

Quanto incide sulla salute e quanto costa l'esposizione agli interferenti endocrini nell'Unione Europea?

Laura Brusadin^{1,3}, Giacomo Toffol^{2,3}

1. Pediatra di famiglia, Pordenone

2. Pediatra di famiglia, Cornuda (TV)

3. Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Abstract

Which are the costs and burden of diseases caused by exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union?

The European Union (EU) instructed a Steering Committee of scientists to assess, on the basis of current evidence, the economic, social and environmental implications of Endocrine-Disrupting Chemicals' (EDCs) regulation in Europe. The main findings of this work are summarized in the article. The group of experts reached a consensus regarding the causal link of EDG on the following conditions: IQ reduction and associated mental retardation, autism, attention deficit hyperactivity disorder, obesity, cryptorchidism, male infertility, and mortality associated with testosterone reduction. These diseases, which represent only those related to EDCs with the highest probability of causation, have a financial cost of €157 billion / year, equal to approximately 1.23% of the GDP of the whole EU.

Negli ultimi 20 anni si sono accumulate sempre più informazioni sugli interferenti endocrini (IE), su quali sono, sul loro meccanismo di azione, sulle possibili fonti di esposizione, sui loro effetti sulla salute ed ora anche sul loro costo. I rischi per la salute derivanti dall'esposizione agli IE sono stati ben elencati in un rapporto stilato nel 2013 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, e la cui sintesi, a cui rimandiamo per approfondimenti, è stata già curata dal gruppo dei pediatri per un mondo possibile della ACP¹⁻². Sono ben 800 le molecole conosciute o sospettate di agire come IE (pesticidi, ritardanti di fiamma, additivi plastici e cosmetici, numerosi composti prodotti involontariamente o come residui di scarto dei sistemi di lavorazione dei prodotti finali), ma solo una piccola parte di esse è stata sottoposta a test per valutarne i possibili effetti sugli organismi viventi. L'esposizione a tali sostanze è probabilmente responsabile di malattie e alterazioni funzionali il cui costo, nella Unione Europea, è dell'ordine annuo di centinaia di miliardi di euro, stima probabilmente in difetto in quanto tiene conto solo degli IE per i quali vi sono le evidenze più forti. Questi dati sono il risultato del lavoro di cinque gruppi di esperti a cui la Commissione Europea ha richiesto di produrre una valutazione d'impatto finalizzata a verificare le implicazioni economiche, sociali e ambientali di eventuali nuove iniziative riguardanti gli IE³. L'Unione Europea sta infatti lavorando alla regolamentazione degli IE attraverso una legislazione analoga a quella sui pesticidi del REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*). Il risultato di tale policy sarà cruciale per il consumatore e la salute pubblica nella Unione Europea, e costituirà un precedente scientifico e di normativa anche per altre politiche nazionali e per il SAICM (*Strategic Approach to International Chemicals Management*)

che, nato e sviluppato nel 2006 a Dubai, mira ad assicurare una gestione internazionale delle sostanze chimiche al fine di far sì che, entro il 2020, le sostanze chimiche siano impiegate e prodotte con modalità atte a minimizzare gli effetti nocivi sulla salute umana e sull'ambiente. Nell'aprile del 2014 i cinque gruppi di esperti hanno partecipato ad un workshop di due giorni, concentrando il loro lavoro solo sulla popolazione europea e attenendosi alla definizione di IE adottata dalla Unione Europea ("sostanza o miscela di sostanze esogene capace di alterare le funzioni del sistema endocrino e quindi di causare effetti avversi sulla salute di un organismo, della sua progenie o di una popolazione"). In accordo con il Programma delle Nazioni Unite per l'ambiente, sono state prese in considerazione le tre aree per le quali vi sono attualmente le evidenze più forti per una correlazione con gli IE: obesità/diabete, salute riproduttiva maschile e disturbi del neuro sviluppo. Sono state inoltre aggiunte due ulteriori aree di interesse costituite dal tumore al seno e dalla salute riproduttiva femminile. Nel corso del workshop per ogni area di interesse:

1. sono stati individuati gli esiti per i quali vi sono le evidenze più forti per un nesso di causalità con un IE;
2. è stata indagata la natura del nesso causale,
3. sono stati stabiliti dei range di esposizione agli IE e, quando possibile, anche l'effetto soglia;
4. è stata stabilita la frazione di esito attribuibile agli IE. Sulla base degli studi epidemiologici e tossicologici pubblicati sono stati stimati, per ogni singola condizione indagata, la frazione attribuibile alla esposizione agli IE ed il relativo costo attribuibile.

