

Contaminanti alimentari: possibili rischi nell'infanzia

Lucio G. Costa

Facolta` di Medicina e Chirurgia

Universita` di Parma

GLI ALIMENTI
RAPPRESENTANO UNA
DELLE FONTI PRIMARIE DI
ESPOSIZIONE A
SOSTANZE TOSSICHE
NELL'ADULTO E NEL
BAMBINO

Contaminanti presenti nel cibo

- **Residui di pesticidi.** (frutta e ortaggi)
- **Farmaci usati negli animali utilizzati come alimento.** Residui di antibiotici e ormoni (carne, uova, latte).
- **Metalli pesanti.** Piombo, metilmercurio, arsenico (frutta, pesce, molluschi)
- **Composti organici alogenati.** PCBs, diossine, insetticidi organoclorurati, composti bromurati (pesce, latte e derivati, carne, pollame)

Contaminanti presenti nel cibo

- **Micotossine**

Aflotossine (mais, arachidi, latte).

Fumonisine (mais).

Ocratossina (grano, arachidi).

- **Tossine di pesci e molluschi**

Sassitossina (molluschi)

Acido domoico (molluschi)

Tetrodotossina (pesce palla; *fugu*)

Contaminanti presenti nel cibo

- **Agenti microbiologici.**
Clostridium botulinum (cibi in scatola)
Bacillus cereus (riso)
Escherichia coli (carne, ortaggi)
- **Prioni.** (carne)
- **Sostanze prodotte durante la cottura.**
Amine eterocicliche, policarburi aromatici, acrilamide (carne, patate fritte, caffè)
- **Composti presenti in materiale a contatto con gli alimenti.** Plasticizzanti, ritardanti di fiamma

Contaminanti presenti nel latte materno

- Insetticidi organoclorurati (DDT, heptachlor, chlordane)
- Bifenili policlorurati (PCB)
- Diossine e furani (TCDD, PCDF)
- Ritardanti di fiamma (PBDE)
- Altri POPs (tricloroetilene, esaclorobenzene)

- Piu` raramente: metalli pesanti, nicotina

Le fasi della valutazione del rischio

- **Identificazione degli effetti tossici**
- **Caratterizzazione del rischio**
- **Gestione del rischio**
- **Considerazioni rischio/beneficio**

NOEL, NOAEL e LOAEL

NOEL = No Observed Effect Level

NOAEL = No Observed Adverse Effect
Level

LOAEL = Low Observed Adverse Effect
Level

(Valori derivati da studi cronici/subcronici
nell'animale-specie ed end-point piu' sensibili)

RfD = Reference Dose

ADI = Acceptable Daily Intake

- Stime dell'esposizione per tutta la vita ad un agente tossico che si presume non abbia alcun effetto avverso sulla salute

- **$RfD \text{ o } ADI = NOAEL / UF \times MF$**

UF = Fattori di incertezza

MF = Fattori modificanti

Valori di UF e MF

- **UF = 10** **Variazioni tra specie
(animale → uomo)**
- **UF = 10** **Variazioni intraspecie**
- **UF = 10** **Se e' disponibile solo la
LOAEL**
- **UF = 2-10** **Se i dati sperimentali sono
inadeguati**
- **MF = 2-10** **Se c'e' evidenza di una
popolazione
particolarmente
susceptibile**

Esempio

NOAEL = 100 mg/kg/die

ADI = $100/10 \times 10 = 1$ mg/kg/die

Se c'è evidenza che il composto è particolarmente tossico durante lo sviluppo:

NOEL = 100 mg/kg/die

ADI = $100/10 \times 10 \times 10 = 0,1$
mg/kg/die

La tossicologia nello sviluppo

- Anche dal punto di vista tossicologico, il bambino non va visto come un "piccolo adulto". Si distinguono solitamente 6 fasi nello sviluppo (American Academy of Pediatrics):
- Feto (con diverse fasi in questo periodo)
- Neonato (nascita -2 mesi)
- Infante (2 mesi -2 anni)
- Bambino in eta` prescolare (2 - 6 anni)
- Bambino in eta` scolare (6 -12 anni)
- Adolescente (12 -18 anni)

