

# SOSTANZE DI CONSUMO ED AMBIENTALI CHE ALTERANO LE FUNZIONI ENDOCRINE

Uberto Pagotto

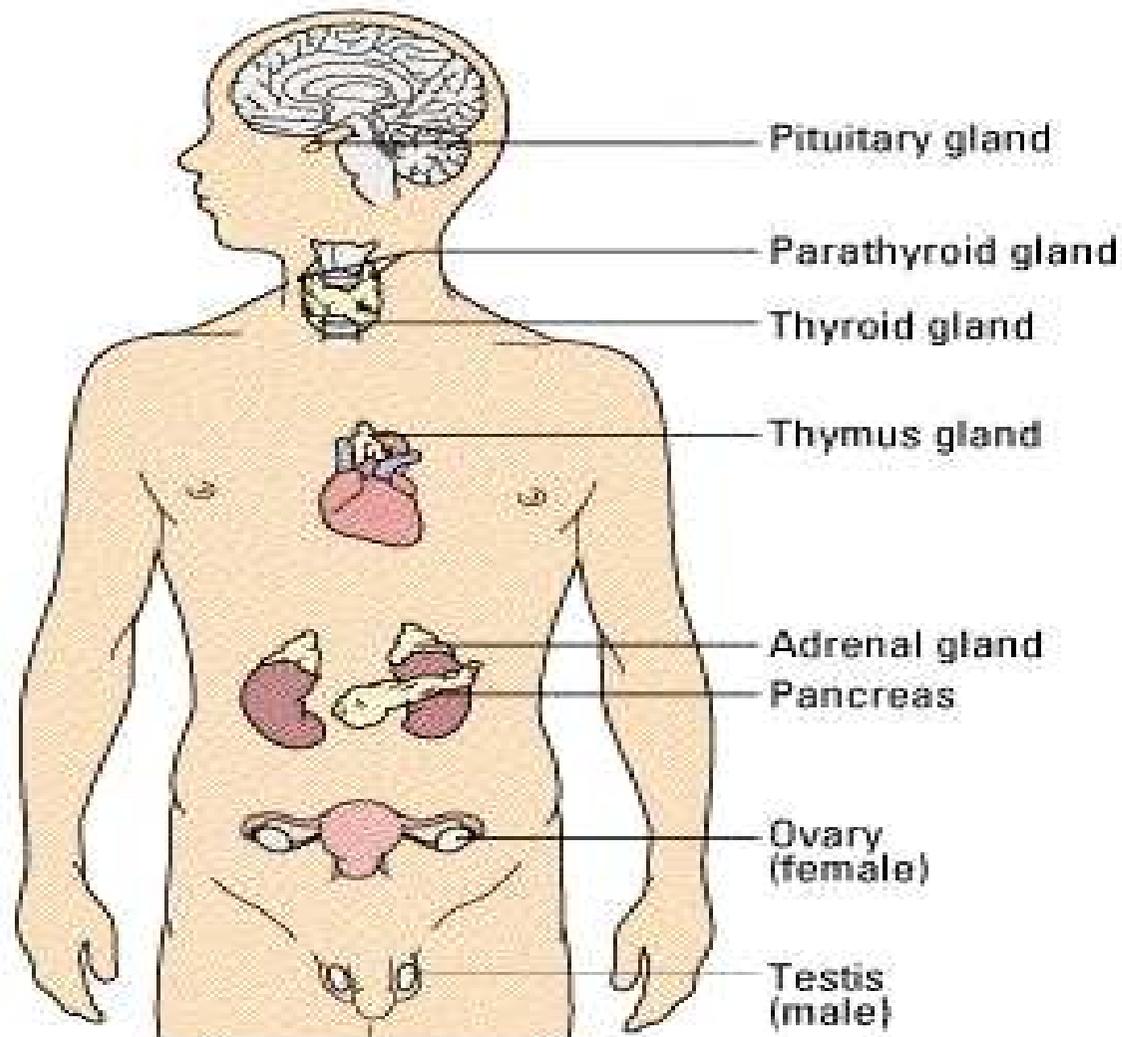
UO Endocrinologia e CRBA,  
Azienda-Policlinico Sant'Orsola-Malpighi  
Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Associazione PERCORSI  
12 Febbraio 2013



# The Endocrine System

Glands which release chemicals directly into the blood stream.



