

## FEMMINA, MASCHIO E CONTAMINANTI CHIMICI: RISCHI DIFFERENTI?

Alberto Mantovani e Francesca Baldi

*Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

A grandi linee la ricerca nel campo sanitario segue due indirizzi: uno è quello che affronta la malattia, elaborando strategie di cura, realizzando farmaci e vaccini (gran parte dei premi Nobel per la Medicina hanno sinora portato contributi innovatori in questo campo). L'altro indirizzo è quello della prevenzione: non studiare le malattie per curarle ma studiarne le cause, soprattutto i fattori di rischio, per ridurle (purtroppo, in molti casi, eliminarle è impossibile).

L'alimentazione è la base della vita e la nostra dieta è un'importante fonte di esposizione a molte sostanze: alcune di esse sono indispensabili o hanno comunque un effetto benefico, se assunte a dosi non eccessive (proteine, vitamine, sali minerali, ecc), altre sostanze possono avere un effetto positivo o negativo a seconda di fattori quali la dose e l'età (ad esempio sostanze "attive" vegetali come i fitoestrogeni), mentre altre sostanze sono del tutto indesiderate (ad esempio sostanze contenute nelle plastiche che possono contaminare gli alimenti: bisfenolo A e ftalati). Considerando che tutti mangiamo, è facile capire l'importanza che riveste la sicurezza della catena alimentare.

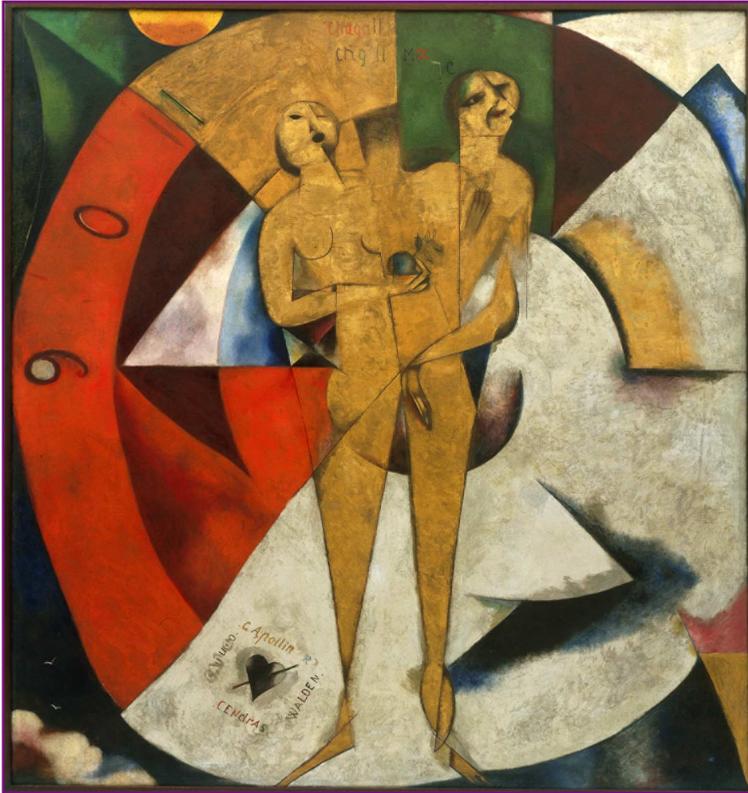
Col fine della prevenzione è nato da poco più di un anno il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare dell'ISS, che mira alla sicurezza nella produzione degli alimenti tramite una valutazione dei possibili rischi dai campi alla tavola. Si va dal controllo degli inquinanti nel momento della produzione degli alimenti fino alle nostre abitudini, agli stili di vita potenzialmente nocivi che possono essere prevenuti o modificati.

Importante è avere coscienza che la prevenzione non può riguardare un "individuo medio", con caratteristiche standard, ma deve tenere conto delle persone considerando le loro differenze di genere (Figura 1), di età ed i vari stadi della vita ad esempio gravidanza, crescita, ecc. (Figura 2).

Nel valutare una sostanza si devono prendere in considerazione gli effetti, la quantità e gli individui con cui viene in contatto.

