29 Novembre 2014

ASSOCIAZIONE TRA BISFENOLO-A (BPA) ED INSULINO-RESISTENZA IN BAMBINI OBESI: STUDIO CLINICO E MOLECOLARE

Francesco Di Mauro
Emanuele Miraglia del Giudice

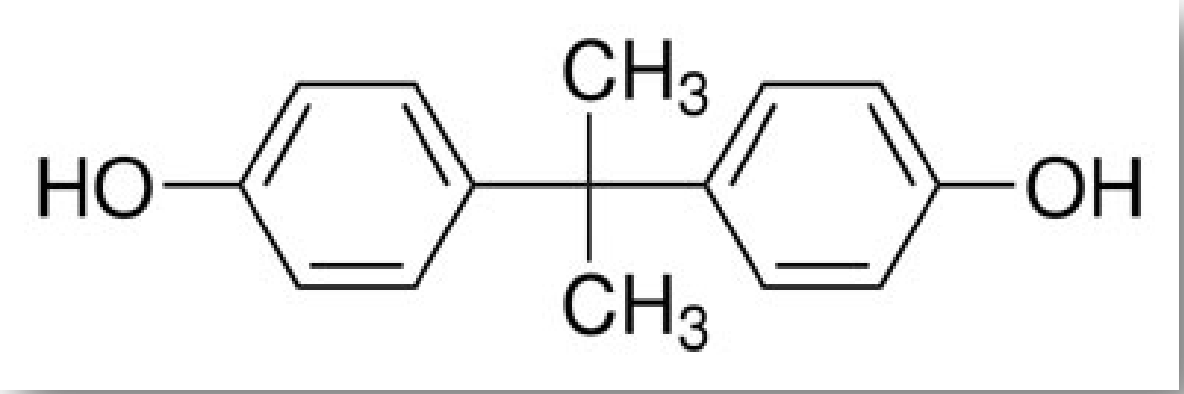
Seconda Università degli Studi di Napoli

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica

Direttore: Prof.ssa Laura Perrone

Bisfenolo A (BPA)

Che cos'è?



Il BPA è stato sintetizzato per la prima volta nel 1891 come estrogeno sintetico

Composto chimico costituito da due anelli fenolici

Appartiene alla classe dei difenilalcani

Viene prodotto durante la reazione tra fenolo e acetone

Bisfenolo A (BPA)

Principalmente utilizzato per produrre plastica policarbonato e resine epossidiche, è apprezzato per le sue capacità di durezza e resistenza

Comuni utilizzi del Bisfenolo A

Sigillanti dentali

Occhiali

CD e DVD

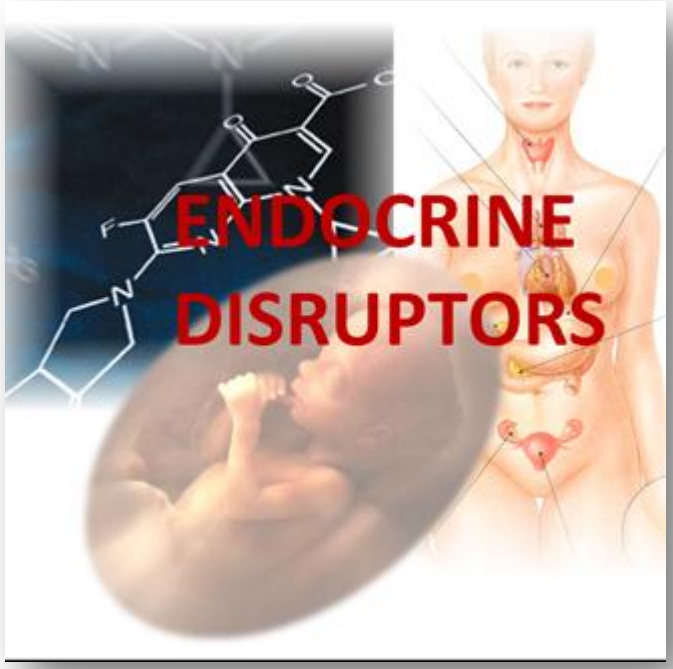
Contenitori per alimenti,biberon e bottiglie di acqua

Policarbonato per la produzione di tubi per l'acqua

Dispositivi medici

Bisfenolo A (BPA)

Rientra tra i cosiddetti "ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS"