(I metodi sono riportati nel **Box 1**)

Dal rapporto finale del gruppo di esperti si ricava che gli esiti in cui vi è un nesso causale con gli IE con una probabilità maggiore del 20%, sono rappresentati da perdita di QI e associata disabilità mentale, autismo, ADHD, obesità nel bambino, obesità e diabete nell'adulto, criptorchidismo, infertilità maschile e mortalità associata a riduzione del testosterone. Gli esiti più significativi in termini sia di peso di malattia che di costo economico sono rappresentati dalla perdita di QI, dalla infertilità maschile e dalla obesità.

1. È stata stimata una perdita annua di 13 milioni di punti di QI dovuta con forte probabilità (70-100%) alla esposizione prenatale ai pesticidi organo fosfati. In termini economici questo esito avrebbe il costo più alto per la popolazione europea, pari a 146 miliardi di euro.
2. L'esposizione agli ftalati (benzil e butilftalati) che risulta in causa nell'infertilità maschile sarebbe responsabile ogni

anno in Europa, con una probabilità del 40-69%, di 618.000 nuove fecondazioni assistite. Sempre nella popolazione maschile, nella fascia di età tra i 55 e 64 anni, l'esposizione agli ftalati sarebbe anche responsabile, con una probabilità del 40-69%, di una riduzione dei livelli ematici di testosterone, condizione che sarebbe legata a 24.800 decessi all'anno in Europa.

3. Con una probabilità del 40-69% l'esposizione agli ftalati causerebbe 53.900 casi di obesità nell'adulto e 20.500 nuovi casi all'anno di diabete nelle donne anziane. La frazione di obesità nell'adulto attribuibile agli IE rappresenterebbe il secondo costo più alto pari a 15.6 miliardi di euro. La esposizione prenatale al BPA avrebbe una probabilità del 20-69% di causare 42.400 nuovi casi di obesità infantile all'anno per un costo di 1.54 miliardi di euro.

Le conclusioni del lavoro di questi gruppi di esperti sono che nella Unione Europea con alta probabilità viene sostenuto un costo elevato per malattie associate alla esposizione agli IE. Il costo medio calcolato sarebbe di 157 miliardi di euro all'anno pari a circa 1/6 del costo totale dei disturbi mentali e pari all'1.23% del PIL. Gli autori concludono affermando che azioni che limitino la esposizione ai più diffusi e potenzialmente rischiosi IE avrebbero una ricaduta positiva in termini di beneficio economico. Questi benefici economici dovrebbero essere tenuti in considerazione nelle scelte decisionali riguardanti future misure a salvaguardia della salute pubblica. Va comunque sottolineato come il lavoro svolto da questi esperti dovrebbe essere affiancato a strategie che non si limitino a concentrare gli sforzi su una singola sostanza e una singola malattia alla volta, ma analizzino meglio le miscele di sostanze chimiche, soprattutto in considerazione dell'elevato numero di sostanze in commercio non ancora mai testate, oltre che delle nuove emissioni di sostanze. È fondamentale infatti riuscire a conoscere la natura di tutti gli IE a cui siamo esposti, e avere informazioni sulla loro concentrazione nel sangue, placenta, liquido amniotico e altri tessuti. È inoltre fondamentale che queste valutazioni siano fatte lungo tutta la vita, e particolarmente nelle età più critiche, come lo sviluppo fetale, la prima infanzia, l'età riproduttiva. Molte sostanze chimiche con caratteristiche di interferenti endocrini possono infatti essere presenti in materiali (imballaggi) beni (apparecchiature elettroniche, prodotti per la pulizia della casa) prodotti per la cura della persona (cosmetici, lozioni, saponi, shampoo) e farmaci. Ad oggi solo i principi attivi contenuti nei prodotti farmaceutici e nei pesticidi devono per legge essere documentati nel prodotto finale, mentre ciò non è ancora obbligatorio per le sostanze chimiche contenute in molti altri articoli, materiali e merci. Applicare anche a questi prodotti le normative vigenti per farmaci e pesticidi sarebbe un passo importante per tutelare la salute dei cittadini. Riportiamo di seguito in dettaglio i risultati dei gruppi di lavoro riguardanti le patologie del neurosviluppo e la salute riproduttiva maschile, rimandando ai box per gli approfondimenti metodologici degli studi descritti.