- *Gli effetti.* Cosa "fa" la sostanza? Per sostanza intendiamo un pesticida, un contaminante, una diossina, un additivo. Bisogna conoscerne gli effetti e capire se può provocare una malattia grave oppure se può essere dannosa solo per certe persone, come gli alimenti che danno intolleranza.

- *La quantità.* Sappiamo che è la dose che fa il veleno. Se una sostanza è estremamente tossica, ma appena emessa nell'ambiente si disperde, può costituire un pericolo per gli addetti alla sua produzione, ma non un problema di contaminazione dell'ambiente e degli alimenti. Una sostanza molto meno tossica, invece, ma prodotta in grandi quantità e persistente nell'ambiente, si accumula nei nostri organismi tramite l'alimentazione. Alla quantità sono legate altre due com-

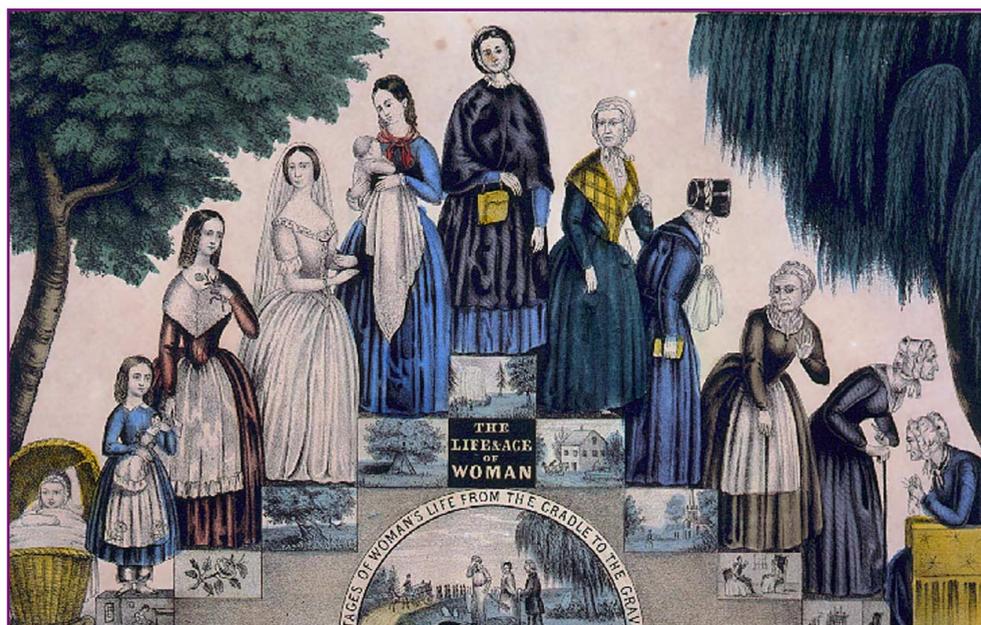


**Figura 1** - La differenza di genere. Marc Chagall, "Hommage à Apollinaire". L'immagine è riprodotta su gentile concessione della Collection Van Abbemuseum, Eindhoven, The Netherlands. Fotografia: Peter Cox

ponenti. *La durata dell'esposizione*: acuta (un avvelenamento); a breve termine; a lungo termine. *L'effetto cocktail*: può succedere quando accumuliamo parecchie sostanze indesiderate che, sebbene siano ciascuna a livelli molto bassi, se hanno lo stesso bersaglio potrebbero avere la capacità di sommarsi tra loro causando tossicità. Quindi il rischio è dato dall'interazione tra l'azione della sostanza e la quantità presente nell'ambiente e la nostra diversa vulnerabilità.

- *Gli individui con cui la sostanza viene in contatto*. Fino a non tanto tempo fa si pensava di valutare il rischio senza tenere conto delle differenze della popolazione. Da una decina di anni si tiene in considerazione il fatto che non siamo tutti uguali. Ci differenziano l'età, e naturalmente il genere, cioè l'essere maschio o femmina.

