare predice** il bioaccumulo

Nel *pesce di allevamento* accumulo maggiore nelle specie "grasse" (es. salmone) rispetto a specie più magre come carpe e orate (letteratura esaminata in EFSA 2018)

DIOSSINE: alcuni aspetti ONE HEALTH

- il ruolo dell'ambiente agricolo e della mangimistica
(*il fattore umano*)

- il pollame allevato in modo biologico **può avere residui maggiori**: maggiore contatto con il suolo e l'ambiente in genere (*Dervilly-Pinel et al., Food Chem, 2017*)

- **I mangimi per acquacoltura a base di farina di pesce e olio di pesce**: veicolo per **il trasferimento di inquinanti ambientali ai pesci d'allevamento**

- riproducono la catena di predazione "*pesce grande mangia pesce piccolo*" che porta al bioaccumulo nell'ecosistema

L'uso (ormai sempre più diffuso) di **ingredienti vegetali nei mangimi può ridurre drasticamente l'accumulo** di diossine (e altri principali contaminanti) nei pesci, oltre ad aumentare la sostenibilità dell'acquacoltura (*Mantovani, Ferrari & Frazzoli 2015, Int J Nutr Food Sci*)

Una lunga marcia per emergere: I Polibromo difenil eteri (PBDE) (da EFSA, 2011 a EFSA 2024)

209 congeneri e 3 principali miscele: penta, octa e deca BDE.

***Ritardanti di fiamma* (plastiche, tessili, apparecchiature elettroniche): non sono legati stabilmente alle matrici, possono essere rilasciati.**

Usati dal 1970,

problemi di contaminazione evidenziati già dal 1980

accordo internazionale di limitazione nel 2004

A partire dal 2004, l'Unione Europea ha adottato normative

che ne hanno dapprima **fortemente limitato l'utilizzo,**

****fino a bandirlo completamente.****

Non tutti i Paesi del mondo hanno percorso la stessa strada,

pertanto **materiali prodotti fuori dall'Europa possono ancora essere una fonte di PBDE per l'ambiente e le catene alimentari**

PBDE

Tutti i PBDE sono fortemente lipofili, persistenti e bioaccumulano

Da indagini effettuate a seguito di (EFSA 2011) ci si è concentrati su 10 congeneri

-28, -47, -49, -99, -100, -138, -153, -154, -183 e -209

gli alimenti di O.A. (carne, pesce, latte, uova) e grassi (animali e vegetali) sono determinanti per l'esposizione alimentare.

Livelli comparabili (in base al contenuto di grasso)

Ancora problemi di comparabilità dei dati (sensibilità, congeneri esaminati..in assenza di limiti di legge...sinora)

CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO

Disponibilità di dati molto diversa fra i congeneri,

MA

Le evidenze indicano che i congeneri

Hanno **meccanismi ed effetti analoghi**

Con differenze di potenza

E di persistenza

trasferiti dalla madre **alla prole in utero e attraverso l'allattamento.**

Studi di tossicologia su roditori da laboratorio (abbondanti e coerenti) e epidemiologici su esseri umani (in aumento, ma più deboli)

Mostrano **effetti sostanzialmente analoghi**

Negli esseri umani persistenza (indicata dal tempo di dimezzamento – emivita) molto più lunga

(max 2800 giorni per BDE 153 vs. < 80 giorni nel ratto)

CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO

**Analogo metabolismo esseri umani/roditori
via ossidativa mediata dal sistema CYP e debromurazione
= formazione *di metaboliti OH* (ruolo importante nella neurotossicità)**

Bersagli della tossicità

***Fegato*: steatosi, aumento di stress ossidativo**

***Tiroide*: ipofunzionalità, diminuiti livelli ormonali**

***Riproduttivo*: ridotta fertilità; (M): danno alla spermatogenesi, alterato bilancio testosterone/estradiolo; (F): danno ai follicoli ovarici**

***Immunitario*: alterazioni di milza, timo e citochine, alterato rapporto leucociti/citochine**

***Nervoso*: alterazioni comportamentali, deficit dell'apprendimento e dell'attenzione (i più supportati da studi epidemiologici umani)**

***Esposizione in utero*: effetti più evidenti e a dosi più basse che nell'adulto**

I MECCANISMI

Attivazione di recettori nucleari (**CoAndrostane R, CoAR; Pregnano- X R, PXR**) coinvolti nel **metabolismo (e catabolismo) degli ormoni steroidi e tiroidei**

Tiroide: anche **competizione col T4** per il trasporto

Neurotossicità: contributo di **effetto indiretto** (ipotiroidismo) e **diretto**: alterazioni del calcio mitocondriale, stress ossidativo, apoptosi neuronale

EFFETTI CRITICI

In animali da laboratorio per la debolezza dei dati umani

Riduzione dell'apprendimento

Danno alla spermatogenesi

Difficile definire una “dose senza effetto”

quindi si mettono insieme i dati di più studi (se disponibili),

si deriva dalla relazione dose-risposta *una dose con “effetto minimo”*

(Benchmark Dose, BMD)

Dalla BMD si ricava il carico corporeo (accumulo) nei roditori

- *assunzione cronica che portebbe a questo carico nell'essere umano*

Per il BDE più potente (BDE 47)

168 ng/kg (riproduzione) 1096 ng/kg (neuro)

Meno potente (209)

3 mg/kg (riproduzione) 5 mg/kg (neuro)

Suscettibilità dello **sviluppo infantile** agli interferenti endocrini, come i PBDE

(Nostri dati: *Maranghi et al., Food Chem Toxicology, 2013; Rasinger et al., Reproductive Toxicology 2018*)