Esposizione agli interferenti endocrini e patologie del neuro sviluppo

Il sistema nervoso centrale (SNC) durante le prime fasi del suo sviluppo è estremamente sensibile agli effetti negativi di esposizioni a sostanze chimiche che possono agire come interferenti endocrini modulando l'azione degli ormoni tiroideo e degli

Box 1

Metodi

Nesso causale

Per stabilire la probabilità di un nesso di causalità tra specifico esito ed IE, è stato utilizzato il metodo adottato dall'Intergovernmental Panel on Climate Change che si basa sia sulle evidenze epidemiologiche che su quelle tossicologiche esistenti. Le evidenze epidemiologiche degli studi selezionati nel corso del workshop sono state valutate secondo il metodo GRADE, mentre quelle tossicologiche secondo quanto stabilito dalla Danish Environmental Protection Agency. I due tipi di evidenza sono stati quindi messi insieme e definiti cinque gruppi di probabilità di nesso causale: molto alta (90-100%), alta (70-89%), media (40-69%), bassa (20-39%) e molto bassa (0-19%). Sono state ritenute significative probabilità di nesso causale superiori al 20%.

Frazione attribuibile

Dagli studi epidemiologici, privilegiando quelli in cui viene individuata una relazione dose- risposta, e da sorveglianze di biomonitoraggio è stata ricavata la frequenza dell'esposizione agli IE e la frazione di patologia ad essi attribuibile (FA), in questo caso intesa come la percentuale di una determinata malattia che verrebbe eliminata se un determinato IE venisse ridotto alle concentrazioni più basse. Per i vari IE sono state considerate solo le esposizioni derivanti da attività umane escludendo eventuali fonti naturali, come ad esempio i fitoestrogeni presenti nel latte di soia.

Costo attribuibile

Per i vari esiti individuati è stato quindi definito il costo attribuibile, calcolato secondo l'approccio generale sviluppato negli Stati Uniti nel 1981 e rappresentato dalla formula:

Costo attribuibile = tasso della malattia x FA x numerosità della popolazione x costo unitario, dove il costo della malattia per il singolo individuo è stato stabilito utilizzando l'approccio attualmente più diffuso, cioè quello del capitale umano, che tiene conto del benessere personale, sociale ed economico della persona.

steroidi⁴. L'ormone tiroideo ha una particolare importanza per lo sviluppo del cervello e studi sia clinici che animali portano prove al possibile effetto dannoso sullo sviluppo cerebrale di una alterazione della funzione tiroidea. Gli esiti prevedibili di tale alterazione comprendono sia un deficit globale di QI sia i disordini dello spettro autistico (ASD), e l'ADHD. Le sostanze chimiche per le quali sono stati evidenziati degli effetti di interferenza con le funzioni tiroidee (sia da studi animali sia da studi clinici) sono i policlorinati bifenili (PCB) i polibrominati difenil eteri (PBDE) ed i pesticidi organo fosfati (OP)⁵. La popolazione umana è esposta ubiquitariamente a queste sostanze, e molti studi di buona qualità hanno documentato degli esiti avversi. Inoltre ASD e ADHD sono disturbi abbastanza comuni, con un tasso globale di prevalenza che è stato stimato (2010) pari a 6.2-7.6/1,000 e 6.1% rispettivamente⁶. Molte sostanze chimiche tra cui piombo, mercurio, arsenico, alcuni farmaci, fumo di tabacco e pesticidi sono state messe in correlazione con queste patologie. Tuttavia le sostanze neurotossiche possono anche alterare la funzione cerebrale mediante molte modalità sfumate ed insidiose, risultando in deficit cognitivi che possono colpire molti bambini senza una specifica diagnosi, spesso indicati complessivamente come "chemical brain drain". Le conseguenti disabilità del neuro sviluppo sono costose per gli individui affetti, le loro famiglie e la società. Studi precedenti a questo, che non avevano preso in considerazione la perdita di QI legata ad esposizione a PBDE ed OP, avevano stimato in circa 10 miliardi di euro la frazione di costo sociale

attribuibile all'esposizione ambientale dei disturbi dei bambini e degli adolescenti (ASD, ADHD e disturbi della condotta)⁷.