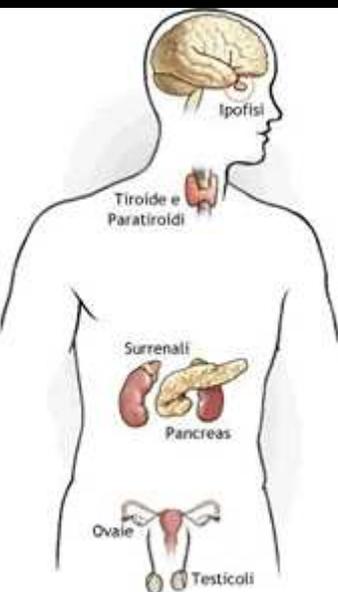
[www.cushings-help.com/images/endocrine.jpg](http://www.cushings-help.com/images/endocrine.jpg)

Nel corso del ventesimo secolo il mondo ha vissuto un'esplosione tecnologica e industriale senza precedenti che ha avuto però diverse conseguenze negative tra cui un rischio sempre crescente derivante dagli effetti dei prodotti e dagli scarti derivanti dall'industria, colpevoli spesso di esercitare spiacevoli effetti tossici, frequentemente sull'apparato riproduttore. Fu solo a metà degli anni '90 che si iniziò a concretizzare il concetto della "tossicologia riproduttiva" con l'avvento di maggiori e sempre più dettagliate conoscenze nel campo dei distruttori endocrini.



I distruttori endocrini sono sostanze che mimano gli ormoni endogeni o che interferiscono con la farmacocinetica o ancora che operano secondo entrambi i suddetti meccanismi. La definizione classica e ormai unanimemente accettata di distruttore endocrino è la seguente:

*“Una sostanza esogena che interferisce con la produzione, il rilascio, il trasporto, il metabolismo, il legame, l'azione o l'eliminazione degli ormoni naturali dell'organismo responsabili del mantenimento dell'omeostasi e della regolazione dei processi di sviluppo”.*



Quindi si definisce  
**DISTRUTTORI O INTERFERENTI  
ENDOCRINI**

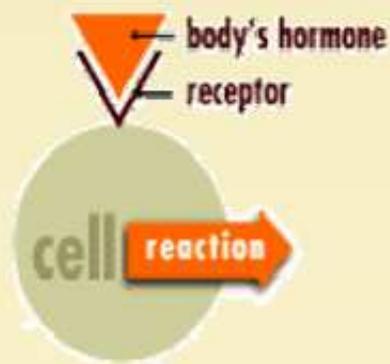
un eterogeneo gruppo di sostanze  
caratterizzate dal potenziale di  
interferire con il funzionamento del  
sistema endocrino attraverso svariati  
meccanismi e bersagli  
(recettoriali, metabolici, ecc.)

Alcune sostanze chimiche di origine naturale o industriale imitano gli ormoni ed interagiscono esse stesse con i recettori nucleari con effetti a volte noti e desiderati, altre volte con effetti potenzialmente dannosi sia per l'uomo sia per l'ambiente.

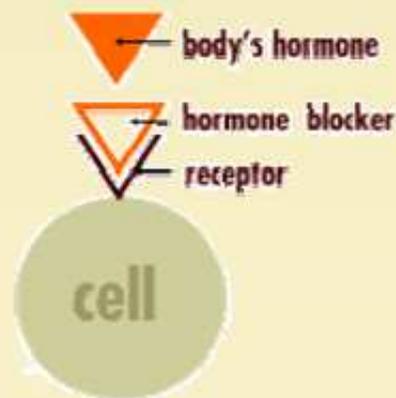
## MECCANISMO D'AZIONE DEI DE

- in condizioni normali, l'ormone attiva il recettore
- si ipotizza che il DE è capace di bloccare l'ormone
- i DE in certi casi, provocano un segnale più forte rispetto all'ormone
- i DE in certi casi provocano un segnale cronologicamente non appropriato

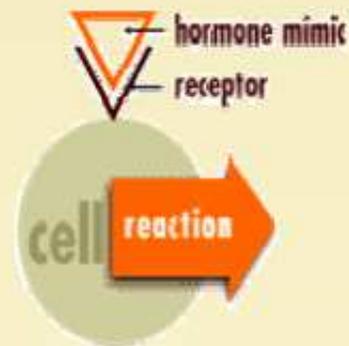
**normal**



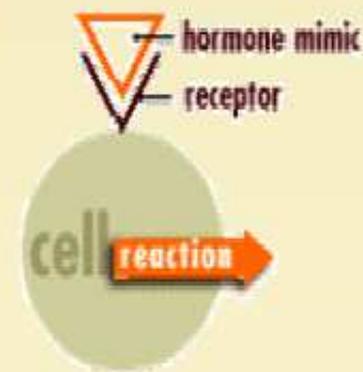
**blocked**



**excessive**



**insufficient**



Le ricerche finora condotte nel campo dei distruttori endocrini hanno dato risultati che portano a cinque conclusioni principali:

- 1) I livelli di esposizione sufficienti a causare profondi e significativi effetti a livello fisiologico in esperimenti di laboratorio non sono molto elevati.
- 2) I distruttori endocrini sono un gruppo di contaminanti persistenti e bioaccumulanti che si ritrovano all'interno di numerose classi di sostanze chimiche, dei quali fino a poco tempo fa si ignoravano gli effetti sul sistema endocrino.
- 3) L'esposizione dell'uomo a queste sostanze è ubiquitaria.
- 4) Tutti i sistemi ormonali finora esaminati sono risultati sensibili alla distruzione endocrina.
- 5) L'esposizione *in utero* a un numero crescente di sostanze chimiche ha avuto un grosso impatto sullo sviluppo producendo risultati visibili precocemente alla nascita o tardivamente in età adulta.