Fattori che possono contribuire a differenze di effetti tossici legati all'età`

Tossicocinetici	Assorbimento Distribuzione Eliminazione Biotrasformazione
Tossicodinamici	Espressione del bersaglio durante lo sviluppo
Esposizione	Dose maggiore sia per kg di peso, sia per m ² di area corporea

Tossicocinetica: BIOTRASFORMAZIONE

- Il neonato, l'infante e il bambino in età prescolare possiedono una limitata capacità rispetto all'adulto di detossificare sostanze tossiche
- I sistemi enzimatici coinvolti in queste reazioni (es. citocromi P450, varie esterasi) si sviluppano nel periodo postnatale

Tossicodinamica: SVILUPPO DEL SNC

- Il SNC si sviluppa nell'arco di molti mesi e anni e durante questo periodo presenta "finestre di suscettibilità" diverse
- L'esposizione a sostanze tossiche può portare ad effetti avversi diversi nel feto e nel bambino rispetto all'adulto (es. piombo)

Esposizione

- Il bambino consuma una quantità di cibo (per kg di peso corporeo) superiore a quella dell'adulto
- L'alimentazione del bambino è diversa anche dal punto di vista qualitativo (es. residui di pesticidi negli omogenizzati)
- Il bambino può essere esposto ad altre sostanze tossiche per via orale (es. piombo nelle vernici)

Un esempio di sostanza
particolarmente tossica durante
lo sviluppo: il metilmercurio
(MeHg)

MERCURIO (Hg)

- Utilizzato nell'industria chimica ed elettronica. In disuso in campo odontoiatrico e medico (termometri). Non più usato in agricoltura.
- Esiste in varie forme chimiche:
 - Hg elementare in forma di vapori
 - Hg inorganico (sali mercurici e mercuriosi)
 - Hg organico (metilmercurio)

Tossicità del mercurio organico

- Il metilmercurio (MeHg) è altamente solubile, ben assorbito dal tratto gastrointestinale e passa facilmente la barriera emato-encefalica e la placenta.
- Il bersaglio principale è il **SNC**, in particolare nel feto, dove il MeHg causa morte neuronale a livello corticale e cerebellare. La sintomatologia clinica è caratterizzata da parestesia, atassia, debolezza muscolare, perdita di vista e udito, tremori, coma, morte. A livello fetale si ha un'alterazione della migrazione dei neuroni corticali

Mercurio: la tragedia di Minamata

- Negli anni '50 nella zona industriale della baia di Minamata in Giappone vennero riportati moltissimi casi di bambini nati con gravi problemi neurologici
- La causa fu attribuita al consumo da parte delle madri di pesce altamente contaminato con metilmercurio
- La fonte primaria dell'inquinamento erano diverse industrie locali che scaricavano scorie di mercurio inorganico nella baia
- Batteri inorganici erano in grado di biometilare il mercurio, che in forma organica era poi assorbito e si accumulava nei pesci