Questo studio si è prefisso di stimare il costo di quattro tipi di correlazioni, che presentano forti prove di causalità:

1. esposizione a PBDE e riduzione del QI e disabilità cognitiva;
2. esposizione a OP e riduzione del QI e disabilità cognitiva;
3. esposizione a IE e ASD;
4. esposizione ad IE e ADHD⁸.

(I metodi sono riportati nel **Box 2**)

Risultati principali

Riduzione del QI e disabilità intellettuale attribuibile ad esposizione a PBDE

Sono state individuate delle evidenze epidemiologiche da moderate a forti per questa correlazione. Sono stati identificati 4 studi longitudinali di coorte ben condotti, tre dei quali hanno dimostrato delle correlazioni consistenti, con una analisi attenta di potenziali fattori confondenti. Gli studi erano effettuati su popolazione statunitense, in cui i livelli di esposizione appaiono più alti rispetto a quelli dell' UE. Il gruppo di studio ha concluso che vi è una forte evidenza per un contributo alla riduzione del QI causato dall'esposizione a PBDE, dovuto alla sua azione di interferenza nei confronti degli ormoni tiroidei. Gli autori hanno stimato che una perdita di QI si possa verificare solo per la fascia di popolazione europea ricadente nel più elevato quartile di esposizione ai PBDE. In totale è stata stimata la perdita di 873 000 punti di QI ogni anno (analisi di sensibilità: 149 000-2,02 milioni), con una perdita di produttività associata di 8,40 miliardi di euro (analisi di sensibilità: 1.43 -19.4 miliardi di euro). A ciò va aggiunto un ulteriore numero stimato pari a 3290 (analisi di sensibilità: 544-8080) casi di disabilità intellettuale totale con 1.19 miliardi di euro (analisi di sensibilità tra 148 milioni e 2.93 miliardi di euro) di costi sociali associati. Complessivamente la valutazione delle evidenze epidemiologiche e tossicologiche porta a stimare che, con una probabilità compresa tra il 70 ed il 100%, la neurotossicità del PBDE comporti in EU dei costi annuali pari a 9.59 miliardi di euro (analisi di sensibilità tra: 1.58 e 22.4 miliardi di euro).

Riduzione del QI e di produttività economica e disabilità intellettuale attribuibile ad esposizione a pesticidi organo fosforici (OP)

Il gruppo di esperti ha individuato delle evidenze epidemiologiche da moderate a forti per questa correlazione. Sono stati identificati 3 studi longitudinali di coorte ben condotti, che hanno dimostrato delle correlazioni consistenti, con una analisi attenta dei potenziali fattori confondenti. Gli studi riguardavano popolazioni con livelli di esposizione più bassi di quelli presenti nell'UE. Sono state inoltre identificate delle forti evidenze di una azione di questi pesticidi con meccanismi di interferenza endocrina. Lo scenario su cui è stata costruita la stima dei costi si è basato su un livello di riferimento urinario di dialchilfosfato (un indicatore di esposizione recente a insetticidi organo fosforici) pari a 65 mmol/L. In base alle stime disponibili, è stata stimata una perdita attesa di 4.25 punti di QI per ogni incremento di 10 volte di questo parametro. I livelli di esposizione della popolazione dell'UE variano tra 79.9 - 1160.8 nmol/L nelle analisi di base e tra 34.2 e 444.8 nmol/L nell' analisi di sensibilità. Ogni anno vengono persi 13.0 milioni di punti di QI (analisi di sensibilità 4.24-17.1 milioni), con una perdita associata di produttività di 124 miliardi di euro (analisi di sensibilità: 40.8 - 164

