

LA **cronicità** LA **polipatologia** **GLI stili di vita:**
una sfida per la medicina generale

Conosci Riduci Previени gli Interferenti Endocrini

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

Alberto Mantovani

**Tossicologia alimentare e veterinaria,
Dip. Sanità pubblica veterinaria e Sicurezza
alimentare, Istituto Superiore di Sanità**

**14/6
2013**

14/06/13

NH Hotel "Vittorio Veneto" Roma

SIMP^eSV
Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

FI&MG
Federazione Italiana
Medici di Famiglia
e di Comunità
GENTILE PROFESSIONI

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** appaiono **sinora** quali principali bersagli degli effetti degli IE;

La **salute riproduttiva e l'infanzia** sono le fasi biologiche più suscettibili

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

-Ci preoccupano per

Molteplicità di bersagli

Effetti a lungo termine sullo sviluppo

Esposizione diffusa

Tutto ciò che volete sapere e non osate chiedere sugli IE

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

IE chi sono e che fanno?

- **contaminanti che bioaccumulano** (ad es., diossine, PCB, sostanze ignifughe bromurate)
 - alcuni gruppi di **pesticidi e biocidi** (ad es., organostannici, fungicidi come triazoli o dicarbossimidi,)
 - **composti industriali diffusi in prodotti di uso quotidiano** ad es., additivi delle plastiche (alcuni ftalati, bisfenolo A).
- Sinora, gli studi tossicologici ed epidemiologici hanno indagato soprattutto gli effetti sulla fertilità e lo sviluppo*
- Riproduzione maschile* (infertilità, ipospadia, criptorchidismo)
- femminile* (abortività, endometriosi)
- Pediatria* (disturbi neurocomportamentali, pubertà precoce)

IE e patologie cronico-degenerative

Sino a qualche anno fa, la **SINDROME METABOLICA** è stato un grande assente nella ricerca sugli IE

Eppure

il diabete di tipo 2 (patologia squisitamente endocrina) è un grande problema sanitario, oramai non solo nei paesi industrializzati

per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

Nonché un fattore di rischio per le polipatologie

Associazione con gli IE ?

L'esempio di un IE “anomalo” (e di attualità): l'Arsenico inorganico

Studi sperimentali mostrano una modulazione “diabete-simile” dell'omeostasi insulinica

Il diabete di tipo 2 è aumentato nelle aree con alto As inorganico nelle acque (es., Bangladesh)

EFSA 2009

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

- studies *in highly exposed populations* suggest an *excess risk*,
- there remains *uncertainty* whether arsenic contributes to the occurrence of type 2 diabetes
- inadequate data from which to inform dose response at *lower levels of exposure*.

IE e patologie cronico-degenerative

1) IE e programming endocrino-metabolico:

2) La persona con disturbi endocrino-metabolici come sottogruppo vulnerabile:

E non dimentichiamo

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

3) Gli stili di vita consapevoli.

Il programming

l'esposizione precoce a specifici IE può alterare, ad es., la maturazione del tessuto adiposo e la capacità di risposta a successive *noxae* (stress ossidativo, errori alimentari...) = maggiore rischio di patologie croniche nella vita adulta.

es., Diethyl Esil-2-Etil-Ftalato (DEHP): diffuso ammorbidente delle plastiche in PVC

Presente nell'ambiente e nei nostri organismi (Progetto

PREVIENI: Caserta et al., 2013):

interagisce con recettori (PPAR, PXR) coinvolti nella sintesi e metabolismo di lipidi e steroidi

(Maranghi, Lorenzetti et al., 2010) nel ratto esposizione durante la gravidanza a dosi “non tossiche”

Altera l'equilibrio zuccheri/grassi nell'epatocita, con accumulo intracellulare di lipidi nella vita post-natale

Il programming

IE diabetogeni e/o obesogeni: studi sperimentali in vivo

Esposizione in gravidanza a Bisfenolo A: aumentano le cellule beta pancreatiche e la secrezione di insulina (*Lin et al., 2013*)

a DEHP: aumenta la massa adiposa e la lipogenesi negli adipociti (*Hao et al., 2013*)

a organostannici (biocidi, immunotossici, esposizione attraverso il pesce EFSA, 2004): obesogeni, interagendo con PPARgamma e il Retinod X Receptor – RXR (*Kotake, 2012*)

Possiamo fare uno screening delle sostanze chimiche per il potenziale obesogeno ? Utilizzando sistemi che siano modelli dell'organismo in via di sviluppo ?