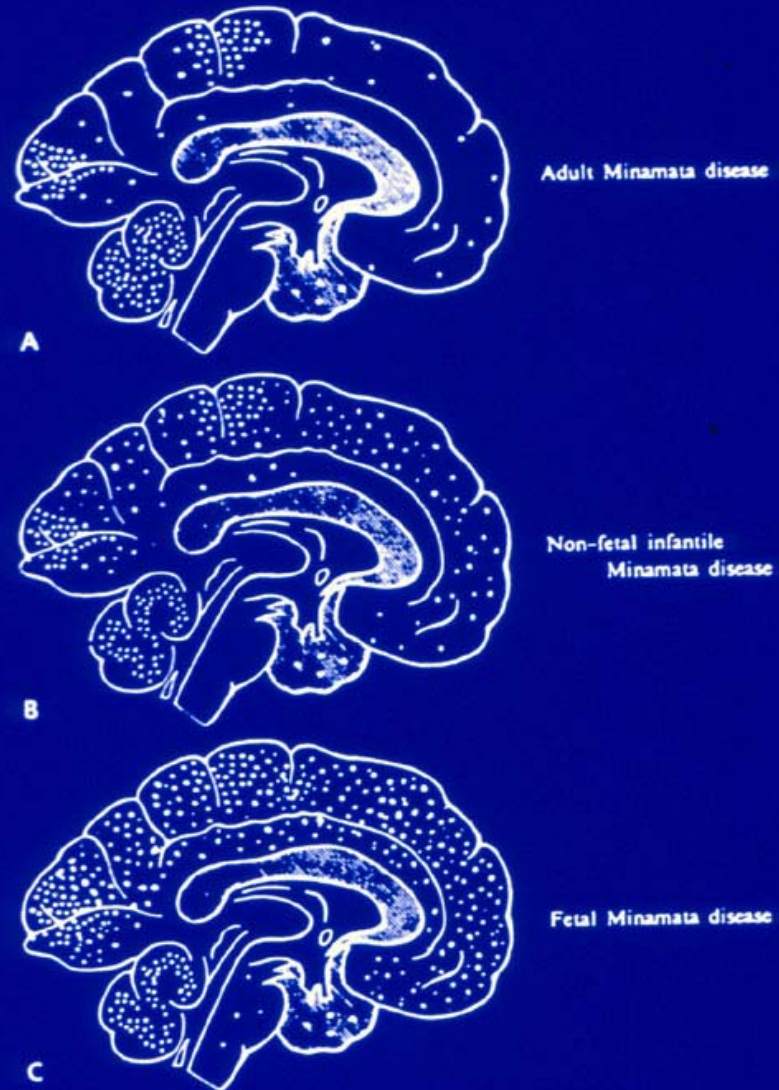


FIG. 1. Comparison of the distribution of lesions among the adult (A), nonfetal infantile (B) and fetal infantile (C) Minamata disease. From Takeuchi (67), with permission.

T.M. Burbacher et al., *Neurotoxicol. Teratol.* 12:191-202, 1990.

Il pesce come fonte di metilmercurio

- La fonte principale di esposizione a mercurio nella popolazione in generale e` rappresentata dal consumo di pesce (EFSA, 2005)
- I livelli piu` alti di MeHg si hanno nei pesci piu` grossi (pesce spada, tonno ecc.)
- Il MeHg non e` rimosso/neutralizzato dal pesce durante la cottura

Livelli di MeHg nel pesce (ppm)

- Acciuga 0,03-0,06
- Sardina 0,02-0,05
- Trota 0,04-0,06
- Aringa 0,04-0,13
- Salmone 0,02-0,15
- Merluzzo 0,11-0,35
- Tonno 0,17-1,30
- Pesce spada 0,97-3,22
- Squalo 0,98-4,54

Effetti avversi associati all'esposizione a MeHg attraverso il pesce

- Due studi in popolazioni che si nutrono prevalentemente di pesce (Isole Faroe e Nuova Zelanda) hanno rivelato effetti comportamentali nei bambini (es. alterazioni nello sviluppo di linguaggio, attenzione, memoria). Bambini fino a 10 anni e donne in età fertile sono considerate le due categorie a rischio per gli effetti del MeHg. Uno studio simile (Isole Seychelles) ha dato invece risultati negativi
- Esistono raccomandazioni da parte delle autorità regolamentatrici di evitare durante la gravidanza e l'allattamento il consumo di pesce (compreso il tonno in scatola) con alti livelli di MeHg

MeHg e QI

E' stato calcolato che l'esposizione prenatale a MeHg sufficiente ad aumentarne il livello nei capelli materni di 1 ug/g causa una diminuzione di QI di 0,7 punti

Fonte: Cohen et al. Am. J. Prev. Med. 29, 353, 2005

Valutazione del rischio per il MeHg

- Sulla base dei risultati degli studi epidemiologici, il JECFA e l'EFSA hanno raccomandato un'esposizione massima settimanale (provisional tolerable weekly intake, PTWI) a MeHg di **1,6 ug/settimana/kg** di peso corporeo
- Sulla base degli stessi studi ma utilizzando fattori di correzione diversi, l'US-NRC ha raccomandato un PTWI di **0,7 ug/settimana/kg** di peso corporeo

