

Inquinanti ambientali e malattie metaboliche nei bambini: conoscenze, dubbi, possibili interventi

Laura Brusadin

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Le malattie metaboliche acquisite in età infantile, quali obesità, diabete e sindrome metabolica, rappresentano un importante problema di salute pubblica. Sebbene negli ultimi anni ci siano dati incoraggianti di una stabilizzazione dei casi di obesità in età pediatrica in diversi paesi, compresa l'Italia, la preoccupazione rimane comunque alta, vista la prevalenza di tale condizione e le sue ripercussioni sulla salute che si protraggono in età adulta [1]. I casi di diabete di tipo 2 sono invece in aumento. Negli USA tra il 2001 ed il 2009 la prevalenza del diabete di tipo 2 è aumentata nei giovani americani del 30.5%. Anche in Italia negli ultimi anni si è registrato un numero crescente di casi di diabete di tipo 2 diagnosticato in età adolescenziale. Vi sono inoltre preoccupanti segnalazioni di comparsa di tale tipo di diabete in età infantile. Nel 2015 è stato infatti registrato un caso in un bambino di 3 anni nel Texas. Vi è ormai unanime accordo che l'aumento di obesità, diabete e sindrome metabolica non può più essere spiegato solo dalla dieta e dall'attività fisica. Ci sono evidenze che negli adulti lo stesso introito calorico e livello di attività fisica si associa nel tempo ad un diverso BMI, maggiore quello registrato negli adulti nel 2006 rispetto a quello registrato nel 1988. L'esposizione precoce a determinati fattori ambientali è considerata ora un'altra possibile causa e tra questi fattori alcuni sarebbero rappresentati da sostanze chimiche che si comportano come interferenti endocrini (IE). Una recente revisione della letteratura fa il punto sulle attuali evidenze epidemiologiche riguardanti questa possibile causa e su cosa si sta facendo o si potrebbe fare, in ambiti diversi di competenza, in termini di prevenzione [2].

Interferenti endocrini ed alterazioni metaboliche

Come noto gli IE sono sostanze chimiche che interferiscono con l'azione degli ormoni nell'organismo. Nel 2002 la dott.ssa Paula Baille-Hamilton per prima ha avanzato l'ipotesi che l'aumento dell'obesità sia correlato all'esposizione a sostanze chimiche presenti nell'ambiente che a basse dosi possono interferire con i meccanismi regolatori del metabolismo. Nel 2006 i dottori Felix Grun e Bruce Blumberg per primi coniano il termine obesogeni, riferito a sostanze chimiche presenti nell'ambiente che possono alterare il normale sviluppo dei meccanismi di controllo del bilancio energetico. Nel 2011 un workshop, promosso dal *National Toxicology Program* americano sul ruolo delle sostanze chimiche ambientali quali composti organici del piombo, ftalati, fumo materno in gravidanza, nicotina, arsenico, pesticidi, Inquinanti Organici Persistenti (POPs), Bisfenolo A (BPA) nello sviluppo di obesità e diabete tipo 2, ha concluso che vi è una correlazione tra diabete tipo 2 ed esposizione ad elevate dosi di arsenico ed ad alcuni POPs. Nel 2012 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'United Nations Environment Programme (UNEP) hanno prodotto una revisione degli studi di laboratorio da cui emerge che TBT, BPA, alcune organoclorine,

pesticidi organofosfati, piombo, PFOA e ftalati agiscono come interferenti endocrini. Sulla base di questi dati e di altre ricerche, la Commissione europea crea una lista di interferenti endocrini sui quali indagare ed un programma di regolamentazione noto come Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). Nel Parma Consensus Statement del 2014 si parla di interferenti metabolici e si afferma che vi è una finestra di particolare suscettibilità a tali sostanze, rappresentata da periodo fetale e primi anni di vita. Negli anni, sia da studi animali che sull'uomo, si sono accumulate sempre più prove sul ruolo che molte sostanze hanno nei confronti dell'insorgenza di diabete tipo 2, obesità e sindrome metabolica.

