

3° CONGRESSO NAZIONALE SIMPeSV / 70° Congresso FIMMG

DALLA MEDICINA DI PREVENZIONE ALL'AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA

Il MMG nell'alimentazione e nelle patologie correlate



Valutazione del rischio nutrizionale

Stefano LORENZETTI

Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria

e Sicurezza Alimentare

stefano.lorenzetti@iss.it

6 – 11 ottobre 2014

Santa Margherita di Pula (CA) - Forte Village

SIMP^eSV
Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

FIMMG
Federazione Italiana
Medici Generalisti



INDICE

- ✓ **VALUTAZIONE DEL RISCHIO** nutrizionale e tossicologico
- ✓ **ALIMENTI E COMPOSTI BIOATTIVI: carenze in Italia**
- ✓ **ESPOSIZIONE *IN UTERO* ED EFFETTI METABOLICI POST-NATALI**



INDICE

- ✓ **VALUTAZIONE DEL RISCHIO** nutrizionale e tossicologico
- ✓ **ALIMENTI E COMPOSTI BIOATTIVI: carenze in Italia**
- ✓ **ESPOSIZIONE *IN UTERO* ED EFFETTI METABOLICI POST-NATALI**

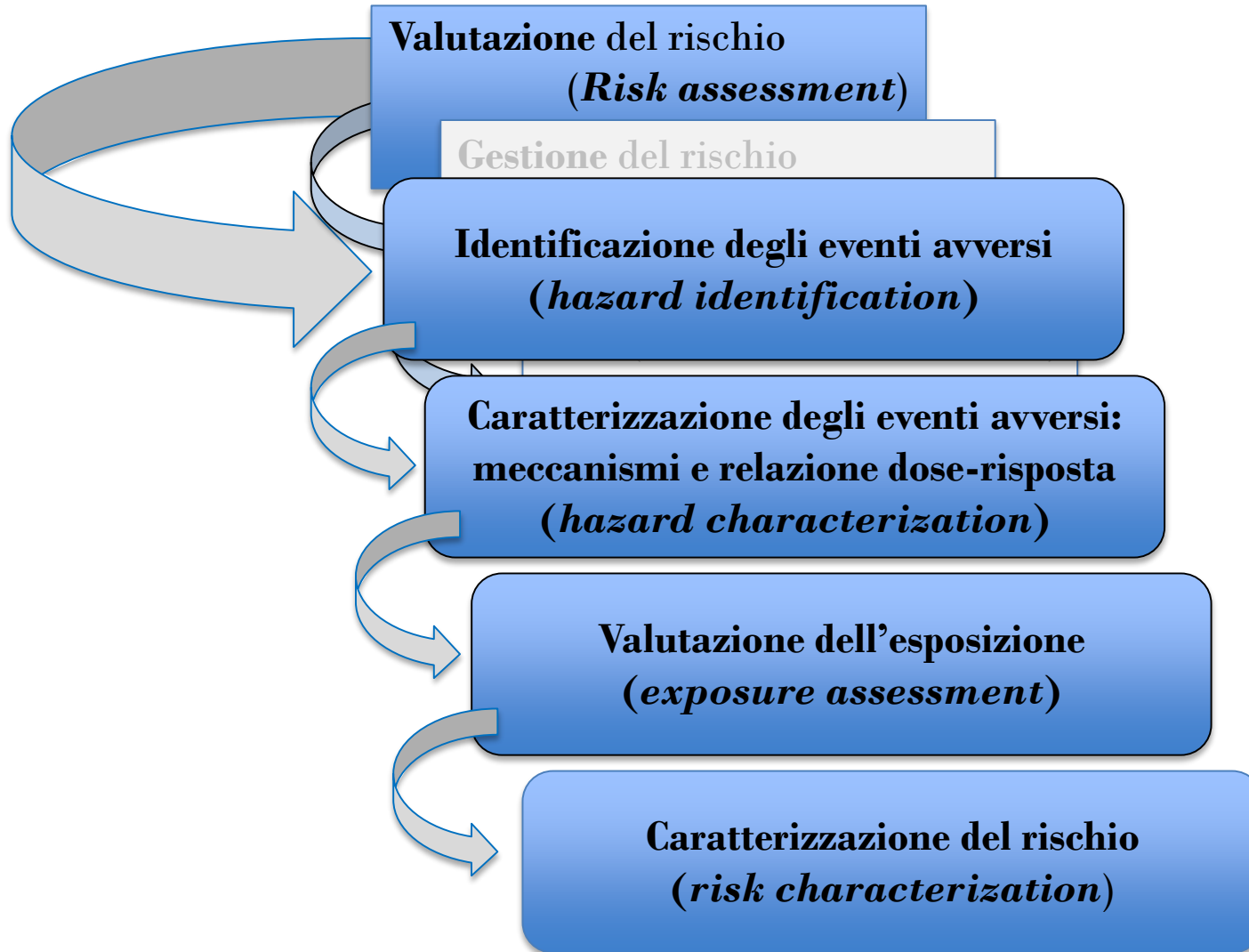


ANALISI DEL RISCHIO

- ✓ L'analisi del rischio è un metodo sistematico per **valutare la probabilità** che si verifichi **un evento avverso** (con danno effettivo o potenziale e tenendo conto del suo potenziale impatto nel contesto in cui accade).