La suscettibilità genetica è una variabile prettamente individuale: gli individui hanno differenti soglie di resistenza ai fattori di rischio. Un esempio è la capacità di metabolizzare, cioè di smaltire certi pesticidi, che divide la popolazione umana grosso modo in due gruppi: esistono i metabolizzatori lenti, muniti di sistemi biochimici che lavorano più lentamente e quindi smaltiscono più lentamente le sostanze



**Figura 2** - La differenza di età. "The life & age of woman. Stages of woman's life from the cradle to the grave". L'immagine è riprodotta su gentile concessione della Library of Congress, Washington, DC (USA), Prints and Photographs Division, LC-USZC4-3651

e i metabolizzatori veloci, le cui variazioni biochimiche consentono una particolare velocità di metabolizzazione.

Da quando eravamo "scimmie sugli alberi" siamo abituati a metabolizzare i veleni vegetali. Oggi abbiamo il problema di metabolizzare sostanze con cui siamo a contatto da massimo tre generazioni e il nostro organismo deve elaborare diverse modalità. La sensibilità agli inquinanti è conseguente anche all'alimentazione e agli stili di vita. Sappiamo ad esempio che il fumo predispone all'azione di certe sostanze cancerogene mentre una dieta ricca di vitamine antiossidanti, contenute soprattutto in frutta e verdura, cioè vitamina E, A, C, riduce gli effetti degli inquinanti chimici.

Ma molto più che per la genetica e gli stili di vita, noi differiamo per l'età – feto, bambino, adolescente, adulto, anziano – e per il genere, maschile o femminile.

## Inquinanti e ormoni

Una delle variabili alla base della differenza di genere è quella ormonale.

Gli ormoni sono messaggeri chimici prodotti dall'organismo e la loro funzione fondamentale è quella di regolare la differenziazione tra i sessi e lo sviluppo dell'individuo. Ricordiamoci che anche nei maschi è presente l'ormone femminile, l'estradiolo, così come nelle femmine è presente il testosterone: la differenza è data dal rapporto tra questi due ormoni.

Gli ormoni sono regolatori fondamentali dello sviluppo umano: un'interferenza alla loro azione durante le fasi di crescita può avere effetti permanenti sui tessuti,

sull'apparato riproduttivo, sull'apparato nervoso, più sensibili alla modulazione ormonale. Un organismo adulto invece ha la possibilità di recuperare a meno che non sia esposto a livelli molto alti di inquinanti. In sintesi, la soglia di vulnerabilità per il feto e per il bambino è più bassa, cioè rispetto all'adulto è sufficiente una minore quantità di sostanza inquinante, e soprattutto cambia la gravità degli effetti a parità di dose.

Gli inquinanti e le altre sostanze che alterano gli ormoni vengono definiti *interferenti endocrini*. La complessità nel capire l'azione degli interferenti endocrini, è data dal fatto che gli ormoni sono un sistema di regolazione (una "rete") che modula lo sviluppo e l'attività dell'intero organismo: l'alterazione di un ormone si può ripercuotere su tutti gli altri ormoni della rete, con un effetto a cascata che finisce con il coinvolgere lo sviluppo corporeo e neurologico.

Interferenti endocrini sono, ad esempio, le diossine, prodotti di combustione che si accumulano nell'ambiente e, di conseguenza, negli alimenti, o alcuni dei pesticidi che usiamo contro i parassiti degli animali e dei vegetali nella produzione di alimenti.

I pesticidi sono sostanze tossiche per definizione: derivando tutti gli esseri viventi dagli stessi meccanismi cellulari, è molto difficile che un pesticida danneggi solo il parassita senza danneggiare anche gli esseri umani.

### **Quali sono gli interferenti endocrini?**

Ecco alcuni esempi fra i più noti

Contaminanti persistenti che si accumulano nell'ambiente negli organismi:

*policlorobifenili (PCB), diossine, arsenico*

Pesticidi, biocidi, sostanze utilizzate in zootecnia,  
molto attivi, tossici, ma anche ben conosciuti:

*dicarbossimidi, triazoli, etilene tiourea*

Sostanze industriali e presenti nei prodotti di consumo (plastiche, vernici, cosmetici),  
meno tossiche di pesticidi e diossine, ma meno conosciute e meno controllate:

*bisfenolo A, ftalati, polibromodifenileteri (PBDE)*

Composti naturali, come quelli assunti negli integratori; conta la quantità:

