

INTERFERENTI ENDOCRINI E FUNZIONE TIROIDEA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gli **interferenti endocrini** (*Endocrine Disruptors* - ED) sono sostanze chimiche esogene derivanti da attività umane, in grado di interferire con la funzione del sistema endocrino. Vengono rilasciati nell'ambiente ed entrano nell'organismo attraverso l'aria, la cute, la placenta, il latte e gli alimenti, essendo presenti anche nella catena alimentare.

Oltre 150 prodotti chimici possono interferire con la funzione tiroidea, agendo a diversi livelli: regolazione della sintesi degli ormoni tiroidei (OT), rilascio, trasporto, metabolismo, *clearance*, azione sui recettori, ecc. La maggior parte degli **effetti** è **legata alla somiglianza strutturale** di tali composti chimici con gli OT. La tiroide può, almeno in parte, adattarsi alla presenza di tali sostanze, mentre il **compenso è meno efficiente in caso di concomitante deficit di iodio** o di agenti gozzigeni naturali presenti nella dieta. I **soggetti più vulnerabili** in tal senso sono il feto in utero, il bambino, la gravida e la puerpera, con possibili conseguenze negative sullo sviluppo neuro-intellettuale nelle prime età della vita, non sempre in relazione con la riduzione degli OT circolanti.

Perclorato e tiocianato **interferiscono con la captazione di iodio** da parte della tiroide, per inibizione competitiva di NIS. L'esposizione, almeno a bassi livelli, è ubiquitaria, dato che sono sostanze già presenti naturalmente nell'ambiente. Il **perclorato** è un diffuso contaminante di acque di irrigazione e conseguentemente di cibo; deriva da fertilizzanti, propellenti per razzi, fuochi d'artificio, gas per *airbag*, ecc. A rischio sono soprattutto le donne e livelli urinari elevati sono associati ad aumento del TSH sierico e spesso riduzione degli ormoni tiroidei, soprattutto se concomita deficit di iodio o nelle fumatrici per la presenza di tiocianato, metabolita del cianuro presente nel fumo di tabacco. I bambini allattati da tali donne sono particolarmente a rischio per il passaggio del perclorato nel latte materno.

Oltre al perclorato, **interferiscono** con il NIS, e di conseguenza **con la sintesi degli OT**, anche il tiocianato, 15 volte meno potente del perclorato, e i nitrati.

Agenti chimici che possono **inibire l'attività della TPO** sono gli **isoflavoni** (genisteina e coumestrol) presenti nella **soia**: bambini allattati con latte formulato a base di soia hanno un rischio doppio di sviluppare una tiroidite autoimmune nell'adolescenza.

Altri agenti chimici che possono **interferire con la sintesi** degli OT sono gli ftalati, i bisfenili policlorurati (PCB), il bisfenolo A (BPA), i difenil-eteri polibromurati (PBDE). Ftalati, PCB e PBDE interferiscono anche con il rilascio degli OT.

Ftalati, PCB e diossine possono poi **interferire con il trasporto** degli OT, tramite competizione con la T4 per il legame alle proteine di trasporto, in particolare con la trans-tiretina che pare giocare un ruolo importante nel veicolare gli OT attraverso la placenta e la barriera emato-encefalica; il ridotto legame degli OT alle proteine di trasporto potrebbe condizionarne anche un aumento della *clearance*.

Poco studiata è la possibile **interferenza con i sistemi di trasporto trans-membrana** degli OT (MTC-8): PCB, diossine e BPA possono interferire con il metabolismo degli OT. In particolare, alcuni composti diossino-simili e pesticidi possono indurre sistemi enzimatici epatici che coniugano la T4 con acido glucuronico, riducendo in tal modo l'emivita della T4. I PCB, banditi negli anni '70, si ritrovano ancora nell'ambiente e nei tessuti umani e possono **influenzare anche l'attività delle desiodasi**; avendo una struttura molto simile agli OT (due anelli fenilici) possono, inoltre, legarsi ai recettori degli OT e **interferire con il signaling** degli stessi, agendo in alcuni casi come agonisti, ma in genere antagonizzando l'espressione di geni controllati dagli OT. Con tale meccanismo, oltre che per gli effetti su sintesi, rilascio e trasporto degli OT, possono indurre una condizione di ipotiroidismo, determinando effetti neurotossici, ototossici, alterazione dello sviluppo del cervelletto, riduzione del QI, della memoria di riconoscimento visivo e deficit motori e di attenzione.

Anche i PBDE, sostanze che derivano da prodotti industriali e di consumo, possono **legare i recettori** degli OT, in particolare i **TR-β**: elevati livelli di tali sostanze sono stati associati a maggiore rischio di sviluppare tireopatie, in particolare in donne in post-menopausa.