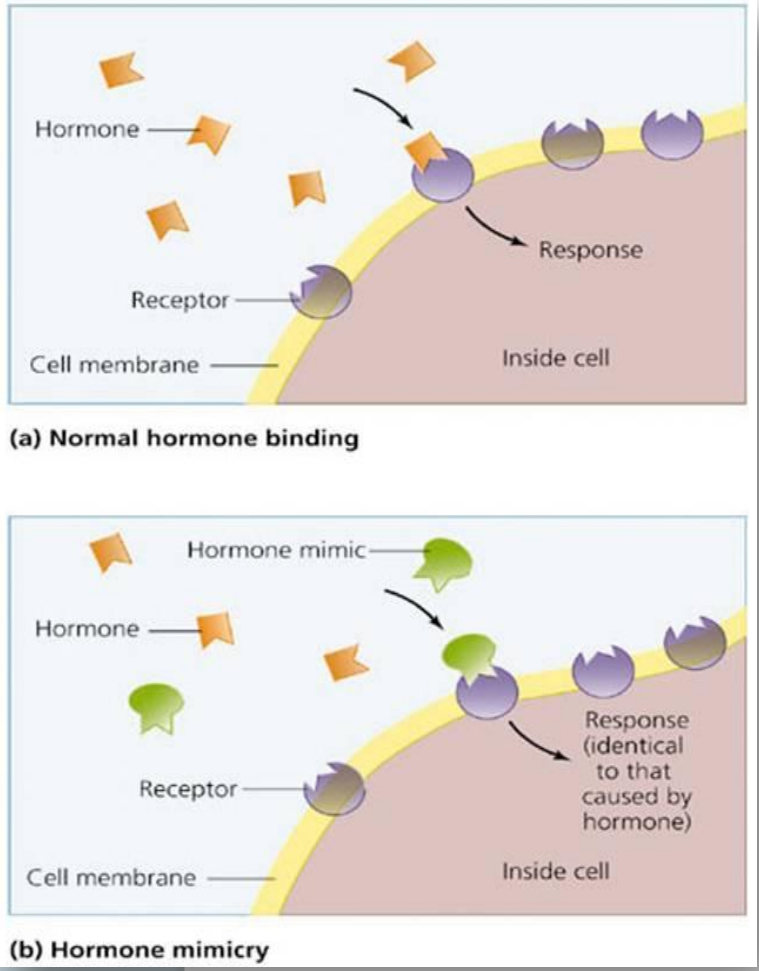


ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs)

"Sostanze esogene che interferiscono 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"

U.S. Environmental Protection Agency

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs)



Sostanze con la capacità di agire in modo ormono-mimetico e/o di interferire a vario livello, in senso stimolatorio o inibitorio, sui pathways biochimici intracellulari e sugli stessi recettori nucleari e complessi di trascrizione genica, che modulano la risposta di vari tessuti ed organi agli ormoni stessi

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs)

- Diossine
- Ftalati
- Policlorobifenili (PCBs)
- Idrocarburi poliaromatici
- Furani
- Pesticidi
- Xenoestrogeni

BISFENOLO A

Bisfenolo A (BPA)

Vari studi hanno associato il BPA con diverse patologie:

- Cancro della Prostata
- Cancro della mammella
- Pubertà precoce
- Cardiopatie
- Epatopatie
- Diabete
- Endometriosi
- Complicanze metaboliche dell'obesità legate all'incremento dell'insulino resistenza

Bisfenolo A (BPA)

Il 25/11/2010 l'Europa mette al bando i biberon con Bisfenolo

La produzione di biberon con Bisfenolo A è vietata dal 1° Marzo 2011, mentre la loro commercializzazione dal 1° Giugno 2011

Bisfenolo A (BPA)

- Fattori che influenzano il passaggio del BPA negli alimenti:

  - Durata e temperatura di riscaldamento durante la fase di inscatolamento
  - Contatto con composti acidi o basici
  - Elevati livelli di NaCl o oli vegetali

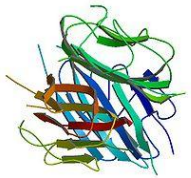
Molti Autori sono concordi nel considerare i bambini maggiormente a rischio

- Basse dosi di BPA, durante le fasi precoci di sviluppo embrionale, comportano, dato il basso peso corporeo, un livello di esposizione molto alto se paragonato a quello di un adulto

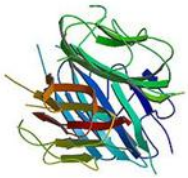
L'esposizione in epoca embrio-fetale è la più pericolosa, essendo gli ormoni fondamentali nelle varie fasi dello sviluppo e della organogenesi

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- ASSOCIAZIONE TRA BPA ED INSULINO-RESISTENZA NEI BAMBINI OBESI;
- EFFETTO DEL BPA SULL'ADIPONECTINA SIERICA;
- RUOLO SVOLTO IN VITRO DAL BPA SULL'ESPRESSIONE DI TALE ADIPOCHINA NEGLI ADIPOCITI UMANI MATURI.