*fitoestrogeni, e anche qualche sostanza indispensabile  
se assunta in dosi eccessive (iodio, vitamine A e D)*

### **Perché ci preoccupano?**

Hanno effetti a lungo termine sul sistema riproduttivo, immunitario, nervoso e  
sulla predisposizione ai tumori e/o sul loro sviluppo

Possiamo essere esposti a sostanze multiple con gli stessi bersagli/meccanismi  
attraverso la dieta e l'ambiente

La nostra suscettibilità è associata allo "stato endocrino"  
e quindi alle fasi del ciclo vitale e al genere dell'individuo

Altre sostanze potenzialmente pericolose sono quelle contenute nelle plastiche a contatto con gli alimenti, perché passano nel cibo. Ad esempio, pochi anni fa si verificò un allarme abbastanza giustificato riguardo il bisfenolo A, che passava dai biberon in plastica (policarbonato) al latte. Adesso gli additivi delle plastiche sono una priorità per il grande programma europeo "REACH", che ha cominciato a rivalutare tutte le sostanze chimiche prodotte o utilizzate in Europa.

Altre ancora sono le sostanze ignifughe come i polibromodifenileteri (PBDE), che non sono terribilmente tossiche, ma essendo prodotte in quantità elevate, persistono e si accumulano nell'ambiente e negli alimenti e sono, quindi, poco controllabili.

Sostanze che danneggiano gli ormoni sono presenti anche nei vegetali, ad esempio i fitoestrogeni. A piccole dosi i fitoestrogeni hanno effetti positivi, soprattutto nella donna in menopausa: possono aiutare nella prevenzione del cancro alla mammella o dell'osteoporosi. Con la moda degli integratori, delle sostanze bioattive, rischiamo però di assumere dosi estremamente superiori alle nostre esigenze; sostanze naturali, che dovremmo saper metabolizzare sinché le assumiamo a livelli naturali, con un uso massiccio diventano problematiche.

Abbiamo poi il problema delle miscele. Dosi anche piccole di sostanze potrebbero combinarsi con altre, con un effetto cocktail, soprattutto nel momento in cui l'esposizione riguarda donne incinte, e quindi feti, e bambini.

A questo proposito consideriamo l'effetto diverso di sostanze a seconda che riguardino feti maschili o femminili. Facciamo l'esempio del bisfenolo A contenuto nelle plastiche. Un feto maschio esposto *in utero* a questa sostanza con azione simil estrogenica potrà riportare problemi all'apparato riproduttivo, avrà cioè più probabilità in età adulta di non riuscire ad avere figli, e un maggior rischio di tumore al testicolo, patologia in aumento negli ultimi anni.

Nel caso di una femmina non conseguiranno problemi di infertilità, quanto un iperstimolo nei tessuti, ad esempio utero e mammella, a proliferare, con conseguente maggiore rischio di cancro. L'iperstimolo comporta anche una pubertà precoce.

Anni fa il farmaco dietilstilbestrolo (usato prevalentemente negli Stati Uniti), veniva prescritto per regolarizzare gli ormoni in gravidanza. Funzionava magnificamente, ma il problema era rappresentato dagli effetti sul feto, specie di sesso femminile. Dopo venti anni, alcune delle bambine che erano state esposte a questo farmaco durante la gravidanza della madre, hanno sviluppato forme tumorali. Questo naturalmente non in tutti i casi, ma in chi aveva altri fattori di rischio concomitanti.

## Lo iodio e la tiroide

Anni fa nel nostro Paese si faceva una vita estremamente semplice, non si viaggiava, non si trovava il pesce fresco nelle zone interne, distanti dal mare, specie nei paesi delle Alpi del Piemonte o della Lombardia. Questo ha comportato per tanti anni forti carenze di iodio. Lo iodio si trova anche nel latte, della mucca o delle mamme, ma nelle località distanti dal mare il latte ne contiene pochissimo.

La carenza di iodio provoca casi di gozzo e rallentamento dello sviluppo fisico, soprattutto cerebrale. Il problema della carenza di iodio nel nostro Paese adesso sembra risolto con l'uso di sale iodato in molte zone dell'arco alpino. In molte nazioni africane, in molti paesi in via di sviluppo, che hanno problemi di sottoalimentazione, dove non viene distribuito sale iodato, il dramma ancora esiste.