Box 2

Metodi

Riduzione del QI e disabilità cognitiva

Il numero di nati nell' UE è stato distribuito nelle seguenti fasce di centili (0-9; 9-24; 25-49; 50-74; 75-89 e 90-99) in modo da consentire delle stime di esposizione in ogni gruppo di nati, considerando la fascia più bassa come non esposta, e le altre fasce in base alla esposizione più bassa all'interno di esse. Il rapporto Esposizione-Risposta (ERR) è stato selezionato da uno studio longitudinale di coorte in cui il livello di esposizione prenatale a PBDE era vicino ai livelli evidenziati all' interno dell' UE, ed è stato applicato un livello di riferimento corrispondente al 10° centile di questo studio per valutare la perdita di QI nei gruppi con esposizione più elevata. La perdita di QI associata all' esposizione individuale è stata poi moltiplicata per il numero di nati dell' UE appartenenti ad ogni fascia selezionata, ed il totale è stato stimato come quantità di QI perso per l'esposizione al PBDE. (il gruppo di esperti ha anche applicato delle ERR più elevate derivate da altri due studi di coorte come base di una analisi di sensibilità, riconoscendo l'incertezza persistente nelle stime degli ERR). La presenza di disabilità intellettiva all' interno di ogni fascia di esposizione è poi stata calcolata identificando come cut-off la soglia di QI di 70. Un identico approccio è stato poi seguito per stimare gli effetti dell' esposizione a OP, utilizzando i valori di esposizione stimati da due studi di coorte.

Autismo

Gli esperti hanno identificato uno studio longitudinale sull' esposizione prenatale agli ftalati dal quale estrapolare il peso potenziale della porzione di autismo attribuibile all'esposizione a IE. Si trattava dell' unico studio sull'autismo che avesse valutato con un disegno longitudinale i fattori confondenti ed i biomarcatori di esposizione ad un IE. E' stata effettuata una suddivisione dei centili di esposizione con gli stessi parametri usati in precedenza. Le alterazioni di una scala quantitativa per misurare la gravità della compromissione sociale correlata all' autismo nella popolazione generale (social responsiveness score SRR) sono state valutate partendo dall' ERR stimato da questo studio e confrontandolo con i livelli di esposizione stimati per le singole fasce selezionate.

ADHD

Per effettuare questa stima sono stati utilizzati degli studi longitudinali sull' esposizione a PBDE e OP in gravidanza. Per evitare una sovrastima il gruppo di esperti ha scelto di utilizzare un livello di attribuzione medio utilizzando gli studi delle due esposizioni, senza considerare un loro possibile effetto additivo. E' stato scelto di utilizzare uno studio sull'esposizione agli OP, che presentava un ERR più basso rispetto ad altri studi longitudinali.

miliardi di euro). A ciò vanno aggiunti 59.300 casi aggiuntivi di disabilità intellettuale attribuiti all' esposizione prenatale agli OP (sensitivity analysis: 16.500 - 84.400) con un costo addizionale di 21.4 miliardi di euro per costi sociali (sensitivity analysis: 5.96 - 30.5 bilioni di euro). La valutazione delle evidenze epidemiologiche e tossicologiche porta, con una probabilità stimata compresa tra 70 e 100% ad un costo legato alla neurotossicità da OP compreso annualmente tra 46.8 e 195 miliardi di euro.

Autismo attribuibile alla esposizione agli EDC

Essendoci pochi studi epidemiologici disponibili gli esperti hanno identificato poche prove sulla incidenza dei disturbi dello spettro autistico attribuibili all' esposizione agli EDC. Sono stati identificati solo due studi osservazionali longitudinali che sebbene ben controllati per i possibili fattori confondenti,

hanno analizzato la esposizione a differenti EDC, con misurazioni diverse, e senza seguire i bambini dopo i dieci anni di età. Come base per la loro stima gli autori hanno utilizzato i dati di uno studio longitudinale di coorte che ha correlato l' aumento della esposizione prenatale agli ftalati con l' incremento del SRS, una scala quantitativa usata per misurare la gravità della compromissione sociale correlata all' autismo nella popolazione generale (social responsiveness score SRR). Gli autori tuttavia segnalano come l' SRS possa essere considerato solo come un indice intermedio delle caratteristiche dello spettro autistico, e come esso non sia specifico solo per queste sindromi, e quindi come si sia deciso di utilizzare i valori estrapolati da questo studio solo come un valore guida. Applicando una prevalenza di autismo dello 0.62%, le stime degli autori suggeriscono (però solo con un 20% -39% di probabilità) che i costi legati alla correlazione tra esposizione agli EDC ed autismo varino annualmente tra 79.8-399 milioni di euro.