La persona con disturbi endocrino-metabolici come sottogruppo vulnerabile

La cinetica di certi IE è alterata in questi soggetti

- diversi studi mostrano che il drastico dimagrimento nei soggetti sovrappeso mette in circolo gli IE liposolubili (ad es., PCB, diossine, bromurati..) accumulati nel tessuto adiposo

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

- I soggetti con diabete di tipo 2 hanno livelli più alti di diossine e PCB in circolo (e non viceversa) (v. ad es. *Kerger et al., 2012*)

Conseguenze ?

Gli IE modulano l'insulino-resistenza (IR)

- Soggetti non-diabetici con alti livelli di diossine e Hg (lavoro, pesce..) sono più a rischio di IR (*Chang et al., 2011*)

Nel ratto adulto

- Il bisfenolo A aumenta l'insulina sierica e riduce il recettore per l'insulina nel fegato del (*Jayashree et al., 2013*)

- Il DEHP aumenta la IR e lo stress ossidativo nel tessuto adiposo (effetti attenuati da vitamine C e E) (*Rajesh et al., 2013*)

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

Grazie a questa nuova attenzione, emergono nuovi IE con effetti specifici sulla regolazione endocrina del metabolismo del glucosio:

Il pesticida **tolilfluaniid** aumenta la IR nell'adipocita maturo (mentre aumenta la lipogenesi nell'adipocita in sviluppo)

Alcuni spunti

La esposizione prolungata a bisfenolo A aumenta l'insorgenza di insulite in un ceppo di topi propenso allo sviluppo di **diabete di tipo 1** (*Bodin et al., 2013*)

Nelle donne **con ovario policistico** livelli ematici elevati di bisfenolo A sono associati con aumentata IR, marcatori di infiammazione e soprattutto splenomegalia (*Tarantino et al., 2013*)

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

I comportamenti consapevoli

Valutare e prevenire i rischi tossicologici è compito e missione del sistema pubblico

MA la comunicazione col cittadino può contribuire a ridurre l' esposizione a IE, promuovendo *scelte consapevoli*, ad es., nell'alimentazione e nell'ambiente domestico.

L'Italia ha lanciato un'iniziativa istituzionale pilota in Europa sulla comunicazione del rischio:

Come ricaduta del progetto PREVIENI sul biomonitoraggio degli IE il Ministero Ambiente, in collaborazione con l'ISS, ha prodotto il **Decalogo per il cittadino “Conosci Riduci Previene gli Interferenti Endocrini” (scaricabile anche da <http://www.iss.it/prvn> e <http://www.iss.it/inte>).**

P R E V I E N I



Reproductive Health and Contaminants

DECALOGO PER IL CITTADINO SUGLI IE (Conosci Riduci Previeni)

Cosa sono gli IE

Come riconoscere le possibili esposizioni a IE nella vita quotidiana

Conoscere le etichettature e le normative (che non hanno un denominatore comune di sicurezza ma rimangono nei rispettivi ambiti -alimenti, cosmetici, tessili..- con punte molto avanzate e lacune)

In linguaggio semplice, orientato prevalentemente sul positivo (i “privilegia” predominano sugli “evita”) e sul comportamento informato e responsabile

In realtà due decaloghi: per l'adulto e per proteggere l'infanzia

In conclusione

gli IE vanno valutati come potenziali fattori di rischio **prevenibili** (*interventi legislativi/programmi di controllo/empowerment del cittadino*) per patologie multifattoriali a base endocrina

-La prevenzione primaria delle polipatologie deve comprendere un'attenzione specifica all'organismo in via di sviluppo

Fare clic per modificare lo stile del sottotitolo dello schema

**- Considerare nella valutazione del rischio quei milioni di persone attive ma *più fragili* per il loro stato di salute ?
Servono però evidenze scientifiche meno sparse**

- Il cittadino informato **può fare qualcosa, anche per gli IE.**

Documenti Istituzionali su IE

(2013) Raccomandazione del Parlamento Europeo che impegna la Commissione Europea ad agire su tutti i fronti (ricerca/valutazione/controllo/comunicazione) sugli IE

In Italia ?

Calamandrei G, La Rocca C, Venerosi Pesciolini A, Mantovani A (Ed.)

Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana Rapporto IstiSan 09/18 (2009)

Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.).

Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare .
Rapporto IstiSan 12/50 (2012)

- Comitato Nazionale Biosicurezza, Biotecnologie e Scienze della Vita (CNBB – organo della presidenza del Consiglio):

(2007) La Sorveglianza dell'esposizione a Interferenti Endocrini (*stato dell'arte*)

(2010) "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" (*fase propositiva*)

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