Tra queste vanno ricordate le seguenti sostanze:

- 1) inquinanti atmosferici (inclusi gli idrocarburi policiclici aromatici);
- 2) BPA (rivestimenti delle lattine, plastica);
- 3) ftalati (cosmetici e plastica);
- 4) ritardanti di fiamma, quali il PBDEs (arredi e apparecchi elettrici);
- 5) composti perfluorurati (PFCs) (prodotti antimacchia, lubrificanti, rivestimenti antiaderenti);
- 6) policlorobifenili (PCBs) (vietato dal 1970 ma persistente nella catena alimentare);
- 7) DDT (vietato dal 1970 ma persistente);
- 8) Tributilstagno TBT (vernici per barche e PVC).

Si tratta dunque di sostanze a cui siamo diffusamente esposti e che sono state dosabili nei tessuti e nel sangue anche di donne in gravidanza. La loro azione è sovrapponibile a quella degli ormoni endogeni, utilizzano prevalentemente gli stessi recettori e come essi agiscono già a livelli bassi di concentrazione seguendo la stessa curva dose effetto di tipo non monotono. I loro effetti dipenderebbero da 3 variabili: livello di esposizione, momento di esposizione e sesso del soggetto esposto. Il periodo fetale è il momento di maggior suscettibilità: gli ormoni guidano lo sviluppo dell'organismo e le sostanze che interferiscono con la loro azione possono alterarlo con ripercussioni anche nell'età adulta. Attualmente più studi di laboratorio sono in atto per identificare con precisione il momento di maggiore suscettibilità agli IE. Uno studio sui ratti ha valutato gli effetti dell'esposizione a basse dosi di BSA in momenti diversi: prima dell'impianto in utero, durante la vita fetale dopo l'impianto, solo durante l'allattamento e nel periodo compreso tra la vita fetale e l'allattamento. Si è visto che il momento di maggiore suscettibilità è il periodo fetale dopo l'impianto, periodo in cui si sviluppa il sistema endocrino. Le conseguenze a distanza sono sul peso corporeo, la tolleranza al glucosio, la funzione delle cellule beta e l'insulino-sensibilità, e variano a seconda dell'età considerata, variando la funzione del

sistema endocrino nel corso della vita. Sempre più conoscenze si sono accumulate sui possibili meccanismi di azione degli IE. Gli IE possono agire sulla differenziazione delle cellule mesenchimali staminali in tessuto adiposo piuttosto che osseo e possono agire anche favorendo l'accumulo di grassi negli adipociti. Nel 2015 la Società di endocrinologia americana ha prodotto un secondo statement sugli IE in cui si indica il loro ruolo etiologico sull'obesità, legato alla precocità dell'esposizione, e sul diabete tipo 2, agendo essi direttamente sulle cellule pancreatiche alfa e beta, sugli adipociti, sulle cellule epatiche e provocando una insulino-resistenza ed iperinsulinemia. Nel Parma Consensus Statement del 2014 viene proposta l'ipotesi che sostanze chimiche ambientali, durante lo sviluppo e/o altre finestre sensibili della vita, possono agire, singolarmente o in associazione, sul controllo dello sviluppo del tessuto adiposo aumentando il numero o il volume delle cellule adipose o alterando l'assunzione di cibo ed il metabolismo attraverso effetti specifici sul cervello, pancreas, tessuto adiposo, fegato, tratto gastrointestinale e tessuto muscolare. Queste sostanze agirebbero come interferenti metabolici alterando la suscettibilità alle malattie metaboliche o il programming, modificando cioè, con meccanismo epigenetico, l'espressione dei geni. Queste alterazioni del programming si possono inoltre trasmettere nelle generazioni, studi di laboratorio evidenzerebbero una trasmissione sino alla terza generazione. Anche nell'uomo vi sarebbe un esempio, quello rappresentato dalle nipoti femmine delle donne che durante la gravidanza avevano assunto il DES (diethylstilbestrol) e che presentano un rischio maggiore di obesità in età adulta. Un riscontro importante è dato dal fatto che alcuni effetti degli IE da esposizione in età adulta possono essere transitori e reversibili. Anche alcuni dei cambiamenti su base epigenetica risultano reversibili, conoscerne i meccanismi e vedere se possono essere corretti rappresenta un tema importante per le prossime ricerche.