# CLASSIFICAZIONE DEI DE

<b>Farmaci o estrogeni sintetici</b>	17 $\beta$ -estradiolo dietilstilbestrolo (DES)	

Nelle società industrializzate si sta assistendo ad un progressivo ridursi dell'età della pubertà: circa il 20% delle ragazzine ha il primo ciclo intorno ai 10-11 anni mentre agli inizi del '900 lo sviluppo era atteso intorno ai 14-15.

Si tratta probabilmente di un fenomeno multi-fattoriale in cui giocano un ruolo fattori in grado di influenzare l'attività della ghiandola pituitaria quali: l'obesità, il consumo di cibi grassi e abbondanti e la mancanza di esercizio fisico. Non ancora completamente chiarito ma probabilmente non trascurabile è il ruolo della pressione esercitata dai modelli proposti dalla società che spinge le bambine a comportarsi, vestirsi ed atteggiarsi da donne adulte. Anche le sostanze chimiche presenti nell'ambiente e negli alimenti possono svolgere un ruolo nello sviluppo della sfera sessuale (è stato dimostrato per animali selvatici e pesci in condizioni di particolare concentrazione di inquinanti)

In Italia il legislatore vieta in maniera assoluta l'uso di sostanze ormonali a scopo auxinico nell'animale da allevamento. Tuttavia verso la fine degli anni 70 sono stati ripetutamente osservati dai pediatri bambini che presentavano i sintomi caratteristici dei soggetti esposti accidentalmente a sostanze estrogeniche. Queste manifestazioni consistevano in ipertrofia delle mammelle spesso con iperpigmentazione dell'areola e della regione ano-genitale in entrambi i sessi e nelle femmine, a volte, anche perdite ematiche dalla vagina.

Poiché queste osservazioni hanno assunto talora un carattere epidemico, è sorto il sospetto che la causa di tali manifestazioni fosse l'ingestione in maniera più o meno continuativa di carni, soprattutto vitello, contenenti estrogeni, dato che la carne di vitello è molto usata nell'alimentazione del bambino, fin dal primo anno di vita

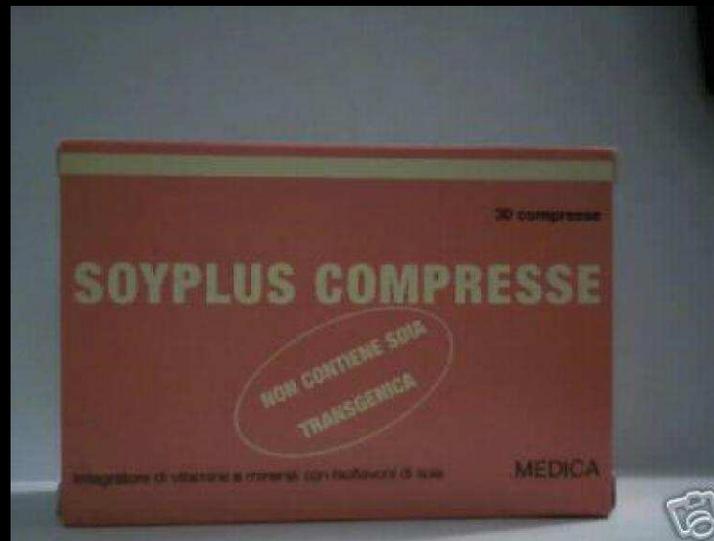
# CLASSIFICAZIONE DEI DE

<b>Fitoestrogeni</b>	Isoflavonoidi Cumestani Lignani Stilbeni	Genistein, daidstein della soia Coumestrol Seicoisolariciresinolo, matairesinolo Resvaratrolo dell'uva

# FITO-ESTROGENI

Molecole derivanti da piante che, strutturalmente e/o funzionalmente, assomigliano agli estrogeni di mammifero. Il loro ruolo naturale è di proteggere le piante dallo stress e di agire come parte del meccanismo di difesa delle piante. Le classi principali sono 3 (flavonoidi, lignani e coumestani) e più di 4000 sostanze vengono considerate PEs.

- Fitoestrogeni, tra cui:
  - isoflavonoidi  
(genistein e daidzein della soia);



# CLASSIFICAZIONE DEI DE

<b>Pesticidi</b>	Insetticidi Erbicidi Fungicidi Rodenticidi	Organofosforici, carbammati, piretroidi sintetici, organoclorurati Triazine, triazoli, imidazoli, fenossiacetici, gruppo dell'ammonio quaternario Ditiocarbammati, vinclozolin, tiofanato di metile Derivati dalla cumarina
------------------	---	--