- ✓ La **valutazione del rischio**, serve a prevedere fenomeni complessi e fornisce i dati (**le migliori evidenze scientifiche disponibili**), per affrontare incertezze e lacune sull'origine dei rischi stessi.
- ✓ La **valutazione del rischio** rende più facile prendere le decisioni sulla gestione del rischio e la sua comunicazione.
- ✓ L'analisi del Rischio si articola in **tre fasi successive**:



VALUTAZIONE DEL RISCHIO



IDENTIFICAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

(hazard identification)

ASPETTO QUALITATIVO

- Che effetti induce la sostanza ?
 - Che tessuti/organi colpisce ?
- Con quale modo e/o meccanismo d'azione ?



APPROCCI TOSSICOLOGICI

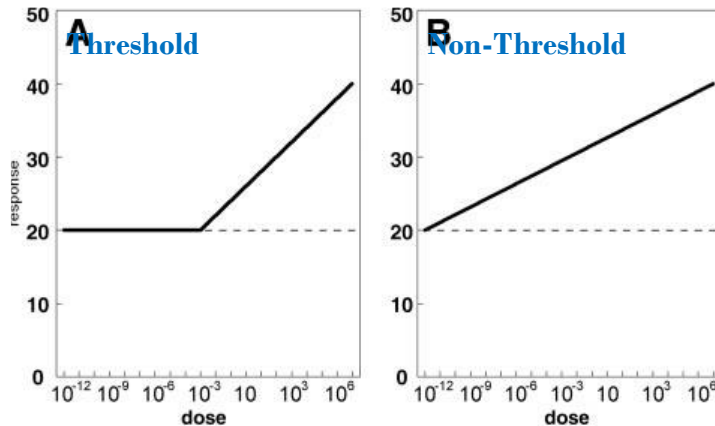
- Protocolli sperimentali validati (Linee guida OECD)
 - Dati scientifici epidemiologici, clinici e tossicologici
 - Modelli animali e *in vitro* (tossico- e nutri-genomica, biomarcatori funzionali)

CARATTERIZZAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI: MECCANISMI E RELAZIONE DOSE-RISPOSTA

(hazard characterization)

ASPETTO QUANTITATIVO

- A che livelli di esposizione si osserva un dato effetto ?
- Qual'è l'effetto critico (quello che si osserva a livelli di esposizione minori) ?
 - Se proteggero dall'effetto critico proteggero anche da tutti gli altri effetti ?