ADHD attribuibile alla esposizione agli EDC

Il gruppo di esperti ha identificato tre studi longitudinali ed uno studio cross sectional, attribuendo a queste evidenze un valore tra basso e moderato. Lo studio cross sectional ha evidenziato una forte correlazione tra esposizione a dialchilfosfati e diagnosi di ADHD, basata però su indagine questionaria ai genitori dei bambini affetti. Gli studi longitudinali hanno evidenziato delle correlazioni tra i livelli di un tipo di PBDE rispettivamente nel sangue dei bambini a 4 anni e nel sangue materno, e tra i livelli di dialchilfosfati materni e sintomi di ADHD o punteggi di iperattività. Lo studio ha concluso che ci sono forti evidenze sulla capacità degli IE di contribuire all' incidenza di ADHD nell' uomo. Come base per estrapolare la frequenza di patologia attribuibile a queste esposizioni sono stati utilizzati due indici. I costi sono stati quindi stimati rispettivamente in 2.40 miliardi di euro annui (sensitivity analyses: 1.21 - 2.86 miliardi di euro) ed in 1.74 miliardi di euro (sensitivity analyses: 1.41 - 2.07). Complessivamente queste analisi suggeriscono, con una probabilità compresa tra il 20% - 69%, che i costi per l' ADHD associato ad esposizione a EDC in Europa siano compresi annualmente tra 1.21 e 2.86 miliardi di euro.

Conclusioni

Gli autori di questo studio concludono affermando che i deficit cognitivi legati alle poche sostanze chimiche di cui sono disponibili degli studi epidemiologici hanno un costo annuo per l' intero territorio europeo superiore a 150 miliardi di euro. La maggior parte di questo costo è dovuto alla diffusa presenza di deficit cognitivi, espressi in termini di punti di QI persi, mentre una più piccola anche se sempre consistente quota è dovuta al trattamento ed ai costi sociali delle diagnosi specifiche di ASD e ADHD. Questi risultati sono in accordo con quelli ottenuti ad esempio per il mercurio, in cui i costi associati al deficit cognitivo sono molto maggiori di quelli associati ad una diagnosi specifica. Viene inoltre segnalato come questi valori possano comunque essere sottostimati data la mancata analisi dei possibili effetti sinergici delle sostanze studiate.

Esposizione agli interferenti endocrini e salute riproduttiva maschile

Sempre maggiori sono le evidenze sul ruolo degli IE nelle altera-

zioni della salute riproduttiva maschile, il cui aumento registrato negli ultimi decenni è solo parzialmente ascrivibile a fattori genetici⁹⁻¹⁰. Lo stile di vita sembra infatti avere un ruolo importante. Le maggiori evidenze per tale area si hanno attualmente per quattro associazioni:

1. ftalati ed infertilità;
2. PBDE e criptorchidismo;
3. PBDE e cancro del testicolo;
4. ftalati e riduzione dei livelli ematici del testosterone¹¹.

(I metodi sono riportati nel **Box 3**)

Risultati principali

Infertilità maschile

Sono stati identificati numerosi studi epidemiologici che si occupano di infertilità maschile e che indagano la correlazione tra esposizione agli ftalati e qualità del liquido seminale. La probabilità di un nesso causale tra esposizione agli ftalati ed infertilità risulta elevata, tra il 40% ed il 69%. Da studi di laboratorio risulta che il periodo fetale sarebbe quello più suscettibile a sostanze antiandrogene, mentre il sistema riproduttivo nell'adulto sarebbe meno sensibile e sarebbero richieste alte esposizioni per causare l'infertilità. Nell'intera popolazione l'incremento d'infertilità attribuibile a MBP e MBzP sarebbe del 9.38%. Mettendo insieme le varie stime ottenute e considerando la fecondazione assistita come esito dell'infertilità dovuta ad IE, risulta che l' esposizione agli ftalati ha una probabilità significativa del 40-69% di causare 618.000 fecondazioni assistite pari ad un costo annuo di 4.71 miliardi di euro.