Consumo di pesce ed esposizione a MeHg nella UE

	Consumo (g/sett.)	Esposizione (ug/kg/sett.)
Olanda	70	0,1
Norvegia	560	1,0*

*max: 3.5

Fonte: EFSA, 2005

Valutazione dell'esposizione a MeHg attraverso il pesce (FR)

Eta` (anni)	Consumo g/sett	Esposizione media mg/kg/sett (97,5 percentile)	Probabilita` di eccedere PTWI* (%)
3-6	151	0,87 (3,23)	12,6
7-10	181	0,60 (2,34)	5,0
11-14	191	0,47 (1,58)	2,2
>14	285	0,43 (1,78)	3,0
Donne (19-44)	262	0,47 (1,96)	4,4

*PTWI = 1,6 mg/kg/settimana

Da: Crepet et al. Regul. Toxicol. Pharmacol. 42, 179, 2005

Valore nutritivo del pesce

- Proteine ricche in aminoacidi essenziali
- Vitamine (A e D)
- Minerali (iodio, selenio)
- Lipidi, in particolare acidi grassi polinsaturi a catena lunga ($\omega 3$)

Benefici derivanti dal consumo di pesce durante la gravidanza e nella prima infanzia

- Il consumo di pesce durante la gravidanza e nel periodo postnatale (1-4 volte/settimana) è stato associato a punteggi più alti nel McArthur Communicative Development Inventory (a 15 mesi) e nel Denver Developmental Screening Test (a 18 mesi)
- I punteggi erano superiori nelle categorie di comprensione del linguaggio e di attività socializzante
- In questo studio i livelli di Hg nel cordone ombelicale erano bassi (0,01 mg/g vs. 0,03 nello studio delle isole Faroe)

Fonte: Daniels et al. Epidemiology 15: 394-402, 2004

Benefici derivanti dal consumo di pesce durante la gravidanza e nella prima infanzia

- Il consumo di pesce durante la gravidanza è stato associato a punteggi più alti nel test di "visual recognition memory", un test cognitivo considerato predittivo del QI
- In questo studio i livelli di Hg nei capelli materni erano bassi (0,55 ppm vs. 4,3 ppm nello studio delle isole Faroe)

Fonte: Oken et al. Env. Health Perspect. 113: 1376-1380, 2005

Benefici derivanti dal consumo di pesce durante la gravidanza e nella prima infanzia

Vari studi hanno mostrato come il consumo di acidi grassi ω -3 durante la gravidanza e l'allattamento aumenti il QI nel bambino all'età di 4 anni (Helland et al. 2003) e migliori lo sviluppo del linguaggio (Lauritzen et al. 2005).

Considerazioni rischio-beneficio

- Il consumo di pesce, per via del suo contenuto in acidi grassi ω -3, selenio, vitamina E, ferro, ha effetti benefici sullo sviluppo
- L'esposizione a MeHg ha effetti deleteri sullo sviluppo mentale del bambino
- Spesso i livelli di MeHg e di acidi grassi ω -3 sono paralleli (entrambi alti-pesce spada o entrambi bassi -merluzzo)
- Consumare pesce tipo sardina o salmone (basso MeHg- alti ω -3)

