

SICUREZZA ALIMENTARE E INTERFERENTI ENDOCRINI (*ENDOCRINE DISRUPTORS*)

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Si sospetta da tempo che sostanze presenti nell'ambiente possano interferire con la normale funzionalità dell'apparato endocrino.

Dagli anni '40 si è assistito a una lenta e progressiva riduzione della concentrazione degli spermatozoi nel liquido seminale e dal 1990 si è verificato un progressivo aumento dell'incidenza di cancro del testicolo. Esiste il forte sospetto che queste alterazioni siano imputabili a **sostanze xenobiotiche**, cioè sostanze naturali o sintetiche che si trovano all'interno di un organismo, ma che non sono da questo prodotte. Numerose sostanze xenobiotiche, presenti in natura o sintetizzate da parte delle industrie, sono continuamente rilasciate nell'ambiente e possono alterare le funzioni del sistema endocrino degli organismi viventi: sono definite "*endocrine disruptors*", cioè interferenti endocrini. Il cibo può essere una significativa fonte di *endocrine disruptors*.

Già nel 2009 l'*Endocrine Society* ha dedicato il suo primo *Scientific Statement* proprio agli *endocrine disruptors* (1).

Una **definizione** più dettagliata di *endocrine disruptor* è: "qualsiasi sostanza esogena in grado di interferire con la sintesi, la secrezione, il trasporto, il metabolismo, il legame recettoriale o l'escrezione di una sostanza endogena con azione ormonale, normalmente in grado di garantire l'omeostasi, il normale sviluppo e la funzione riproduttiva di un individuo".

L'*European Food Safety Authority* (EFSA)(2) ha evidenziato l'importanza di distinguere gli *endocrine disruptors* da altri gruppi di sostanze (sostanze attive endocrine), e che per gli "interferenti endocrini" devono essere rispettati tre criteri:

1. attività endocrina;
2. effetto avverso in un organismo o in gruppi di organismi;
3. relazione causa-effetto tra sostanza e attività endocrina.

Si tratta, quindi, di una vasta categoria di sostanze, prevalentemente - ma non solo - di origine artificiale, molte delle quali hanno la capacità di legarsi a recettori ormonali. Gli "interferenti endocrini" regolano l'espressione di geni correlati agli effetti degli ormoni ed esercitano effetti "epigenetici" mediati prevalentemente dalla metilazione del DNA e dalla modificazione degli istoni (3).

Nel 2012, la *World Health Organization* (WHO) ha pubblicato un documento (4), in base al quale quasi 800 sostanze sono state dichiarate note o sospettate di interferire con i recettori ormonali, la sintesi ormonale o la conversione ormonale.

Gli *endocrine disruptors* possono essere di **origine** (5):

- **industriale**: diossine, i bifenili policlorinati (PCBs) e alchilfenoli;
- **agricola**: pesticidi e insetticidi (DDT, ecc), erbicidi, fungicidi e fitoestrogeni;
- **domestica**: materie plastiche (ftalati), resine (bisfenolo A), bifenili polbrominati, cosmetici (parabens) e contraccettivi di sintesi (DES).

Fanno parte degli interferenti endocrini anche alcuni filtri UV e alcuni metalli pesanti come il cadmio e il piombo.

Le **vie di penetrazione** degli *endocrine disruptors* sono il cibo (ingestione), l'aria (inalazione e contatto dermatologico), la polvere (ingestione e contatto dermatologico), l'acqua (ingestione e contatto dermatologico) e il terreno (inalazione, ingestione e contatto dermatologico). Anche il **tessuto adiposo** può accumulare e dismettere interferenti endocrini, quali diossine e altre sostanze ambientali (bisfenoli policlorati, pesticidi, ecc)(6). Queste sostanze possono quindi entrare nella catena alimentare, accumularsi nei tessuti degli animali ed essere poi assunte dall'uomo. Sono particolarmente esposti a questi rischi i lavoratori che utilizzano pesticidi, fungicidi e prodotti chimici industriali. Molte di queste sostanze hanno emivita molto lunga e non decadono facilmente.

Gli **effetti** degli *endocrine disruptors* variano significativamente in rapporto all'età in cui l'individuo viene esposto (3):

- **prima della nascita**, possono essere modificate le cellule germinali primordiali e la programmazione epigenomica, provocando alterazione della determinazione sessuale e della differenziazione gonadica. L'esposizione agli "interferenti endocrini" può favorire il ritardo di crescita intra-uterino e, nel maschio, la mancata discesa del testicolo e l'ipospadia;
- **dopo la nascita** si può modificare la trascrizione genetica delle cellule somatiche e il processo puberale, con anticipazione del pubarca e/o del telarca e pubertà precoce o ritardata; può essere alterata la fertilità, con testicoli piccoli, cicli anovulatori, ovaio policistico, ecc (7).