Criptorchidismo

Da uno studio caso controllo di alta qualità riguardante delle coppie madre-bambino danesi e finlandesi si ricava che la esposizione ai polibrominati difenil eteri (PBDE) ha un OR globale pari a 5.6 (95% IC, 1.7 - 18.6) per il criptorchidismo. Applicando i risultati di questo studio ai dati di una revisione sistematica riguardante l'esposizione al PBDE nella popolazione europea risulta che l'OR stimato nei due gruppi a più alta esposizione è rispettivamente di 1.53 e 1.93. Lo studio caso controllo è però di piccole dimensioni e gli esperti ritengono l' evidenza epidemiologia bassa, mentre l'evidenza tossicologica da studi in vitro e su animali risulta elevata. Mettendo insieme i due tipi di evidenza risulta che l'esposizione fetale al PBDE è correlata al criptorchidismo con una probabilità di 40-60% e pertanto significativa. Dal valore di incidenza attribuibile applicato al numero di nati per nazione nel 2010 secondo Eurostat, risulterebbe che 4615 casi di criptorchidismo possono essere attribuiti alla esposizione al PBDE con una probabilità del 40-60% e con un costo corrispondente di 130 milioni di euro (sensitivity analysis, 117 - 130 milioni di euro).

Cancro del testicolo

E' stato identificato ed analizzato un solo studio caso-controllo in cui viene correlata l' esposizione ai PBDE e cancro del testicolo. Si tratta di uno studio piccolo (44 casi e 45 controlli) ed in cui l'esposizione in epoca fetale al PBED viene estrapolata a posteriori, dalla concentrazione materna di PBED al momento dello studio. L' evidenza scientifica è pertanto molto debole e così pure quella tossicologica, la probabilità di un nesso causale è molto bassa (0-19%). Tenendo conto di questi limiti, potenzialmente

Box 3

Metodi

Infertilità maschile

Dallo studio longitudinale europeo (LIFE study) riguardante 501 coppie e che indaga il rapporto tra fertilità ed esposizione a sostanze chimiche, vengono ricavate più informazioni. Lo studio misura infatti la concentrazione urinaria dei metaboliti degli ftalati (monobutil-I MBP e monobenzil-MBzP ftalati) fornendo sia informazioni sull'esposizione a queste sostanze sia informazioni sul rapporto tra concentrazione urinaria e tempo del concepimento. Offre inoltre informazioni sui casi di infertilità intesa come assenza di concepimento dopo 12/24 mesi di rapporti mirati non protetti. Uno studio tedesco su 346 coppie che hanno programmato di avere un figlio, viene utilizzato per verificare qual è in genere il tempo del concepimento dopo un periodo di rapporti mirati e non protetti nelle coppie fertili. I concepimenti nelle coppie fertili avvengono entro i 12 mesi nel 92% dei casi. Altri dati sull'esposizione vengono forniti dalla sorveglianza DEMOCOPHES, biomonitoraggio condotto in 17 paesi europei riguardante 3688 coppie di mamma (sotto i 45 anni) e bambino (6-11 anni). Con i dati a disposizione vengono definiti i percentili di esposizione agli ftalati e per ogni gruppo di livello di esposizione l'OR per la fecondità. Dai dati forniti dal Dipartimento degli affari economici e sociali di 25 paesi europei si ricava quante sono le coppie europee con uomini in età fertile (20-44 anni) alle quali vengono sottratte le coppie fertili che ricorrono alla contraccezione. Come indicatore dell'esito vengono utilizzate le fecondazioni assistite dovute a infertilità maschile, tenendo conto che, secondo i dati a disposizione, il 56% delle coppie non fertili ricorre a tale procedura.