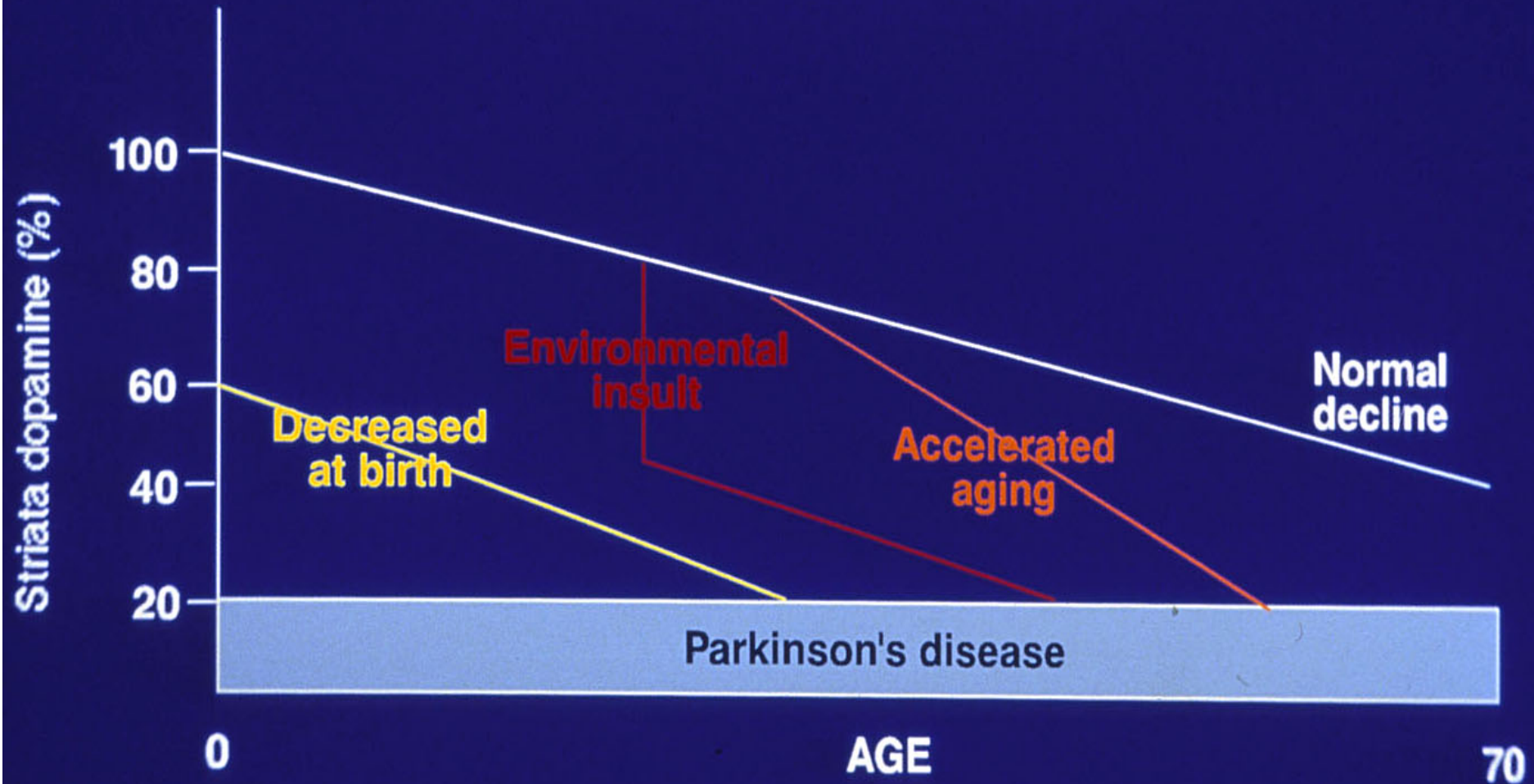
CONCLUSIONI

- L'alimentazione puo` esporre il feto ed il bambino a sostanze tossiche che possono causare effetti avversi immediati o a lungo termine
- L'eventuale necessita` di apportare ulteriori fattori di sicurezza nella valutazione del rischio per proteggere gli individui in via di sviluppo va valutata caso per caso
- Considerazioni rischio-beneficio vanno applicate in ogni situazione

Possibili effetti a lungo termine dovuti ad esposizione perinatale a sostanze tossiche

- Oltre a possibili effetti avversi durante lo sviluppo, l'esposizione a sostanze tossiche nel periodo perinatale potrebbe portare a patologie che si evidenziano solo con la crescita, nell'età adulta o nella vecchiaia
- Questa possibilità, nota come "tossicità silente" rappresenta un'estensione dell'ipotesi di Barker sull'origine perinatale di malattie cardiovascolari, diabete ecc.

Models of Causation of Parkinson's Disease*



*From: Langston JW (1990). Neurology 40 (Suppl 3): 70-4