## I LAVORATORI IN SERRA E I DISINFESTATORI.

E' stato osservato che le coppie in cui il maschio lavorava in serra e che desideravano figli avevano bisogno di un tempo maggiore di oltre il doppio per concepire rispetto a persone non esposte. Le compagne dei disinfestatori alla prima gravidanza hanno riportato una frequenza, rispettivamente, 12 e 4 volte maggiore di aborto spontaneo. In particolare l'incremento di rischio è stato osservato nelle coppie in cui i lavoratori avevano usato certi pesticidi, quali l'atrazina e il benomil/carbendazim, i cui effetti sull'equilibrio endocrino sono già stati dimostrati da indagini precedenti. Una delle ipotesi formulate per spiegare il rischio di aborto nelle compagne di questi lavoratori è il trasporto di pesticidi a casa attraverso attrezzi o vestiti. E' anche possibile che gli stessi pesticidi usati dall'uomo vengano usati dalla donna nel giardino o nell'orto. O che, come dimostrano i primi dati sperimentali, l'esposizione a certi pesticidi produca un'alterazione della qualità dello sperma.

# CLASSIFICAZIONE DEI DE

**Sostanze di origine  
industriale**

Fenoli  
Ritardanti di fiamma  
Acido perfluorotanoico  
Diossine  
Metalli pesanti  
Stirene

**XENO-ESTROGENI.** Sostanze di origine sintetica prodotte dall'industria agro-alimentare e chimica, la cui introduzione nell'ambiente sarebbe responsabile di notevoli alterazioni dei meccanismi riproduttivi delle specie viventi (nell'uomo, TDS/testicular dysgenesis syndrome).

Esempi:

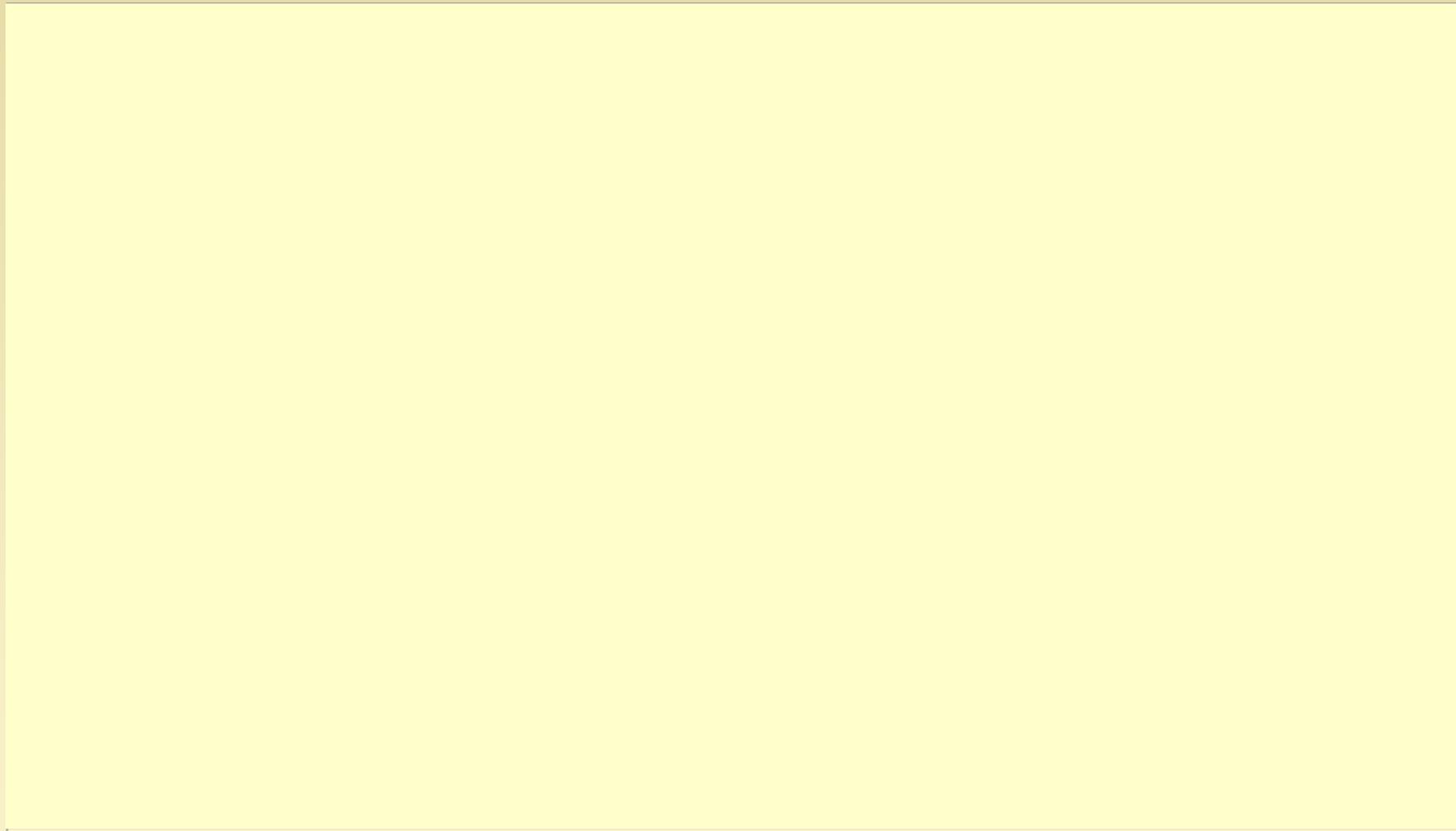
plasticizzanti: bisfenolo A / BPA; ftalati (DBP, DEHP)