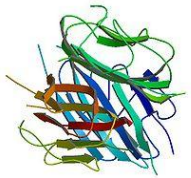


ADIPONECTINA

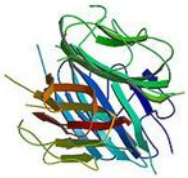


- L'ADIPONECTINA E' UN ORMONE PROTEICO CHE MODULA LA CONCENTRAZIONE DI GLUCOSIO ED IL CATABOLISMO DEGLI ACIDI GRASSI.

- SECRETA UNICAMENTE DAL TESSUTO ADIPOSO, PROMUOVE L'OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI NEI MUSCOLI, NE RIDUCE L'APPORTO AL FEGATO E DIMINUISCE LA PRODUZIONE DI GLUCOSIO A LIVELLO EPATICO.



ADIPONECTINA



I LIVELLI DI ADIPONECTINA SONO SIGNIFICATIVAMENTE INFERIORI NEGLI OBESI RISPETTO AI SOGGETTI NORMOPESO E SONO CORRELATI NEGATIVAMENTE CON :

- BMI
- P.A.S.
- LIVELLI GLICEMICI A DIGIUNO
- INSULINEMIA
- INSULINO-RESISTENZA
- COLESTEROLO TOTALE E LDL
- TRIGLICERIDI
- ACIDO URICO

MATERIALI E METODI

- SONO STATI ARRUOLATI 98 BAMBINI OBESI CAMPANI (4-16 ANNI)
- REGISTRATO CONSENSO INFORMATO
- MISURATI: PESO, ALTEZZA E BMI (LMS)
- IL BPA URINARIO E' STATO MISURATO MEDIANTE HPLC E SPETTROMETRIA DI MASSA
- LE CONCENTRAZIONI SIERICHE DELL'ADIPONECTINA SONO STATE VALUTATE CON KIT ELISA
- L'INSULINO RESISTENZA E' STATA VALUTATA MEDIANTE HOMA

MATERIALI E METODI

- I PREADIPOCITI, OTTENUTI DAL TESSUTO ADIPOSO ADDOMINALE SOTTOCUTANEO, SONO STATI DIFFERENZIATI IN ADIPOCITI MATURI E TRATTATI PER 24 ORE CON DOSI CRESCENTI DI BPA (1nM, 10nM, 100nM)