Il **BPA** deriva da manifattura di plastiche policarbonate, resine epossidiche che rivestono le lattine per alimenti, sigillanti dentari; in forma alogenata (bromurato/clorurato) viene utilizzato per produrre agenti ignifughi per trattare plastiche, tessuti e superfici (mobili), per ritardare l'estensione di un eventuale incendio. Prodotto in quantità molto elevate e rilasciato nell'ambiente, si ritrova nel siero materno, nel liquido amniotico, nella placenta, nel siero da cordone ombelicale. Il BPA si lega al recettore per gli OT, antagonizzandone l'attivazione



Vincenzo Triggiani (vincenzo.triggiani@uniba.it)

Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Medicina Interna, Geriatria, Endocrinologia e Malattie Rare, Università degli Studi di Bari

da T3 a concentrazioni dell'ordine di 10^{-6} M; aumenta, inoltre, l'interazione con i co-repressori del recettore nucleare degli OT. Nel ratto, l'esposizione induce una condizione simile alla resistenza agli OT (antagonista selettivo di TR- β). L'esposizione al BPA durante lo sviluppo potrebbe comportare l'insorgenza di disordine da deficit di attenzione/iperattività.

Riportiamo qui i **problemi maggiori nello studio degli effetti degli ED**.

- Gli **studi epidemiologici** (es. studi su particolari categorie di soggetti a rischio per esposizione lavorativa, oppure studi osservazionali in caso di incidenti ambientali, come quello verificatosi a Seveso nel 1976, con liberazione di diossina nell'ambiente) ci forniscono dati sulla possibile associazione, ma **non consentono di stabilire un rapporto di causa-effetto**. **Studi sperimentali sull'animale**, d'altro canto, non ci consentono di estendere *tout court* i risultati anche all'uomo; vengono inoltre condotti in genere su animali adulti, mentre vi sono fasi della vita (es. feto in utero o prime età della vita o pubertà) in cui l'esposizione all'ED può determinare effetti diversi rispetto all'adulto.
- Generalmente si va a valutare la **tossicità**, cioè il livello di esposizione per il quale l'ED causa morte o induce l'insorgenza di un tumore, ma i problemi possono essere di diverso tipo.
- Si valuta poi l'esposizione in termini di dose, durata, periodo, e si cerca un **valore soglia**, ma spesso la curva di risposta è variabile a basse, medie o elevate esposizioni (es. curve a "U" o a "U rovesciata"). Il problema si complica se pensiamo che queste sostanze vanno ad interferire con ormoni che agiscono a concentrazioni di poche parti per milione.
- Vi può essere una **differente suscettibilità individuale o fattori ambientali** (es. apporto di iodio) che possono interferire con l'azione degli stessi ED.
- Vengono generalmente testate singole molecole, mentre **l'esposizione in genere riguarda più molecole** dello stesso tipo, a volte con effetti sinergici, a volte con effetti antagonisti, oltre che molecole di tipo diverso.
- Sarebbe necessario **identificare marcatori tissutali** dell'azione degli OT, per testare l'abilità degli ED di interferire con l'azione ormonale, spesso in presenza di concentrazioni circolanti normali di OT.

Per quanto riguarda la **prevenzione**, è praticamente impossibile evitare l'esposizione agli ED, dato che sono presenti nell'ambiente domestico e lavorativo (materiale edile, mobilio, impianti elettrici, elettrodomestici), nei cosmetici, negli imballaggi per alimenti, nonché come contaminanti del cibo.

Occorre tuttavia impegnarsi per eliminare o quanto meno ridurre l'uso e la diffusione di sostanze riconosciute come ED, anche laddove vi sia solo il sospetto senza chiare prove nell'uomo: in tutto ciò anche lo specialista endocrinologo deve giocare un ruolo attivo.

Bibliografia

1. Diamanti-Kandarakis E, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* [2009, 30: 293-342](#).
2. Zoeller RT, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* [2012, 153: 4097-110](#).
3. Gore AC, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* [2015, 36: E1-150](#).
4. Street ME, et al. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a National Italian Meeting. *Int J Mol Sci* [2018, 19: 1647](#).
5. Calsolaro V, et al. Thyroid disrupting chemicals. *Int J Mol Sci* [2017, 18: 2583](#).
6. Merico M. Disruptors e tiroide. [Endowiki](#).
7. De Pergola G, Caccavo D, Del Monte P. Sicurezza alimentare e interferenti endocrini (endocrine disruptors). *AME News* [22/2013](#).