Un esempio per tutti è una sostanza chiamata "Bisfenolo A" (BPA). Utilizzata nella produzione di policarbonati e di resine epossidiche, è presente nei biberon, nei contenitori di plastica, nel rivestimento interno delle lattine, delle scatolette, dei tappi e dei vasetti di vetro, nelle tubature e nei serbatoi per l'acqua potabile, in quelli per lo stoccaggio del vino e persino in alcuni sigillanti dentali.



Le bottiglie di polycarbonato di molti biberon sono costituite in buona parte da Bisfenolo A, una sostanza classificata come perturbatore endocrino e sospettata di nuocere allo sviluppo di neonati. Per questi motivi alcuni Paesi come la Danimarca e la Francia hanno vietato da qualche mese la commercializzazione di biberon ottenuti con questo materiale. In questa foto ci sono alcuni dei biberon senza bisfenolo venduti in Italia. L'azienda leader di mercato Chicco ha introdotto solo da primi mesi del 2010 una linea senza Bisfenolo ma continuava a vendere i vecchi modelli in polycarbonato

# CLASSIFICAZIONE DEI DE



**Plasticanti**

Ftalati  
Altri

Plastificanti (in particolare, gli ftalati) e prodotti derivanti dalla combustione del PVC (ma anche della carta e delle sostanze putrescibili) come le diossine.

Gli ftalati sono ampiamente utilizzati come plastificanti in molti paesi avendo la proprietà di rendere morbide ed elastiche le plastiche, si ritrovano inoltre all'interno delle vernici ed in alcuni inchiostri utilizzati per scrivere sulle plastiche



**Dove si trovano gli ftalati:** Nella lista degli ingredienti dei prodotti per la cura e bellezza del corpo purtroppo non è sempre specificato, in genere compare sotto il nome di "profumo" anziché "diethyl ftalato" sui deodoranti o lacche per capelli. Gli ftalati sono presenti anche su alcuni giocattoli di plastica dei nostri bambini e anche sulle parte plastificate degli abitini, pigiamini, ecc. Quindi dobbiamo stare molto attenti nella nostra scelta sui capi e giocattoli da dare a loro che non vengano messi in bocca, succhiati o masticati. **Da evitare:** Sui prodotti cosmesi tutto ciò che elenca "profumo" se non si sa per certo che sia naturale. Evitiamo di dare ai nostri bambini giocattoli in plastica se non sappiamo se sono sicuri, soprattutto giochi vari in plastica per fare il bagnetto.



# TELARCA E/O PUBERTA' PRECOCE IN BAMBINI ESPOSTI A MICOTOSSINE

Presente in granella di mais e di altri cereali:

Importanza crescente per

- Cambiamenti climatici
- Crescente dipendenza alimentare da importazioni da Paesi terzi (spesso a clima tropicale)

# DISTRUTTORI ENDOCRINI E ALTERAZIONI DELLA RIPRODUZIONE

**Aumento delle anomalie dell'apparato riproduttivo**

**L'aumento di disordini del sistema riproduttivo maschile**

- **malformazioni (criptorchidismo, intersessualità, ipospadia)**
- **seminomi**
- **diminuzione globale della qualità del seme umano sono tutte manifestazioni patologiche inquadrabili nella "Sindrome di Disgenesi Testicolare" (SDT)**

**Può avere probabile eziologia comune**

- **esposizione in periodo prenatale ai DE con potenziale estrogenico o antiandrogenico**

All'osservazione che numerosi uomini che presentavano problemi di fertilità riconducibili ad una riduzione della conta spermatica erano stati esposti al Ketone, sostanza per la quale successivamente si è dimostrata una blanda attività estrogenica e di cui vi fu uno spargimento in Argentina nel 1975.

Alcuni studi successivi hanno suggerito che anche l'esposizione a pesticidi e solventi può causare una riduzione della conta spermatica.

L'esposizione al Lindano è stata invece associata alla comparsa di alterazioni nella cromatina degli spermatozoi.

Un recente studio condotto a Napoli sui lavoratori addetti ai caselli autostradali ha suggerito che il Piombo e gli ossidi di Azoto presenti nell'aria inquinata possono essere causa di una riduzione della motilità degli spermatozoi e di un danneggiamento della qualità degli stessi. Infine alcuni studi hanno suggerito come l'aumento del numero di anomalie della differenziazione sessuale (ipospadia, micropenia) a cui si è assistito in questi ultimi anni possa essere ricondotto alla maggiore esposizione a diverse sostanze chimiche.

Cosa fare?