- PER VALUTARE L'EFFETTO DEL BPA SULL'ESPRESSIONE DELL'ADIPONECTINA E' STATA EFFETTUATA UNA REAL TIME PCR

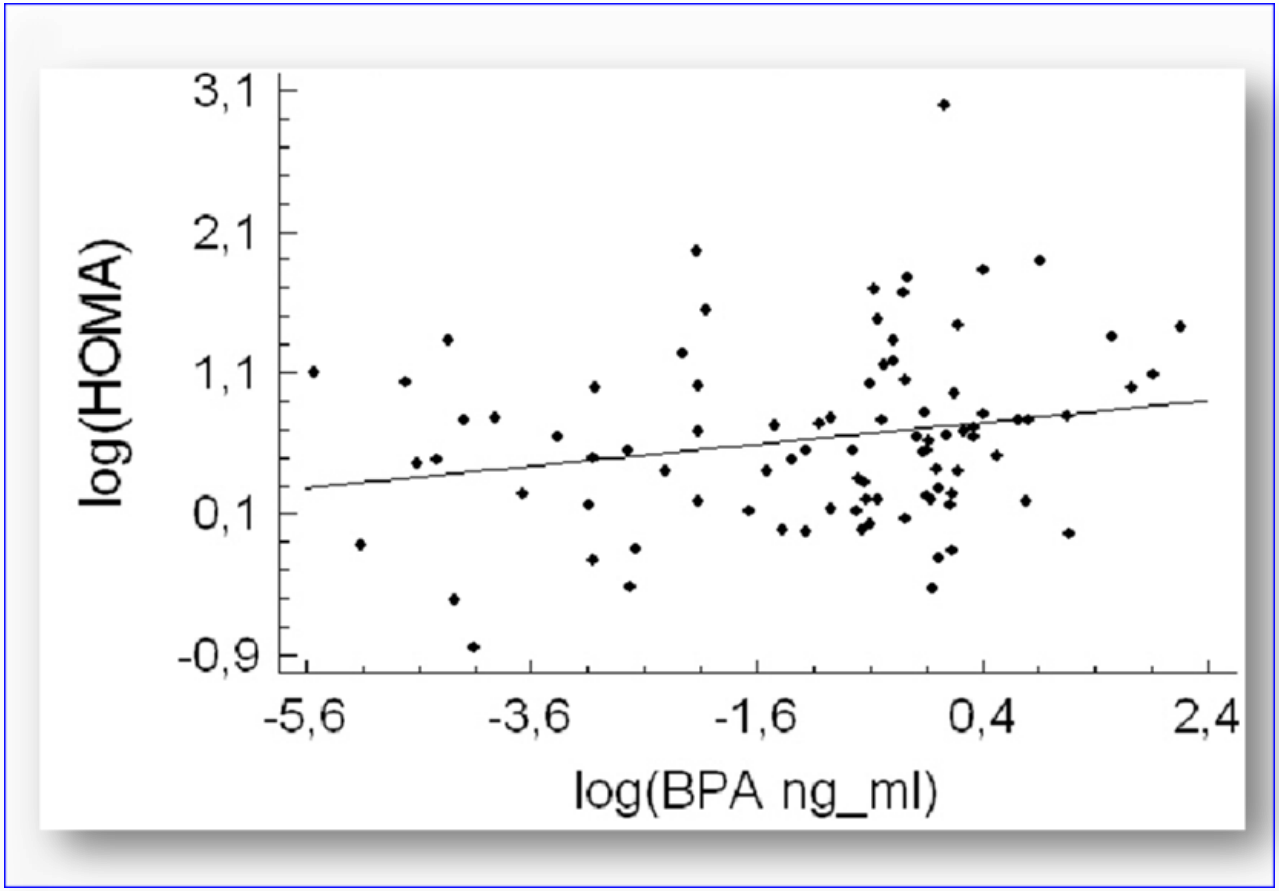
RISULTATI

- IL 60% DEI PZ. RISULTAVANO AFFETTI DA OBESITA' SEVERA
- IL 48% DEI BAMBINI OBESI ERA IPERTESO
- IL 35% DEI PZ. PRESENTAVA VALORI DI Col-HDL INF. AL 5° PERCENTILE
- IL 90% DEI PZ. PRESENTAVA UNA CIRCONFERENZA VITA SUP. AL 90° PERCENTILE
- IL 40% DEI PZ. AVEVA VALORI DI TRIGLICERIDI SUP. AL 90° PERCENTILE
- LA CONCENTRAZIONE MEDIA DI BPA E' RISULTATA ESSERE DI 1.1 ng/mL (0,1-8.3)
- IL 65% DEI PAZIENTI AVEVA UN HOMA > 2,5

N	98
Male/Female	54/44
Prepuberal (%)	50.3
Age (years)	10.52 ± 2.3 (4-16)
BMI SDS	3.7 ± 1.5 (1.7-5.5)
Waist (cm.)	90 ± 11.9
SBP-SDS	0.9 ± 0.5
DBP-SDS	0.4 ± 0.2
HOMA	3.3 ± 2.7 (1.3-20)
Triglycerides (mg/dl)	95 ± 52 (18-344)
HDL-C (mg/dl)	46 ± 9 (26-95)
BPA (ng/ml)	1.1 ± 0.7 (0.1-8.3)
ADIPONECTIN (ng/ml)	4.8 ± 0.9 (2.5-7.4)
RESISTIN (ng/ml)	2.1 ± 1.6 (0.2-7.9)