Una donna giovane esposta a sostanze che rallentano l'attività della tiroide, soprattutto *in utero* o da bambina, avrà una maggiore probabilità di aborto spontaneo o di morte del feto. Questo perché, come in tutte le specie animali, l'effetto di rallentamento sulla tiroide ha un primo impatto di rallentamento in generale nelle prime fasi dello sviluppo del feto e del bambino; nelle donne può compromettere anche la futura capacità di portare a termine una gravidanza. È quindi importante assumere un adeguato quantitativo di iodio con l'alimentazione.

## L'ambiente

Esistono malattie di genere che hanno cause ambientali. È stato citato prima l'esempio del tumore al testicolo per il maschio. Riguardo alle donne, una malattia sempre più frequente è l'endometriosi, che consiste nella presenza di tessuto uterino, sotto forma di noduli, fuori dell'utero, nell'addome o nelle ovaie: provoca infiammazione e dolori durante il periodo mestruale e può portare alla sterilità. Tra i tanti fattori responsabili di questa patologia, sicuramente un ruolo determinante è quello giocato dalla "estrogenizzazione"; è quindi molto probabile, ed oggetto di studio, l'azione degli interferenti endocrini.

Il rapporto testosterone-estrogeni ha molte più ricadute di quanto non si pensi. Maschi e femmine trattengono, trasformano e smaltiscono in maniera differente alcune sostanze tossiche. Il maschio, ad esempio, smaltisce più lentamente la cocaina, quindi ne soffre di più, ma metabolizza meglio l'alcol. La donna soffre di più per l'accumulo di metalli nelle ossa (piombo e cadmio) soprattutto nei periodi di maggiore cambiamento ormonale, cioè durante la gravidanza e la menopausa e smaltisce meglio alcuni metalli tossici (meglio conosciuti come metalli pesanti), tra questi ad esempio l'arsenico, principalmente nella fase tra la pubertà e la menopausa, nel momento in cui è alto il livello di estrogeni.

Questo ci conferma che dobbiamo condurre studi mirati a distinguere e valutare i diversi effetti nel maschio e nella femmina. Noi ricercatori dobbiamo proteggere la popolazione facendo ricerche in questa direzione, i politici debbono contribuire fornendoci le strutture e le risorse per poter lavorare.

E noi cittadini cosa possiamo fare? Possiamo fare qualcosa: non molto, ma possiamo.

Dobbiamo controllare e ridurre il più possibile i comportamenti a rischio: se non si può fare a meno di fumare almeno cercare di ridurre il numero di sigarette, controllare il consumo di alcolici, evitare un'alimentazione non bilanciata ad esempio troppo ricca di grassi come quella nei fast food. Un organismo più sano è meno vulnerabile ai rischi dell'ambiente. Non dobbiamo imbottirci di integratori, che rischiano di fare peggio se non vengono assunti con criterio e dietro consiglio medico, perché le vitamine e i sali minerali nel momento in cui sono in eccesso diventano tossici (es. ipervitaminosi); come sempre è la dose che fa il veleno. Molto meglio un'alimentazione variata.

Dobbiamo consumare poco sale, e quel poco che si consuma è meglio sia iodato.

Nel momento in cui una donna decide di avere un bambino può prendere in considerazione di assumere acido folico che riduce il rischio di malformazioni congenite. Va assunto un mese prima e tre mesi dopo l'inizio della gravidanza.

Quando ci rapportiamo con l'ambiente dobbiamo usare la testa. In campagna ancora c'è gente che brucia i rifiuti di plastica all'aperto, che è purtroppo il modo

migliore per produrre diossine. C'è chi usa i pesticidi tossici, quelli che richiedono il possesso di un apposito patentino, nell'orto o nella vigna dietro casa dove magari giocano i bambini.

L'informazione ci permette di fare qualcosa. Non è vero che tutto è inquinato, non è vero che tutto fa male; esistono situazioni più o meno a rischio e noi possiamo con i nostri comportamenti ridurre il nostro rischio personale.