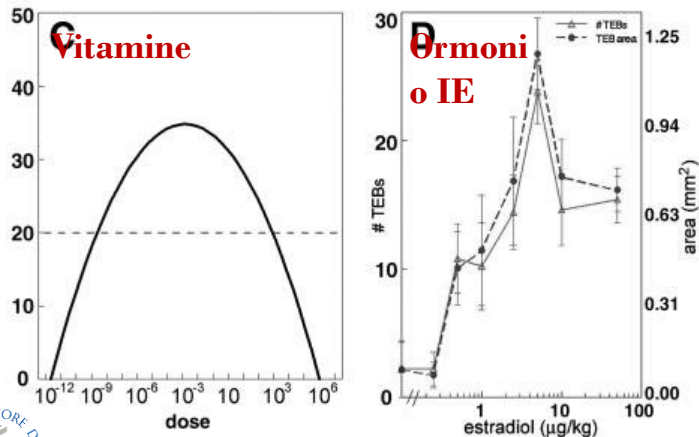


▪ Threshold vs Non-Threshold linear responses

Secondo un tossicologo classico, **PARACELSO**
(Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von
Hohenheim, 1493-1541)

«omnia venenum sunt nec sine veneno quicquam existit.
Dosis sola facit ut venenum non fit»
«ogni cosa è veleno, non esiste cosa che non lo sia.
Solo la dose fa sì che (una sostanza) non divenga veleno»

Vandenbergh, et al. 2009, Endocrine Reviews 30(1):75-95



▪ Non Monotonic Dose-Response (NMDR) curve

Secondo un tossicologo moderno,
**E' NECESSARIO CHIEDERE AL FISILOGO E
ALL'ENDOCRINOLOGO** (multidisciplinarietà):
molte sostanze chimiche endogene
(p.es. le **vitamine o gli ormoni**)
o di sintesi
(p.es. contaminanti alimentari ad attività ormone-simile
come gli **Interferenti Endocrini / IE**)
non sempre mostrano curve dose-risposta lineari !

VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE (*exposure assessment*)



(Alimentazione, professionale, Lavoro, ambiente indoor/outdoor)

- Quanta sostanza rischio di assumere ?
 - Per quali vie?
(esposizione orale, inalatoria, cutanea...)
 - In quali situazioni?
- Qual'è la *esposizione interna* ?
(Assorbimento/metabolismo)
(Biomarcatori di esposizione)



Specificità della salute riproduttiva e degli effetti *in utero*

- Esiste dipendenza dall'organismo materno e/o dalla salute delle gonadi?
- Esiste un **passaggio transplacentare** delle sostanze di interesse ?
- Esiste un **passaggio/accumulo nel latte materno** delle sostanze di interesse (lipofile) ?
- Esiste un effetto sviluppo-specifico e una fase di suscettibilità ?
- Identificare la popolazione esposta nella reale fase di suscettibilità/effetto

CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO (*RISK CHARACTERIZATION*)



- Quale popolazione è più esposta ?
e/o
- Quale popolazione è più suscettibile ?
e quindi
 - Se proteggero la popolazione più suscettibile proteggero anche la popolazione generale?

ADI (Acceptable Daily Intake):

RfD = Reference Dose for Chronic Oral Exposure

orale, cronica, per sostanze utilizzate nella filiera alimentare (additivi, pesticidi, farmaci veterinari..)

TD(W)I (Tolerable Daily/Weekly Intake):

RfD orale, cronica, per contaminanti e sostanze indesiderate in genere (settimanale per le sostanze che bioaccumulano: metilmercurio, diossine)

Concentrazioni Massime Ammissibili

(es. Limiti Massimi di Residui, per pesticidi, additivi e farmaci zootecnici) - garantire esposizione al di sotto della RfD)

SICUREZZA ALIMENTARE IN EUROPA

Come prevenire le contaminazioni: rischio chimico e microbiologico

- Libro bianco della sicurezza alimentare (2000)
- Libro bianco sugli agenti chimici (2001)

Il principio guida: **From Farm to Fork (Dal campo alla tavola)**

✓ **Sicurezza alimentare:** una responsabilità condivisa prende in considerazione le diverse fasi della filiera agro-alimentare (produzione, trasformazione, preparazione e consumo del cibo) ed esamina le attività e le procedure che garantiscono la sicurezza degli alimenti che consumiamo.