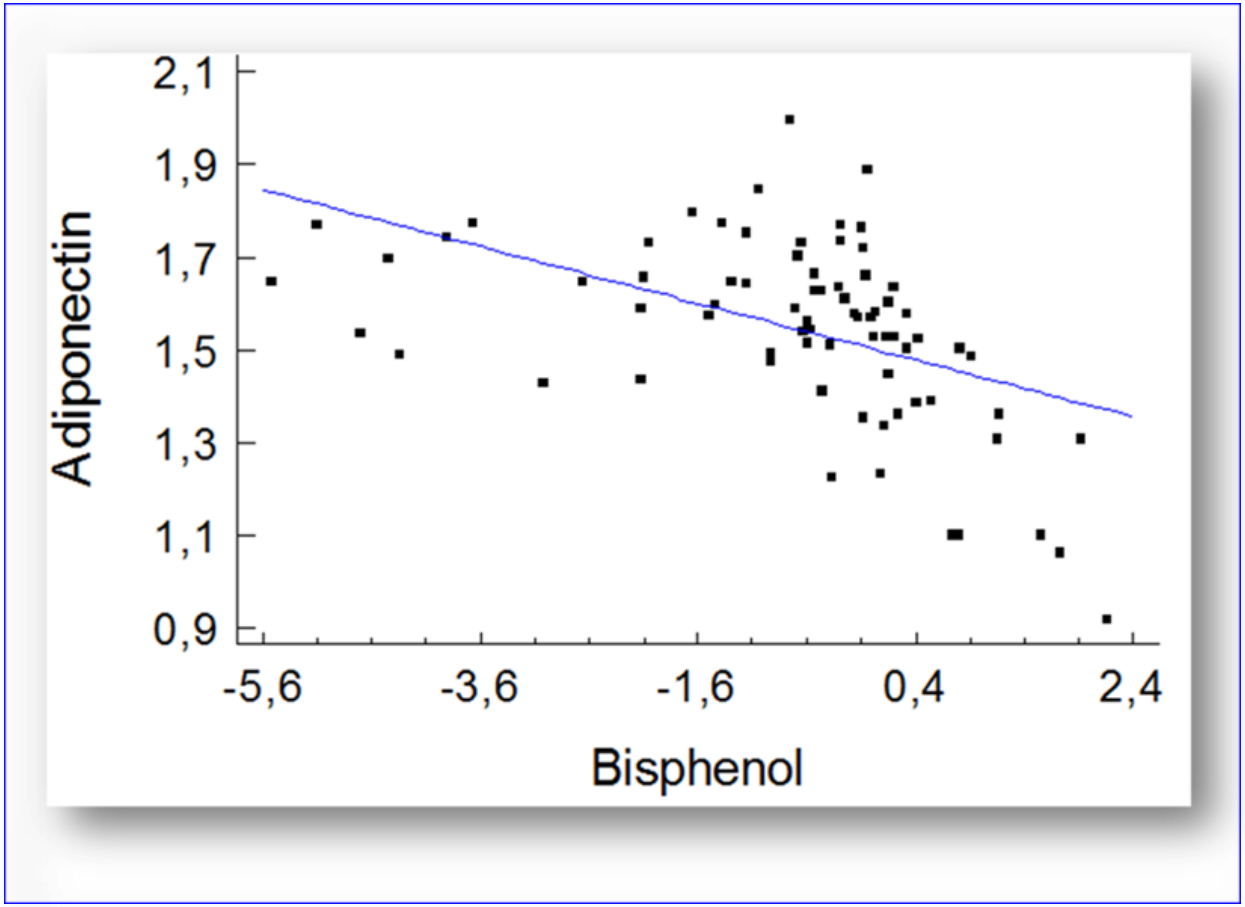
F. Di Mauro, E. Miraglia del Giudice, L. Perrone – Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, SUN