1. Non riutilizzare contenitori in plastica per alimenti e bevande, usurati o monouso: sono fonti potenziali di bisfenolo A.
2. Limitare l'impiego di padelle antiaderenti graffiate, ritenute potenziali fonti di esposizione a composti perfluorurati (PFOS e PFOA).
3. Utilizzare carta per alimenti e pellicole seguendo attentamente le limitazioni indicate in etichetta. Non tutte le pellicole possono essere usate per conservare ogni tipo di cibo; i fogli di alluminio, per esempio, non sono adatti agli alimenti acidi.

4. Limitare l'uso di prodotti affumicati ed evitare il consumo di quelli con parti carbonizzate o bruciate: sono fonti di idrocarburi policiclici aromatici (IPA), interferenti endocrini con effetti negativi sull'organismo.

5. Scaldare latte, pappe e bevande in contenitori integri e non usurati.

6. Lavare accuratamente biberon e altri contenitori dopo la sterilizzazione; non usare biberon in polycarbonato (che non dovrebbero essere più in commercio)

LIMITA O EVITA	PRIVILEGIA O SOSTITUISCI
1. Non riutilizzare contenitori in plastica per alimenti e bevande usurati o "monouso"	Utilizza contenitori in plastica integri e solo per gli usi indicati dal produttore
2. Limita l'utilizzo di padelle antiaderenti, se "graffiate"	Utilizza padelle antiaderenti integre e pentolame in ceramica idonea al contatto alimentare o in acciaio inossidabile
3. Utilizza la carta oleata o la pellicola a contatto con gli alimenti solo secondo le indicazioni del produttore. Leggi l'etichetta!	
4. Durante la cottura dei cibi garantisci un'adeguata ventilazione dei locali e utilizza cappe d'aspirazione	
5. Limita la combustione di incenso e il fumo di candela, ed evita il fumo di sigaretta nell'ambiente dove vivi	Assicura il ricambio frequente dell'aria negli ambienti chiusi
6. Sostituisci gli involucri lacerati e/o usurati degli oggetti con imbottitura in schiuma (sedili dell'auto, materassi ecc.)	
7. Limita l'uso di capi di abbigliamento con trattamenti opzionali idrorepellenti o antimacchia	Privilegia capi di abbigliamento di origine e composizione ben identificabili
8. Evita il consumo di alimenti con parti carbonizzate/bruciate e limita l'uso di alimenti affumicati. Elimina dai cibi le parti bruciate (anche dalla pizza)	
9. Nella scelta di materiale per la casa limita l'uso di PVC morbido contenente DEHP	
10. Evita il ristagno della polvere negli ambienti chiusi	Effettua una adeguata e periodica pulizia degli ambienti e assicura una corretta manutenzione degli aspirapolveri (pulizia filtri e camera di raccolta, sostituzione

LIMITA O EVITA	PRIVILEGIA O SOSTITUISCI
1. Evita il ristagno di aria e polvere negli ambienti chiusi dove i bambini piccoli gattonano o giocano in terra	Garantisci il ricambio di aria negli ambienti chiusi ed effettua una adeguata e periodica pulizia; assicura una corretta manutenzione degli aspirapolveri (pulizia filtri e camera di raccolta, sostituzione sacchi ove presenti)
2. Se hai pavimenti in PVC contenenti DEHP su cui giocano bambini, utilizza un tappeto in fibra non trattata	
3. Limita l'uso di capi di abbigliamento per l'infanzia con trattamenti opzionali idrorepellenti o antimacchia	Privilegia capi di abbigliamento di origine e composizione ben identificabili
4. Evita materassi per lettini con rivestimento o telo impermeabile non conforme alle norme vigenti e comunque evita rivestimenti per materassi in PVC morbido contenente DEHP	
5. Utilizza fodere in fibre non trattate se hai fasciatoi e/o passeggini rivestiti in PVC morbido contenente DEHP; in generale, evita che i bambini entrino in contatto con la bocca con oggetti in PVC	
6. Per scaldare latte, bevande e pappe utilizza contenitori integri e solo secondo le indicazioni del produttore	
7. Lascia che i liquidi caldi si raffreddino prima di travasarli in contenitori di plastica non destinati all'uso ad elevate temperature	
8. Lava accuratamente biberon e altri contenitori dopo la sterilizzazione; non utilizzare biberon in policarbonato (non più consentiti)	
9. Abitu il bambino a consumare alimenti freschi e di stagione; risciacqua frutta e verdura in scatola prima del consumo	
10. Evita il consumo di alimenti con parti carbonizzate o bruciate	Per la cottura dei cibi destinati ai bambini, privilegia metodi che preservino il contenuto di vitamine