L' **EFSA (European Food Safety Authority)** è l'**Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare** <http://www.efsa.europa.eu/en/>, stabilita nel 2003 con sede a Parma:

- ✓ **Comitato Scientifico**
- ✓ **10 panels** (*esperti selezionati per competenza, non rappresentanti nazionali*):
 - additivi alimentari;
 - materiali a contatto con alimenti;
 - additivi zootecnici;
 - fitosanitari (pesticidi);
 - OGM;
 - nutrizione ed allergie;
 - rischi biologici;
 - contaminanti ambientali;
 - salute e benessere degli animali;
 - salute delle piante

SICUREZZA ALIMENTARE & COMPITI EFSA

Valutazione (e comunicazione) del rischio *per* fornire pareri ufficiali pubblici necessari all' Unione Europea (EU), al Parlamento Europeo e gli Stati membri per formulare strategie per la **gestione e comunicazione del rischio**.

- **Nutrizione umana (NDA):** livelli massimi tollerabili, sicurezza dei novel foods, dichiarazione di effetto salutistico (*health claims*)
- **Additivi (ANS):** sicurezza dei supplementi (specifici composti di vitamine o elementi in traccia/Sali minerali)
- **Mangimi (FEEDAP):** nutrienti usati nei mangimi per “arricchire” gli alimenti di origine animale

GESTIONE E COMUNICAZIONE DEL RISCHIO

(RISK MANAGEMENT AND COMMUNICATION)

- Le fasi di gestione e comunicazione del rischio sono effettuate dalla Commissione Europea, dal Parlamento Europeo, dagli Stati membri e dalle loro Authority tenendo conto dei pareri scientifici dell' EFSA.
- I medici, gli operatori e i cittadini possono chiarire le loro domande solo consultando gli organi ufficiali in ambito della SICUREZZA ALIMENTARE: EFSA e Authority nazionali
- ***In particolare per i nutrienti: in assenza di dati sicuri e propriamente validi (studi *in vitro* e *in vivo*, epidemiologici seguiti da randomized clinical trials/RCTs) gli organi deputati alla gestione e alla comunicazione del rischio non possono esprimere dei concetti definiti di tollerabilità e mancano perciò dati certi riguardanti gli effetti di beneficio e/o rischio di quella sostanza.***



Copyright 2001 by Randy Glasbergen. www.glasbergen.com



"An aspirin a day will help prevent a heart attack if you have it for lunch instead of a cheeseburger."

INDICE

- ✓ **VALUTAZIONE DEL RISCHIO** nutrizionale e tossicologico
- ✓ **ALIMENTI E COMPOSTI BIOATTIVI:** carenze in Italia
- ✓ **ESPOSIZIONE *IN UTERO* ED EFFETTI METABOLICI POST-NATALI**

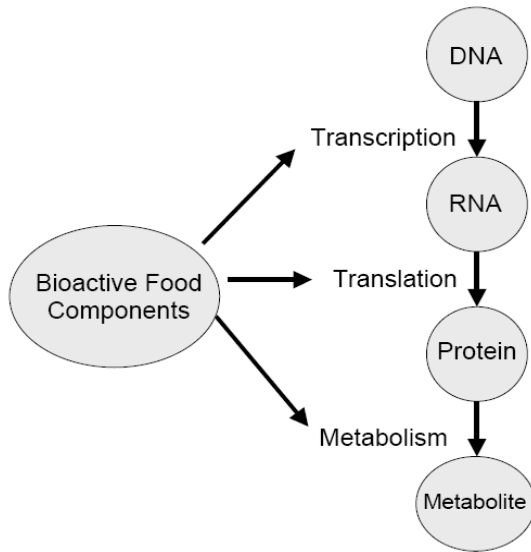


NUTRIENTI E NON NUTRIENTI

ALIMENTI - componenti nutrizionali:

- **macro-nutrienti** (carboidrati, lipidi e proteine);
- **micro-nutrienti** (vitamine, sali minerali).