RISULTATI



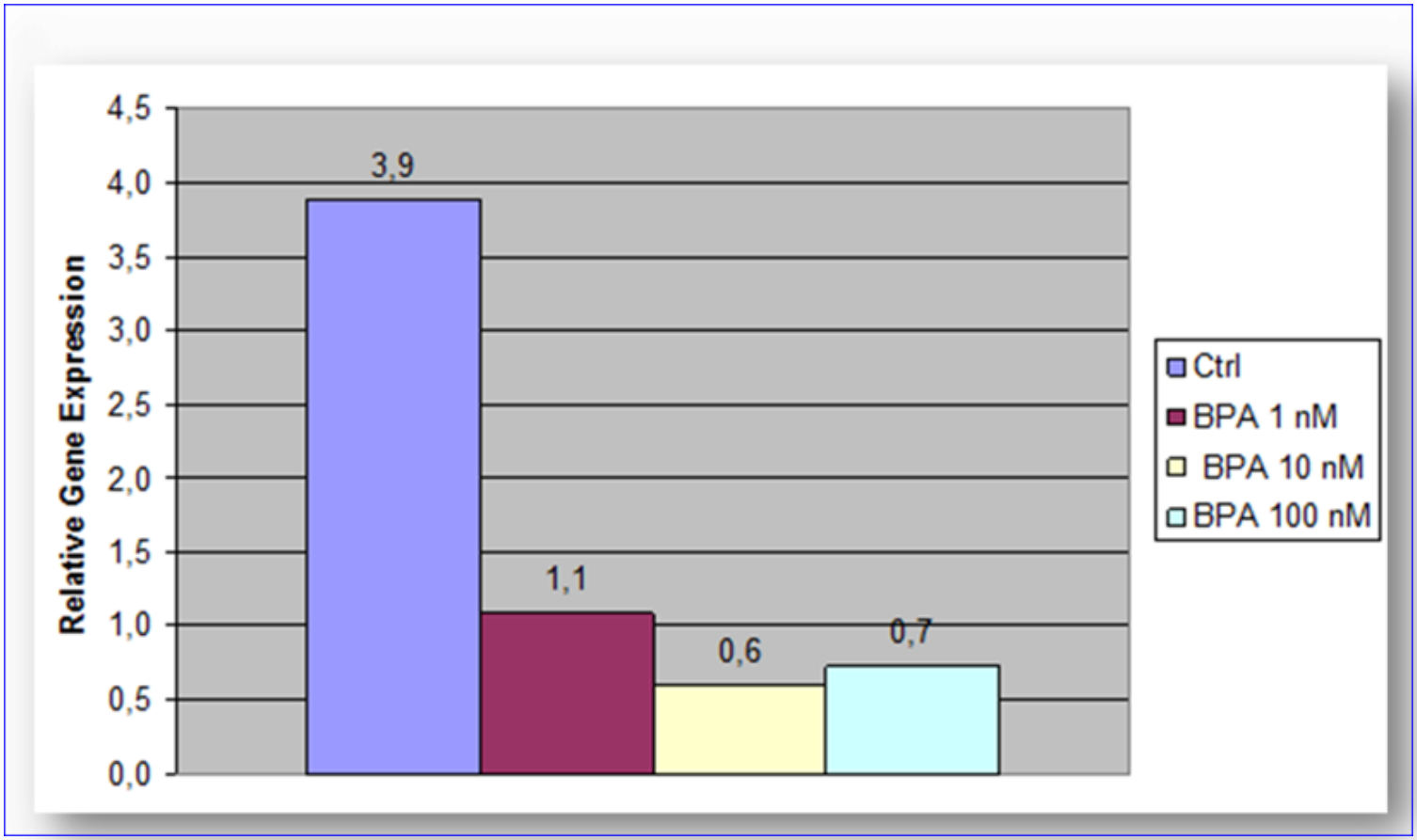
UNA GLM HA DIMOSTRATO UNA CORRELAZIONE POSITIVA SIGNIFICATIVA TRA BPA E HOMA (p:0.03), UTILIZZANDO NELL'ANALISI STATISTICA LA CIRCONFERENZA VITA, L'ETA' E IL SESSO COME COVARIATE.

RISULTATI



UNA CORRELAZIONE INVERSA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA (p:0.01) E' STATA RISCONTRATA TRA I LIVELLI DI BPA E LE CONCENTRAZIONI SIERICHE DI ADIPONECTINA.

RISULTATI



I LIVELLI DELL'mRNA DELL'ADIPONECTINA SONO RISULTATI SIGNIFICATIVAMENTE INIBITI (CIRCA 4 VOLTE) NEGLI ADIPOCITI TRATTATI CON BPA.

CONCLUSIONI

I RISULTATI SUGGERISCONO CHE:

- ✓ IL BPA POTREBBE RAPPRESENTARE UNO DEI FATTORI CAPACI DI MODULARE L'INSULINO-RESISTENZA NELL'OBESITA' INFANTILE;
- ✓ QUEST'AZIONE APPARE ESSERE DOVUTA AD UN EFFETTO COMBINATO DEL BPA SUL TESSUTO ADIPOSO, CHE CONSISTE NELL'INIBIZIONE DELL'ESPRESSIONE DELL'ADIPONECTINA.

GRAZIE DELL'ATTENZIONE