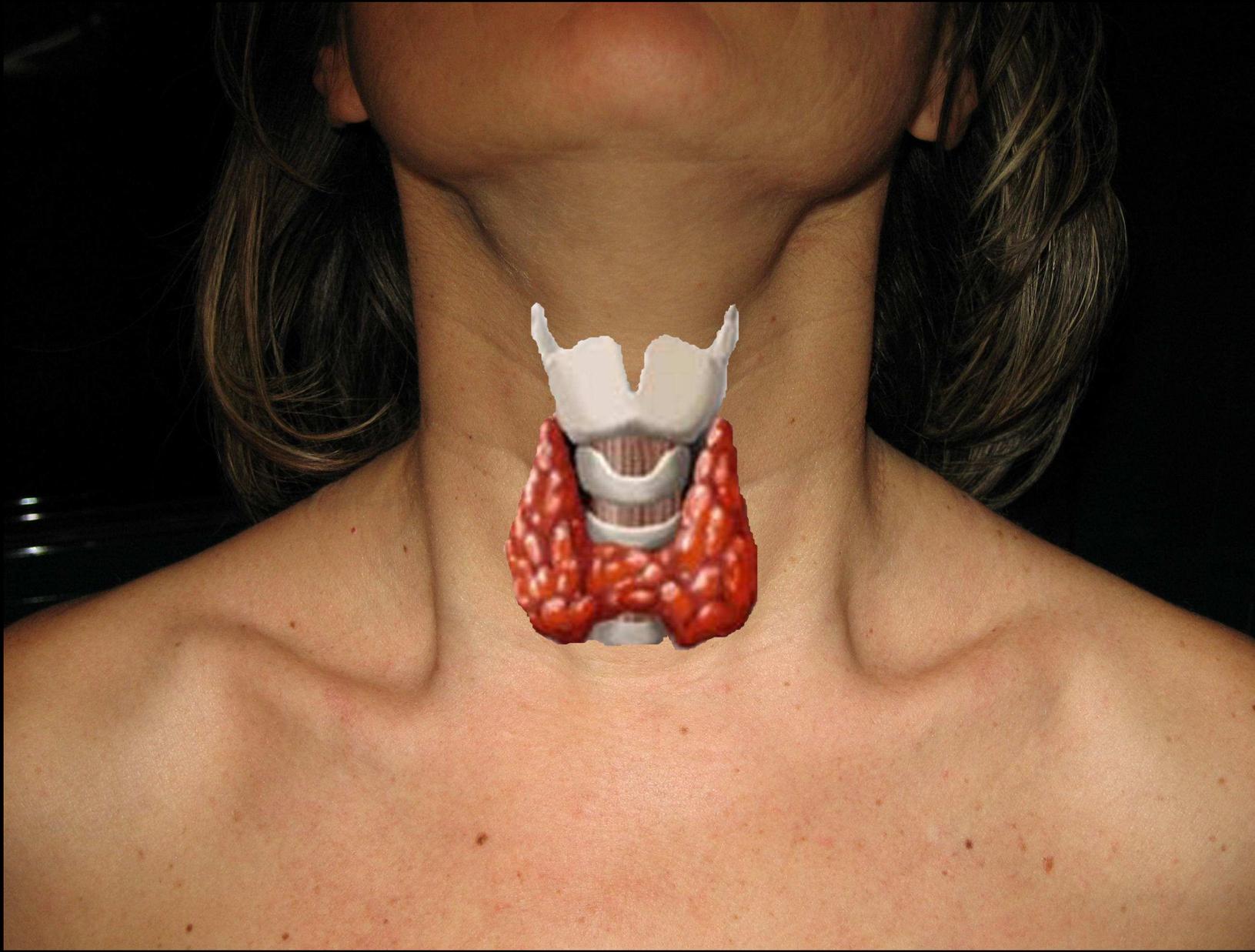
**Tabella I. Meccanismi di interazione dei "distruttori endocrini" con il sistema endocrino**

<b>Autore</b>	<b>EDC</b>	<b>Effetto agonista</b>	<b>Effetto antagonista</b>	<b>Interazione</b>
(7) Romanowicz K et al, 2004 (8) Kanno S et al, 2004 (9) Harris RM et al, 2004	Fitoestrogeni	Agonisti dei recettori estrogenici (come il coumestrol) (Romanowicz K et al; Kanno S et al)	Antagonisti dei recettori estrogenici (come genistein, deidzein) (Kanno S et al)	Funzionano da substrato e/o inibitori della solfotransferasi, disattivando gli estrogeni (come i flavonoidi e i flavonoidi solfoconiugati) (Harris RM et al)
(10) Johansson M et al, 1998 (11) Machala M et al, 2004 (12) Salama J et al, 2003	PCB		Antagonisti recettoriali, sia glucorticoidi (Johansson M et al) che estrogenici (Machala M et al)	Interagiscono nell'espressione neuronale dei recettori estrogenici (Salama J et al)
(13) Aoki Y, 2001	Diossine			Interazione con il metabolismo della proteina kinasi C e dei livelli di dopamina; attiva il recettore per idrocarburi arilici che sono strettamente associati al recettori estrogenici $\alpha$ e $\beta$ (Aoki Y)
(14) Shade L, 2003	PCDF			Interagiscono con i recettori per idrocarburi arilici che sono strettamente associati al recettori estrogenici $\alpha$ e $\beta$ (Shade L)
(15) Okubo T et al, 2003 (16) Borch J et al, 2004	Ftalati	Dicicloesil-ftalato, di(2-etilesil)ftalato, butil benzil ftalato sono agonisti dei recettori estrogenici (Okubo T et al)	Mono-n-pentilftalato, monocicloesilftalato, monobenzil ftalato, monoisopropil ftalato e il butil benzil ftalato agiscono come antagonisti recettoriali degli estrogeni (Okubo T et al)	Il diisononil-ftalato e il di(2-etilesil)ftalato hanno mostrato di interagire con la steroidogenesi (Borch J et al)
(17) Quesada I et al, 2002 (18) Fujimoto Y et al, 2003 (19) Kwack SJ et al, 2002	Alchilfenoli		Il 4-t-ottilfenolo e il 4-nonil fenolo sono antagonisti per i recettori estrogenici (Kwack SJ et al)	Il bisfenolo-A attiva lo stesso fattore di trascrizione (CREB) del 17 $\beta$ -estradiolo (I.Quesada et al); il nonil-fenolo inibisce il metabolismo dell'acido arachidonico e ha effetti anche sulla cicloossigenasi (Fujimoto Y et al)