** Carenze e/o eccessi nutrizionali di macro- e micro-nutrienti hanno ben noti effetti sulla salute umana e sono spesso associati a ben definite malattie.*



ALIMENTI - molecole biologicamente attive:

(bioactive compounds) diverse dai micro-nutrienti e definite come non nutrienti (p.es. polifenoli o fitoestrogeni o molecole anti-ossidanti)...

Potenziali effetti benefici sulla salute sono ampiamente reclamizzati

Solitamente assenza valutazione rischio-beneficio (supplementazione e fortificazione!)

MICRO-NUTRIENTI

European Food Safety Authority (EFSA) - NDA Panel (on dietetic products, nutrition and allergies): prodotti dietetici, integratori, ...

✓ **Nutrition and health claims:** “assicurare che i consumatori possano contare sulla veridicità e accuratezza dell’informazione” assicurandosi che le affermazioni sulla salute e la nutrizione siano basate su evidenze scientifiche affidabili.

http://www.efsa.europa.eu/en/in_focus/nutrition_health

http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/index_en.htm

✓ **Upper levels of intake for vitamins and minerals** (*Directive 2002/46/EC*)
Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals – Parts 1, 2, and 3
(EFSA Publications, 2006)

✓ **Nutrient-based recommendations:** review dei consigli nutrizionali esistenti (**Population Reference Intakes / PRI**) per gli introiti calorici e l’assunzione di macro- e micro-nutrienti e di fibre alimentari ed elaborazione di una guida alle corrispondenze tra nutrienti e alimenti (in corso).

“**Livelli Assunzione Raccomandati Nutrienti (LARN) 1996**”: www.sinu.it/larn

“**Linee guida per una sana alimentazione**”: <http://www.inran.it>

✓ **Dietetic products:** prodotti alimentari intesi a soddisfare le esigenze nutrizionali di particolari categorie di popolazione, p.es. infant formulas.

http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/index_en.htm

✓ **Food allergy** (*Directive 2000/13/EC*): assicurare che le etichette dichiarino gli allergeni noti per prevenire allergie o intolleranze

✓ **Novel foods:** un cibo o un ingrediente che non sia stato consumato nell’EU in maniera significativa prima del 15 maggio 1997

[(EC) 258/97; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/>]

I COMPOSTI BIOATTIVI DI ORIGINE VEGETALE

CLASSE	COMPONENTE BIOATTIVA	FONTE ALIMENTARE
VITAMINE	Vitamin D	Dairy products
	Folic acid ; Vitamin A	Vegetables
	Vitamin E (-tocopherol)	Vegetable oils
	Ascorbic acid	Vegetables, fruits
MINERALI	Calcium	Dairy products, vegetables
	Selenium	Cereal grains, meat, fish
	Zinc	Meat, vegetables
CAROTENOIDI	Lycopene	Tomatoes
	Lutein	Dark green vegetables
	β-Carotene	Orange-yellow vegetables
FLAVONOIDI	Genistein	Soybeans, soy products
	Resveratrol	Grapes, red wine
	Quercetin	Vegetables, fruits
	(-)-Epigallocatechin-3-gallate	Green tea
ISOTIOCIANATI	Allyl isothiocyanate	Cabbage
	Benzyl isothiocyanate	Garden cress
	Sulforaphane	Broccoli
	Indole-3-carbinol	Cruciferous vegetables
MONOTERPENI	D-Limonene	Citrus fruit oils
ACIDI FENOLICI	Curcumin	Turmeric, curry, mustard
	Caffeic acid	Fruits, coffee beans, soybeans
	Ferulic acid	Fruits, soybeans
	Chlorogenic acid	Fruits, coffee beans, soybeans

Adapted from: Huang, Osawa, Ho & Rosen, 1994

I COMPOSTI BIOATTIVI DI ORIGINE VEGETALE: LA REGOLA DEL COLORE



✓ **5 (O 6) PORZIONI AL GIORNO DI FRUTTA E VERDURA DA ALTERNARE IN BASE AL COLORE E QUINDI IN BASE AL CONTENUTO DELLE DIVERSE CLASSI DI COMPOSTI BIOATTIVI**