Criptorchidismo

La correlazione tra criptorchidismo e l'esposizione fetale al PBDE viene estrapolata dalla concentrazione di questa sostanza nel latte materno (62 casi e 60 controlli) e nella placenta (92 casi e 185 controlli). L'esposizione nella popolazione europea generale ai i polibrominati difenil eteri (PBDE) viene estrapolata da una revisione sistematica in cui vengono riportati i dati delle concentrazioni nel sangue e nel latte materno della sostanza, tali concentrazioni vengono suddivise quindi in percentili e per ogni range di livello di esposizione calcolato l'OR facendo riferimento ai risultati dello studio caso controllo. Dai valori degli OR calcolati e considerando l'incidenza del criptorchidismo in Europa pari all'1% è stata ricavata l'incidenza attribuibile dei casi di criptorchidismo all'esposizione al PBE.

Cancro del testicolo

Per definire quanto della riduzione dei livelli di testosterone (T) sia dovuto alla esposizione a IE si è fatto riferimento ad uno studio trasversale americano in cui viene identificata una relazione dose - risposta tra concentrazione urinaria di DEHP e MBP e riduzione dei livelli ematici di T in un campione rappresentativo di uomini di età 40-60 anni. I risultati di questo studio vengono quindi applicati ai range di esposizione nella popolazione europea ricavati dallo studio DEMOCOPHES. Una metanalisi di 11 studi longitudinali riguardante una popolazione maschile europea, di età media di 61 anni, seguita mediamente per 10 anni, identifica un aumento della mortalità per tutte le cause correlata ai livelli più bassi di testosterone con un RR di 1.35 (IC 95% 1.13-1.62). Tale RR viene quindi applicato ai vari range di livelli ematici di testosterone nella popolazione generale ricavati da uno studio osservazionale europeo che coinvolge 3174 maschi. Da tutti questi dati si riesce quindi a calcolare un RR di mortalità legata ad una riduzione dei livelli di testosterone dovuta a sua volta alla esposizione a IE.

ogni anno 6830 nuovi casi di cancro al testicolo potrebbero essere imputabili alla esposizione al PBED per un costo annuo pari a 848 milioni di euro.

Mortalità per livelli bassi di testosterone

Secondo studi tossicologici si ricava che DEHP e DBP agiscono inibendo la sintesi di testosterone (T) e tale evidenza è forte. È noto che l'esposizione a questi IE è ubiquitaria. Associando le evidenze epidemiologiche e tossicologiche si evidenzia con una probabilità del 40-69% che nei maschi di età 55-64 anni i livelli più bassi di T sono dovuti alla esposizione agli ftalati con conseguenti 24.800 morti all'anno con una perdita economica di produttività pari a 7.96 miliardi di euro.

Conclusioni

L'esposizione agli IE contribuirebbe ad alterare la salute riproduttiva maschile e il costo annuale per le alterazioni funzionali e le patologie associate sarebbe di circa 15 miliardi di euro, stima che tiene conto solo delle situazioni per le quali vi sono sufficienti studi epidemiologici e le più alte probabilità di nesso causale. Vi è infatti una documentata diffusa esposizione a molti altri IE quali BPA, parabeni, composti perfluorurati e i più recenti ritardanti di fiamma ed inoltre vi è sicuramente un effetto cumulativo dei vari IE che non viene considerato nello studio. Un altro limite riguardante l'esposizione agli IE è rappresentato dal fatto che non vi sono a disposizione dati sui biomarcatori per tutti i paesi europei ed è possibile solo una estrapolazione riguardante la Unione Europea nella sua globalità, senza tener conto di eventuali differenze.

1. Bergman, Åke, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. World Health Organization, 2013.
2. Toffol G. Gli interferenti endocrini: un aggiornamento sulle conoscenze pubblicato dal Programma Ambientale delle Nazioni Unite e dall'OMS.
3. Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100.4: 1245-1255.
4. Grandjean P, Landrigan, P.J. Neurobehavioural impact of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014;13:330-338.
5. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2012;355:240-248.
6. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012;9:490-499.
7. Bartlett ES, Trasande L. Economic impacts of environmentally attributable childhood health outcomes in the European Union. *European journal of public health*. 2014;24:21-26.
8. Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., et al. Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100.4: 1256-1266.
9. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet*. 2009;41:811-815.
10. Juul A, Almstrup K, Andersson AM, et al. Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:553-562.
11. Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U. et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100.4: 1267-1277.