Autore	EDC	Effetto agonista	Effetto antagonista	Interazione
(20) Walsh LP et al, 2000 (21) Rawlings NC et al, 1998 (22) Sarkar R et al, 2000 (23) Scippo ML et al, 2004 (24) Sanderson JT et al, 2002 (25) Morinaga H et al, 2004 (26) Vinggaard AM et al, 2002 (27) Walsh LP et al, 2000 II (28) Sohoni P et al, 2001	Antiparassitari, pesticidi, fitofarmaci	Sono agonisti per i recettori estrogenici metossiclor, ortofenilfenolo, clordecone, dieldrin, aldrin, lindano, endosulfan, toxafene, idrossiclordene, atrazina, vinclozolin, benomil, (Scippo ML et al)	Il prochloraz (Vinggaard AM et al), il fenitrothion (Sohoni P et al) antagonizza i recettori androgenici	Il lindano (Walsh LP et al) e il dimetoato (Walsh LP et al) inibiscono la steroidogenesi. Inibizione centrale del rilascio di gonadotropine (carbofuran, clorpirifos, dimetoato, blindano, trifluralin, in generale organo fosfati e carbammati) (Rawlings NC et al; Sarkar R et al). Inibiscono l'aromatasi i fungicidi imidazolici; inducono l'attività dell'aromatasi il vinclozolin, l'atrazina (Sanderson JT et al), il benomil e il carbendazim (Morinaga H et al)
(29) Marti MB et al, 2003 (30) Choe SY et al, 2003 (31) Tchernitchin NN 2003	Metalli pesanti	Si comportano da agonisti dei recettori estrogenici (Marti MB et al; Choe SY et al)		Il Pb mostra di interagire con diversi meccanismi dell'azione degli estrogeni a vari livelli (Tchernitchin NN)
(32) Sharara FI et al, 1998 (33) Nakaia N et al, 2003 (34) Brown NA et al, 2000	Solventi organici	Si sospetta una loro azione come xenoestrogeni (Sharara FI et al)		Il toluene induce un danno ossidativo al DNA degli spermatozoi determinando un effetto tossico a livello riproduttivo (Nakaia N et al). Si sta valutando l'interazione dello stirene nel metabolismo degli ormoni tiroidei ma ancora non ci sono dati definitivi (Brown NA et al)

## DISTRUTTORI ENDOCRINI E ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE TIROIDEA

- Nei salmoni dei Grandi Laghi d'America si riscontrò un'elevata incidenza di gozzo negli anni '70
  - Nei figli le cui madri avevano ingerito pesce proveniente dal lago Michigan si riscontrarono i difetti di crescita (fetale e neonatale) e difetti intellettivi in età scolare
  - Nell'adulto i possibili effetti dei "thyroid disruptors" sono il gozzo, tireopatie autoimmuni e tumori





Tarassaco

Melissa



# dai blog.....

Risposte:

**RISPOSTA DEL24/02/2012**

Se per erbe depurative intende bardana, carciofo, cardo mariano, cicoria, elicrisio e tarassaco allora non corre il rischio di alcuna interferenza, né con l'ipotiroidismo né con l'utilizzo di tiroxina.

# Caso clinico

- Pt di 35 aa, BMI 28  
Parrucchiera  
Lamenta da anni stipsi  
TSH: 0.02, FT3: 4,3, FT4: 15,0  
Ecografia tiroidea: ghiandola omogenea ad ecogenicità normale

*".. il mio intestino è così efficiente adesso.."*



# Caso clinico

- Pt di 23 aa  
Linfoma di Hodgkin in remissione clinica  
Lamenta cardiopalmo da alcune settimane  
TSH 0,03    FT3 4,5    FT24.6    TRAb ass  
Ecografia: disomogenea diffusa (vol. tot 33 cc)
  
- *"...per purificare la pelle..."*