Azione di alcuni interferenti endocrini

La revisione che presentiamo si è basata su una ricerca effettuata su PubMed e quindi a mano sulle bibliografie dei vari studi, limitata a quelli in lingua inglese pubblicati su riviste peer-reviewed, ed ha individuato più di 100 lavori in cui l'esposizione era ad una sostanza riconosciuta come IE e l'esito una alterazione metabolica e la cui associazione era misurata o stimata. Tali studi sono stati suddivisi in base al momento in cui era avvenuta l'esposizione.

1. Esposizione prenatale e nel primo anno di vita

Si tratta in genere di studi longitudinali. Le evidenze più forti riguardano l'associazione tra esposizione prenatale al DDE (metabolita del DDT) e più alti valori di BMI nell'infanzia. Tali evidenze derivano prevalentemente dallo studio OBELIX (OBesogenicEndocrine-disrupting chemicals: Linking prenatal eXposure to the development of obesity later in life) che comprende studi sperimentali su animali e studi su più coorti di popolazioni di varie regioni europee. Gli effetti dell'esposizione al DDE compaiono solo ad una certa età. Dai dati del CHAMACOS (Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas) che segue dalla nascita una coorte di una popolazione di agricoltori messicani del Southern California, si ricava che non vi è associazione tra esposizione prenatale a DDE/DDT ed obesità a 7 anni, ma tale associazione emerge in modo significa-

tivo nei maschi a 9 anni. Ulteriori analisi evidenziano che tale associazione non compare sino ai 5 anni e successivamente vi è un progressivo incremento ponderale sino al picco dei 9 anni. Dai dati di questi studi si può dire che l'esposizione in utero a DDT/DDE può influenzare la crescita ponderale in base al livello di esposizione, al sesso ed all'età del soggetto. E' emerso da due studi che l'allattamento al seno per almeno 6 mesi avrebbe un ruolo protettivo nei confronti dell'esposizione prenatale a DDE. Per un altro inquinante organico persistente, il PCBs, non sembra esserci associazione tra esposizione e disturbo metabolico. Tuttavia ciò potrebbe essere dovuto a quale dei 209 componenti della famiglia PCBs viene considerato. Lo studio OBELIX che considera l'esposizione non prenatale, ma nel primo anno di vita al PCB-153° evidenzia infatti una correlazione con un basso peso nei primi 2 anni di vita. Sempre dai dati della coorte CHAMACOS emerge una associazione positiva nei maschi e negativa nelle femmine tra esposizione prenatale al ritardante di fiamma penta BDE e successivo incremento del BMI. Per altri POPs quali diossina ed alcuni composti organo clorurati l'associazione tra esposizione ed alterazioni metaboliche è meno consistente. Per l'HCb numerosi studi evidenziano una associazione tra esposizione prenatale e successivo aumento del tessuto adiposo. Vi è una ricca letteratura su esposizione a composti organici del Pb, i primi composti chimici ad essere etichettati come possibili obesogeni, e successiva obesità. Si tratta in genere però di studi di laboratorio, non essendoci ancora delle ricerche sugli esseri umani. Il solo studio sull'esposizione precoce ai composti organici del Pb ha evidenziato che la presenza di TBT nella placenta è associata a un incremento ponderale a 3 mesi, ma non a 18 mesi. I livelli di esposizione negli essere umani appaiono comunque inferiori alle dosi utilizzate negli studi su animali. Per quanto riguarda l'esposizione agli inquinanti atmosferici non vi sono studi su esposizione prenatale anche se da alcuni dati sembra che una esposizione prenatale possa associarsi ad alterazioni metaboliche nel primo periodo di vita. Studi su arsenico e metalli pesanti evidenziano una associazione positiva tra esposizione ad essi ed aumento dei valori pressori. Due studi sull'esposizione ai moderni pesticidi evidenziano una associazione con alterazioni del metabolismo. BPA e ftalati, pur non essendo persistenti, sono però molto diffusi e frequente è l'esposizione ad essi, inoltre si depositano nel tessuto adiposo. Gli studi di laboratorio riscontrano che il BPA è in grado di alterare il metabolismo. Diversamente, i risultati degli studi riguardanti i bambini sono inconsistenti e ciò potrebbe dipendere da variazioni legate a sesso, etnia, età e stadio puberale. Per quanto riguarda gli ftalati i risultati dipendono dal tipo di ftalati e quindi dalla loro diffusione, ad esempio quelli a basso peso molecolare si ritrovano nei prodotti per l'igiene personale mentre quelli ad alto peso molecolare nel PVC. Un solo studio ha esaminato l'esposizione simultanea a più classi di sostanze chimiche valutando 27 possibili IE. Da tale studio si ricava che l'esposizione a più composti organo clorurati (DDE, HCB e β HCH) è associata ad un sovrappeso a 7 anni, anche se non è possibile stabilire il ruolo giocato da ogni singolo componente. Si conclude che la maggior parte degli studi longitudinali individuati, pur con i limiti di tale tipo di studi, evidenzerebbe una possibile associazione tra l'esposizione prenatale a sostanze chimiche ed una alterazione del metabolismo in epoche successive.