Blue/Purple	Green	White	Orange/Yellow	Red
Blackberries	Avocado	Bananas	Bananas	Apples
Blueberries	Apples	Pears	Apples	Cherries
Cabbage	Grapes	Nectarines	Apricots	Cranberries
Currants	Honeydew Melon	White Peaches	Cantaloupe	Raspberries
Eggplant	Kiwi	Cauliflower	Grapefruit	Watermelon
Grapes	Limes	Garlic	Oranges	Strawberries
Plums	Pears	Ginger	Mangoes	Pomegranate
Raisins	Artichoke	Artichoke	Nectarines	Peppers
Purple Potatoes	Arugula	Jicama	Peaches	Tomatoes
Figs	Asparagus	Mushrooms	Pineapple	Radishes
Beets	Broccoli	Onions	Tangerine	Rhubarb
Purple asparagus	Brussels Sprouts	Parsnips	Melon	Red Onion
	Cabbage	Coconut	Beets	Red Potatoes
	Celery	Shallots	Squash	Red Pears
	Cucumber	Turnips	Corn	
	Lettuce	Corn	Peppers	
	Peas		Carrots	
	Peppers		Pumpkin	
	Spinach		Sweet Potato	
	Zucchini		Pears	

INDICE

- ✓ **VALUTAZIONE DEL RISCHIO** nutrizionale e tossicologico
- ✓ **ALIMENTI E COMPOSTI BIOATTIVI: carenze in Italia**
- ✓ **ESPOSIZIONE *IN UTERO* ED EFFETTI METABOLICI POST-NATALI**



LO IODIO

- OMS raccomanda il consumo giornaliero di **max 5 gr di sale (= circa 2 gr di sodio)** in Italia, nella fascia di età 35-79 anni, gli uomini (96 %) consumano 11 gr sale/die e le donne (86 %) 8 gr sale/die.
- Consumo raccomandato di **iodio / I** è di **150 µg/die per gli adulti (200 µg/die nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento)**
- Consumo raccomandato di I in età infantile = **40 µg/die** (neonato); **70 µg/die** (1-3 anni); **90 µg/die** (4-6 anni); **120 µg/die** (7-10 anni).
- Adulti: assunzione alimentare giornaliera I senza uso del sale iodato = 55-60 %

POCO SALE MA IODATO

- IODOPROFILASSI SU SCALA NAZIONALE - **legge 55/2005**
- disponibilità di **sale iodato (30 µg I/gr sale)** in tutti i punti vendita (supermercati, tabaccherie, etc), il suo utilizzo nella ristorazione collettiva (p.es. mense scolastiche e aziendali) e nella preparazione e conservazione degli alimenti (industria alimentare).
- Campagne di informazione e sensibilizzazione: come emerge anche dall'ultima indagine condotta sui medici di famiglia, non hanno ancora avuto il successo sperato.
- Accordo firmato nel 2009 tra Ministero della Salute con le associazioni di panificatori e le industrie alimentari, per ridurre del 15 % il sale nel pane in 4 anni

<http://www.iss.it/osnami>

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_18_ulterioriallegati_ulterioreallegato_2_alleg.pdf

ACIDO FOLICO / FOLATI IN ETÀ FERTILE

I processi di **metilazione e sintesi di nucleotidi** in cui sono coinvolti i folati
Richiedono l'attività di una rete di reazioni biochimiche
che necessitano della presenza contemporanea di coenzimi (**vitamine B9, B12, B6 e B2**),
nonché di importanti composti intermedi quali **metionina e colina**.

Fabbisogno **acido folico / vit. B9** nell'adulto: **0,4 mg/die** (allattamento **0,5 mg/die**)

Donna in età fertile / gravidanza (dal mese precedente il concepimento al primo
trimestre incluso) : **0,6 mg/die**

Cibi ricchi di folati:

lievito di birra, cereali - specie se integrali -, legumi, tuorlo d'uovo, fegato, agrumi,
vegetali a foglia verde scuro, frutta secca.