Studi di tossicologia sperimentale:

Topine prepuberi (*modello di “consumatore vulnerabile”*) esposte a livelli “con *tossicità minima*” (secondo le valutazioni delle agenzie internazionali) o «*comparabili a quelli di un forte consumatore*»

di BDE 47

attraverso la dieta e utilizzando *il muscolo di salmone come fonte di proteine:*

- **tiroide, fegato, sistema immune, ormoni steroidi (aumento del testosterone) sono i bersagli principali:** Ad es., BDE 47 (450 µg/kg p.c.): **effetti «sottili» (istopatologia, biochimica) ma che possono essere importanti nel lungo termine**

La presenza di pesce (e dei suoi nutrienti) nella dieta *non ha offerto un'apprezzabile protezione*

- **la tossicità c'è** (cioè il consumatore vulnerabile va protetto, *riducendo la esposizione*)

ESPOSIZIONE A PBDE NELLE BAMBINE ITALIANE

Tassinari et al., 2016, J Pediatr Endocrinol Metab. 2015; Deodati et al. Horm Res Paediatr. 2016

- A case-control study was conducted in 124 girls: 37 girls with **idiopathic central precocious puberty (ICPP)** (7.4 ± 0.9 years), 56 with **premature thelarche (PT)** (5.7 ± 2.1 years) and 31 controls (5.4 ± 1.9 years).
- PBDE serum concentrations corrected for total lipid content were **significantly higher in girls with PT** (1.49 ± 0.63 log ng/g) than in controls (1.23 ± 0.54 log ng/g; $p < 0.05$).
- **age and higher body mass** were significantly correlated with PBDE levels (*contaminanti liposolubili che bioaccumulano*)
- I livelli riscontrati nello studio si situano *nella parte alta del range* dei livelli riscontrati nell'infanzia in studi internazionali **e questo è un segnale**
- *Questionnaire analysis*: no significant differences among the three groups in maternal (diet, age at menarche, age, weight and BMI at conception, smoking) and child (birth weight, breast or formula feeding, diet, and exposure to electronic devices) characteristics.

Perché qualcuno è più esposto e/o accumula di più?

ESPOSIZIONE

la percentuale più alta di campioni con residui in categoria
“Pesci, frutti di mare”

Il consumo di **“Carne e prodotti a base di carne”** e **“Pesce, frutti di mare”** principale determinante di esposizione umana

Per i BDE-49, -138 e -154 importante il contributo di **“Grassi e oli animali e vegetali”**

- il **contenuto di grasso** del tessuto/alimento influenza direttamente la concentrazione di PBDE a parità di presenza ambientale

Fra i pesci le specie più contaminate hanno carni **con >8% lipidi** (salmone, sardina, acciuga, maccarello, anguilla..)

**Dimostrato il trasferimento *dai mangimi agli alimenti* di O.A.
e il trasferimento a **latte e uova****

Anche se i dati sono più limitati rispetto ad es. al pesce

**Per il neonato allattato al seno si arriva a 326 ng/kg di lipidi (BDE-47)
vale a dire 10-15 ng/Kg**

Anche in questo caso è critico il bioaccumulo (“carico corporeo” *body burden*) e quindi l'alimentazione materna per il passaggio alla generazione successiva

BDE 209: presenza importante nella polvere indoor (bambini !)

Quindi possibile una significativa esposizione “aggregata” (più fonti)

Considerata la possibilità di sommatoria fra i PBDE

Stessi effetti,

Stessi meccanismi,

Contenuti nelle stesse matrici alimentari

EFSA evidenzia un superamento anche ampio del livello tollerabile cumulativo

Per i bambini (che mangiano di più in rapporto al peso)

E

Per i forti consumatori

QUINDI

Preoccupazione per l'impatto dei PBDE negli alimenti sulla salute

(Andrea Zanzotto 1921-2011)

**In questo progresso scorsoio
non so se vengo ingoiato
o se ingoio**

CHIUDIAMO CON UNA BUONA NOTIZIA E UNA CATTIVA

gli IE sono una PRIORITA' per i programmi europei sulla sicurezza alimentare (PESTICIDI) e per la regolamentazione delle sostanze chimiche (REACH)

Vanno incontro a divieto o drastiche limitazioni d'uso

Ed è in programma l'armonizzazione fra i diversi ambiti in modo tale che tutte le sostanze vengano valutate con gli stessi criteri (dai mangimi ai cosmetici..)

La CATTIVA notizia è che

- a) ci vorrà tempo**
- b) la UE è di gran lunga **la parte più avanzata** in un mondo globalizzato (anche se crescente interesse da Cina, Brasile, Africa)**
- c) le sostanze vietate possono **persistere nell'ambiente** (PCB, PFAS..)**

DUE RIFERIMENTI

Mantovani A & Fucic A (eds) “*Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and Risk Assessment*” 2020, Royal Society of Chemistry, London (21 Chapters, pp. 518)

Solecki R, Bergman Å, Boobis A, Chahoud I, Degen G, Dietrich D, Greim H, Håkansson H, Hass U, Hu T, Jacobs M, Jobling S, Mantovani A, Marx-Stoelting P, Piersma A, Slama R, Stahlmann R, van den Berg M, Zoeller RT, Kortenkamp A. (2017) *Scientific principles for the identification of endocrine disrupting chemicals - a consensus statement*. Arch Toxicol 91: 1001-5.

*Prevenzione traslazionale (dal bancone del
ricercatore alla valutazione del rischio)
e Collaborazione Multidisciplinare...
That's all Folks!*