Piccole dosi di singoli *endocrine disruptors*, abitualmente prive di effetto, diventano efficaci quando associate ad altri "interferenti endocrini". Un singolo *endocrine disruptor* può agire da agonista per alcuni sottotipi di recettori steroidei e da antagonista per altri sottotipi di recettori steroidei (5).

Tra le varie sostanze, gli **ftalati**, presenti nella plastica meritano una particolare attenzione. Alcuni studi hanno dimostrato che gli ftalati inducono effetti analoghi a quelli degli estrogeni, causando femminilizzazione dei neonati maschi e alterazioni nello sviluppo dei genitali e nella maturazione dei testicoli (8). Recentemente è stato anche dimostrato che gli ftalati inibiscono la captazione dello iodio nelle cellule della tiroide.

Un altro importante interferente è il **bisfenolo A (BPA)**, presente nei *biberon* dei neonati, che ha dimostrato di favorire il cancro della mammella (legandosi al recettore per gli estrogeni) e della prostata, l'infertilità, l'ovaio policistico, l'insulino-resistenza e l'aborto.

Altre sostanze sono i **fitoestrogeni**, molecole non steroidee prodotte dal mondo vegetale, che si legano al recettore degli estrogeni, imitandone o modulandone l'azione, oppure inibendo gli enzimi coinvolti nel metabolismo e nella biosintesi degli estrogeni. Alcuni fitoestrogeni interferiscono con la iodazione degli ormoni tiroidei, mentre altri interferiscono con la tiro-perossidasi. Fonti alimentari di fitoestrogeni sono la soia, i cereali, le noci, i legumi e le crucifere. La quantità di fitoestrogeni presenti nella normale dieta di popolazioni diverse varia enormemente, da < 1 mg/die in Europa a 100 mg/die in Giappone. Dati epidemiologici suggeriscono come la riduzione del rischio di alcuni disturbi o malattie (sintomi vasomotori in menopausa, osteoporosi, patologie cardiovascolari, neoplasie ormone-dipendenti) in alcune popolazioni possa essere spiegata dalle differenze nella quantità di fitoestrogeni nella dieta. I fitoestrogeni possono promuovere alcuni tipi di cancro, interferendo con la trasduzione del segnale di alcuni recettori, inibendo le protein-chinasi o la replicazione del DNA.

Sostanze simili agli estrogeni sono i **micoestrogeni** (zeranolo, zearalenone): possono essere presenti nei cereali e in altri alimenti di origine vegetale per contaminazione fungina, e in alimenti di origine animale (carne, uova, latticini) per consumo di alimenti contaminati da parte degli animali. Ai micoestrogeni sono stati imputati numerosi casi di pubertà precoce, verificatisi nel nord-ovest della Toscana.

Per quanto riguarda la **tiroide**, il perclorato è presente come contaminante delle acque e interferisce con la captazione dello iodio, ridotta anche dai tiocianati contenuti nelle sigarette.

Alcuni *endocrine disruptors* possono favorire l'**obesità**. Questo è stato ipotizzato per nonylphenolo, BPA e genisteina. Sostanze usate in agricoltura e nell'industria (come la tributyltina, TBT) agiscono come agonisti del PPAR- γ , che promuove la differenziazione degli adipociti. Per il TBT è stata anche dimostrata la capacità a dosi moderate-alte di inibire l'attività della 11 β OH-steroido-deidrogenasi di tipo 2, con conseguente riduzione dell'inattivazione del cortisolo.

Alti livelli di diossina aumentano il rischio di **diabete**, mentre l'esposizione a lungo termine al BPA sembra associarsi allo sviluppo di insulino-resistenza e alla riduzione della liberazione di adiponectina.

L'**OBELIX Project** è uno specifico progetto, ancora in corso, finalizzato a verificare l'ipotesi che l'esposizione precoce agli "interferenti endocrini" possa rappresentare un fattore di rischio per la comparsa in epoca successiva di obesità e altre malattie metaboliche (diabete mellito, ecc)(9).

Bibliografia

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-Disrupting chemicals: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* [2009, 30: 293-342](#).
2. European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA Journal* [2013, 11: 3132](#).
3. Zhang X, Ho SM. Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol* [2011, 46: R11-32](#).
4. WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals – [2012](#).
5. Bourguignon JP, Parent AS. Early homeostatic disturbances of human growth and maturation by endocrine disruptors. *Curr Opin Pediatr* [2010, 22: 470-7](#).
6. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (endocrine disrupting chemicals – Diet Interaction Database). *Ann Ist Super Sanità* [2008, 44: 57-68](#).
7. Ünüvar T, Büyükgebiz A. Fetal and neonatal endocrine disruptors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [2012, 4: 51-60](#).
8. Colon I, et al. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* [2000, 108: 895-900](#).
9. Legler J, et al. The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity. *Am J Clin Nutr* [2011, 94 \(6 suppl\): 1933-8](#).