2. Esposizione dopo il primo anno di vita

La maggior parte degli studi analizzati sono studi trasversali e molti fanno riferimento ai dati dei rapporti biennali del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), ampia sorveglianza trasversale della popolazione degli USA condotta dal CDC. Per quanto riguarda gli inquinanti atmosferici, ad eccezione di uno studio, tutti gli altri, sia longitudinali che trasversali condotti in paesi diversi, evidenziano una correlazione tra esposizione nei bambini e sviluppo di alterazioni metaboliche quali aumento del BMI, insulino-resistenza ed altre manifestazioni della sindrome metabolica. Per metalli, arsenico, PFCs e pesticidi i risultati sono inconsistenti, sono tutti studi trasversali condotti in tempi diversi e quindi con possibili diversi livelli di esposizione. Per BPA e ftalati i dati sono più consistenti rispetto a quelli dell'esposizione prenatale, anche se derivano da studi prevalentemente trasversali. Vi è riscontro di associazione tra esposizione a BPA e aumento del BMI ed obesità, e tra ftalati ed alterazioni metaboliche. L'associazione dipende da razza, sesso, stadio puberale e dal tipo di metabolita degli ftalati. DEHP, uno dei più diffusi nel mondo e che è stato sostituito dal DINP proprio per il rischio per la salute ad esso correlato, risulta associato ad insulino resistenza in soggetti di 12-19 anni, ed aumento della pressione arteriosa nei soggetti di 6-19 anni. I metaboliti del sostituto DINP risultano però anch'essi associati alle stesse alterazioni negli stessi gruppi di età di soggetti americani. Studi che valutano una esposizione multipla in tale fascia di età troverebbero una associazione tra esposizione ad IE ed alterazioni metaboliche.