- ✓ Secondo recenti indagini svolte sul territorio italiano, si osserva che attualmente la percentuale di donne che attua una **corretta supplementazione con acido folico (prima di iniziare una gravidanza e durante i primi tre mesi di gestazione)**, si attesta essere soltanto del **20-30%**.
- ✓ Fra le donne straniere solo il **4-6%** assume correttamente acido folico.
- ✓ http://www.iss.it/binary/acid2/cont/acido_folico_72.pdf
- ✓ <http://www.iss.it/cnmr/acid/?lang=1>

SUPPLEMENTAZIONE ACIDO FOLICO IN GRAVIDANZA (1)

0,6 mg/die acido folico (vit. B9) in gravidanza

Assunzione Acido Folico • Si merret Acidi Folik • تناول حامض الفوليك • 服用叶酸 • Prise d'Acide Folique • Folic acid administration
 • Uso do ácido fólico • Administrarea de acid folic • Применение Фолиевой Кислоты • Ingestión del Ácido Fólico • Aufnahme von Folsäure

almeno 30 giorni prima che inizi la gravidanza e per i primi tre mesi
 të paktën 30 ditë para se të fillojë shtatzania dhe gjatë tre muajve të pare

على الأقل 30 يوما قبل تاريخ بدء الحمل و خلال الثلاثة شهور الأولى التالية
 至少应于受孕前30天开始服用并持续到受孕后三个月

au moins 30 jours avant le début d'une grossesse puis pendant les trois premiers mois de la grossesse
 at least 30 days prior to conception and throughout the first three months of pregnancy

pelo menos 30 días antes de inicio da gravidez e pelos primeiros três meses
 cu cel puțin 30 de zile înainte de debutul sarcinii și în cursul primelor 3 luni
 30 дней до зачатия и в течении первого триместра беременности

al menos 30 días antes de que inicie el embarazo y se sigue tomando durante los tres primeros meses
 mindestens 30 Tage vor dem Beginn der Schwangerschaft und während der ersten drei Monate



Settimane
 Javé
 أسابيع
 周
 semaines
 weeks
 săptămâni
 недель
 semanas
 Wochen

Almeno 1 mese prima
 Të paktën 1 muaj para
 على الأقل شهر قبل الحمل
 提前1个月
Au moins 1 mois avant
 At least 1 month before
 Pelo menos 1 mês antes
 Cu cel puțin 1 lună înainte
 1 месяц до зачатия
 Al menos 1 mes antes
 Mindestens 1 Monat vorher

Menstruazione
 Menstruacionet
 الدورة الشهرية (الحيض)
 经期
Règles
 Menstruation
 Menstruação
 Menstruație
 Менструация
 Menstruación
 Menstruation

Concepimento
 Njizja
 تكوين الجنين (الحمل)
 受孕
Conception
 Concepção
 Concepție
 Зачатие
 Concepción
 Empfängnis

Sviluppo dei difetti del tubo neurale
 Zhvillimi i të metave të tubit neural
 حدوث عيوب خلقية في الأنبوية العصبية
 出现神经管缺陷
Développement des défauts du tube neural
 Development of neural tube defects
Desenvolvimento dos defeitos do tubo neural
 Apariția unor defecte ale tubului neural
 Развитие дефектов нервного канала
 Desarrollo de los defectos del tubo neural
 Entstehen von Schäden am Neuralrohr

3^o mese muajji i 3-të
 الشهر الثالث
 第3月
3ème mois
3rd month
3^o mês
Luna a 3-a
3^o месяц
3^o mes
3. Monat

Nascita
 Lindja
 الولادة
 出生
Naissance
Birth
Nascimento
Naștere
Рождение
Nacimiento
Geburt