Dalla revisione emerge, come sottolineato dalle autrici, che studi simili talvolta presentano risultati contrastanti. Ciò potrebbe trovare spiegazione nel fatto che riguardano popolazioni con diverso assetto genetico, diverse abitudini alimentari, diversi stili di vita e che un dato effetto viene cercato e misurato in età diverse. I singoli studi inoltre valutano generalmente singole esposizioni, singoli fattori, ma nella realtà l'esposizione di donne gravide, neonati, lattanti e bambini è multipla. Studi su animali evidenziano che esposizioni a basse dosi di diverse sostanze chimiche concorrono ad aumentarne l'effetto. Un esempio è rappresentato dai topi esposti a miscele di piccole dosi di comuni sostanze chimiche in associazione con una dieta ricca di grassi che riportano poi, in età adulta, disturbi metabolici. L'effetto, come detto, dipende anche dall'età in cui viene cercato, manifestandosi in epoche diverse della vita: nelle femmine dei topi esposti a IE la tolleranza al glucosio a 7 settimane è migliore di quella dei controlli, poi peggiora a 12 settimane di vita. La genetica ha la sua importanza. La stessa esposizione all'arsenico ha effetti diversi a seconda della sua metabolizzazione nell'organismo che è geneticamente determinata. Lo stesso vale per l'esposizione prenatale ai pesticidi nei confronti della quale il possedere alcuni alleli rende più a rischio di sviluppare delle alterazioni metaboliche.

Anche il fumo, interagendo con le sostanze chimiche, può intervenire nell'aumentare il rischio. L'esposizione prenatale ai pesticidi si associa ad un maggior incremento del BMI se la madre ha fumato durante la gravidanza e così pure peggiorano gli esiti metabolici associati ad inquinamento atmosferico se in contemporanea vi è anche l'esposizione al fumo di seconda mano.

Gli studi che prendono in considerazione più esposizioni sono però molto pochi e ciò potrebbe costituire un altro interessante ed importante ambito di ricerca per il futuro. Sempre più viene riconosciuto un ruolo importante anche al microbioma, il cui stato di salute è associato al benessere metabolico dell'individuo, in particolare, da quanto si ricava da studi di laboratorio, in termini di obesità, insulino resistenza e diabete. L'assunzione di antibiotici nel primo semestre di vita, alterando il microbioma, si accompagnerebbe ad un aumento della massa corporea a 10 e 38 mesi. Alla base di ciò vi sarebbe una interazione tra microbioma e sostanze chimiche ambientali nei confronti del metabolismo.

Possibili interventi

Le conoscenze sino ad ora acquisite sono alla base di programmi e materiale informativo prodotti da società scientifiche ed associazioni americane ad uso di medici e cittadini. Tali interventi sono supportati dal fatto che modificare alcune abitudini modifica il grado di esposizione. Cinque giorni di dieta a base di cibi biologici riduce sensibilmente la presenza di pesticidi nelle urine, così pure l'assunzione di pesce fresco non conservato in confezioni di plastica si accompagna ad una riduzione degli ftalati e BPA nelle urine. Di conseguenza, come affermato nel Parma Consensus Statement, ridurre l'esposizione a sostanze chimiche previene obesità e malattie metaboliche. Nella pubblicazione da noi analizzata le autrici presentano un elenco di interventi messi in atto nel loro paese. Uno di questi è rappresentato da "The Pediatric Environmental Health Toolkit" promosso dalla American Academy of Pediatrics e che comprende una guida ("Green Book") con informazioni su come evitare l'esposizione a sostanze chimiche quali arsenico, piombo, mercurio e pesticidi. Altro esempio di intervento è quello dell'American Congress of Obstetricians and Gynecologists che fornisce raccomandazioni ai medici e volantini informativi per le pazienti al fine di ridurre l'esposizione a IE in gravidanza, dichiarando che l'esito positivo di una gravidanza non è solo un neonato sano, ma un individuo predisposto ad avere una vita sana.

Modificare lo stile di vita non annulla però completamente l'esposizione, in quanto molte sostanze che agiscono come IE sono ubiquitarie. Il solo intervento dei sanitari ed il comportamento virtuoso del singolo cittadino non sono pertanto sufficienti, è infatti storicamente dimostrato che gli interventi più efficaci sono quelli legislativi. Ne è esempio la riduzione del 70% dei livelli di piombo nel sangue dei bambini a distanza di 15 anni dall'entrata in vigore della norma per la rimozione del metallo dalla benzina e dalle lattine saldate. L'attuale legge federale americana riguardante l'uso dei prodotti chimici, la "Substances Control Act" (TSCA) risale al 1976 ed è stata promulgata con l'intento di fornire all'Agenzia per la Protezione dell'Ambiente (EPA) l'autorità di richiedere ai produttori di nuove sostanze chimiche di testarne la sicurezza prima dell'immissione nel mercato e l'autorità di vietarne la vendita se ritenute dannose per la salute. Tuttavia, il fatto che l'EPA dovesse tener conto ragionevolmente anche delle conseguenze economiche delle sue decisioni, ha limitato l'efficacia delle sue azioni di controllo. Ci sono stati più tentativi per modificare tale legge sino ad arrivare all'approvazione da parte del Congresso americano della legge "Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act" il cui intento è di fornire l'EPA di un nuovo sistema di valutazione e gestione del

rischio dei prodotti chimici in commercio con scadenze inderogabili. Aspetto importante di tale legge è che in essa non si prevede più il vincolo economico per le azioni dell'EPA, che, nella precedente legge, era richiesto fossero le meno onerose possibili. Le autrici della revisione sottolineano che le misure di controllo hanno esse stesse una ricaduta economica positiva. Si stima infatti che l'eliminazione del BPA potrebbe prevenire 6.000 casi di bambini obesi negli USA con un beneficio economico annuo di 1.74 miliardi di dollari. La regolazione riguardante i pesticidi è a sé, infatti le decisioni dell'EPA si basano su due diversi statuti (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act [FIFRA] e Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [FDCA]) e tale regolamentazione è ritenuta inadeguata su più punti, ad esempio vi sono poche informazioni sulla loro azione sulla salute, sulla quantità di pesticidi che permangono sui prodotti agricoli immessi nel mercato e sul livello di esposizione in base al tipo di cibi consumati. In tal senso l'AAP ha richiesto di migliorare le politiche e le pratiche riguardanti i pesticidi in considerazione della ricaduta sulla salute dei bambini. Accanto alle leggi federali vi sono inoltre le leggi dei singoli stati che possono riguardare singole sostanze chimiche o diverse sostanze. Alcuni stati hanno legiferato per alcuni IE, in 12 stati è stato vietato l'uso del BPA per i biberon, in 3 stati sono stati vietati gli ftalati nei prodotti per l'infanzia. Emerge ora il problema a carico di nuove sostanze, ritenute sicure, e che hanno sostituito quelle vietate. Esempio di tali "incresciose alternative" è il DINP che ha sostituito il DEHP e che si è dimostrato avere anch'esso una azione di interferente endocrino nei bambini. La "chimica verde", termine coniato nel 1991 da Paul Anastas, può fornire un aiuto a questi problemi. Tra i suoi vari obiettivi ha infatti quello di sostituire vecchie sostanze con altre della stessa efficacia, ma sicure per l'uomo e l'ambiente. Mentre in Europa da 30 anni è accettato il principio di precauzione, negli USA ci sono pochi esempi di applicazione di tale principio. Diverse società di professionisti quali l'American Public Health Association (APHA), la Endocrine Society e la American Nurses Association sostengono l'applicazione del principio di precauzione nelle politiche ambientali americane.

Abbreviazioni:

DDE	Diclorodifenildicloroetilene
HCB	Esaclorobenzene
PBDE	Eteri bifenili polibromurati
PCB	Policlorobifenili
PFC	Composti perfluorurati
PFOA	Acido perfluorooottanoico
PoPs	Prodotti organici persistenti
TBT	Tributyl tin

1. Il sistema di sorveglianza Okkio alla salute: risultati 2014
2. K. Russ, S. Howard. Developmental Exposure to Environmental Chemicals and Metabolic Changes in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46:255-28

Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)

mail: pump@acp.it