INDICE

- ✓ **VALUTAZIONE DEL RISCHIO** nutrizionale e tossicologico
- ✓ **ALIMENTI E COMPOSTI BIOATTIVI**
- ✓ **ESPOSIZIONE *IN UTERO* ED EFFETTI METABOLICI POST-NATALI**

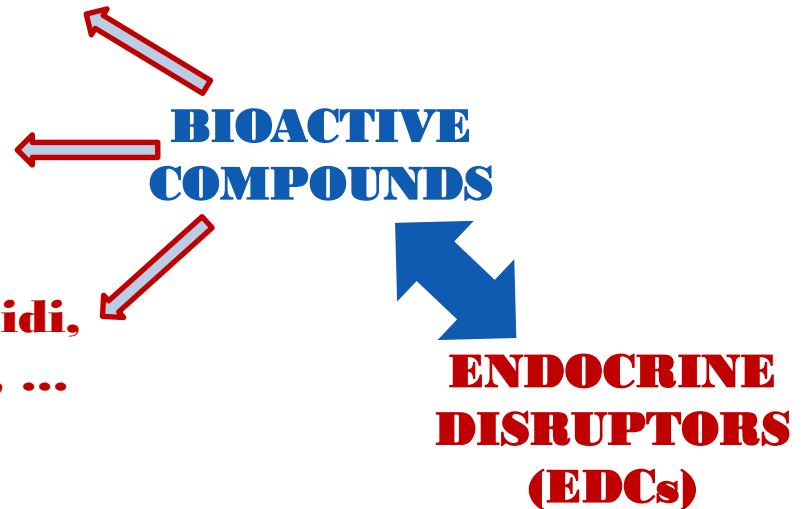


L'ALIMENTO IN TOTO COME FONTE DI NUTRIENTI & CONTAMINANTI AMBIENTALI

➤ **NUTRIENTI** **macro-nutrienti** (carboidrati, proteine, lipidi)
 micro-nutrienti (**vitamine, sali minerali**)

➤ **NON NUTRIENTI** **(poli)fenoli**

➤ **DIETARY AND ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS** **pesticidi/biocidi, plasticizzanti, ...**



INTERFERENTI ENDOCRINI (IE)

Endocrine Active Substances / EASs: “a substance having the inherent ability to interact or interfere with one or more components of the endocrine system resulting in a biological effect, but need not necessarily cause adverse effects.” *EFSA Journal 2013;11(3):3132*

Endocrine Disruptors / EDCs: “An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.

A potential endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.”

WHO/IPCS 2002

In other words, “Endocrine Disruptors/EDs are Endocrine Active Substances/EASs causing adverse effects mediated by endocrine mechanisms”

Rovida, De Angelis, Lorenzetti. ALTEX 30, 2/13

STATE OF THE ART ASSESSMENT OF ENDOCRINE DISRUPTERS

ec.europa.eu/environment/endocrine/.../summary_state_science.pdf

INTERFERENTI ENDOCRINI (IE) - I PLASTICIZZANTI

- Gli **ftalati** sono i **plasticizzanti** più comuni al mondo.
- Sono **anti-androgeni**
- Sono usati principalmente per **rendere morbido e flessibile il cloruro di polivinile (PVC)**.

Benché i vari tipi utilizzati oggi abbiano delle similitudini strutturali, ognuno ha prestazioni diverse e alcuni particolarmente utilizzati nei **dispositivi medici**.

- Sono composti **solubili nel grasso** e nei suoi solventi.

- I **bisfenoli** sono composti organici con due gruppi fenolici.
- Sono Interferenti Endocrini / EDCs con azione estrogeno-simile
- Il **bisfenolo A (BPA)** è il rappresentante più noto ed è ampiamente utilizzato nella sintesi di plastiche e additivi plastici, in particolare per la produzione del **policarbonato (PCB)**.
- Sono anche utilizzati per la produzione di **eossi-resine** e per la **carta termica**

Non sono legati covalentemente alla plastica e sono instabili alle alte T e agli urti fisici e quindi sono facilmente rilasciati nell'ambiente.

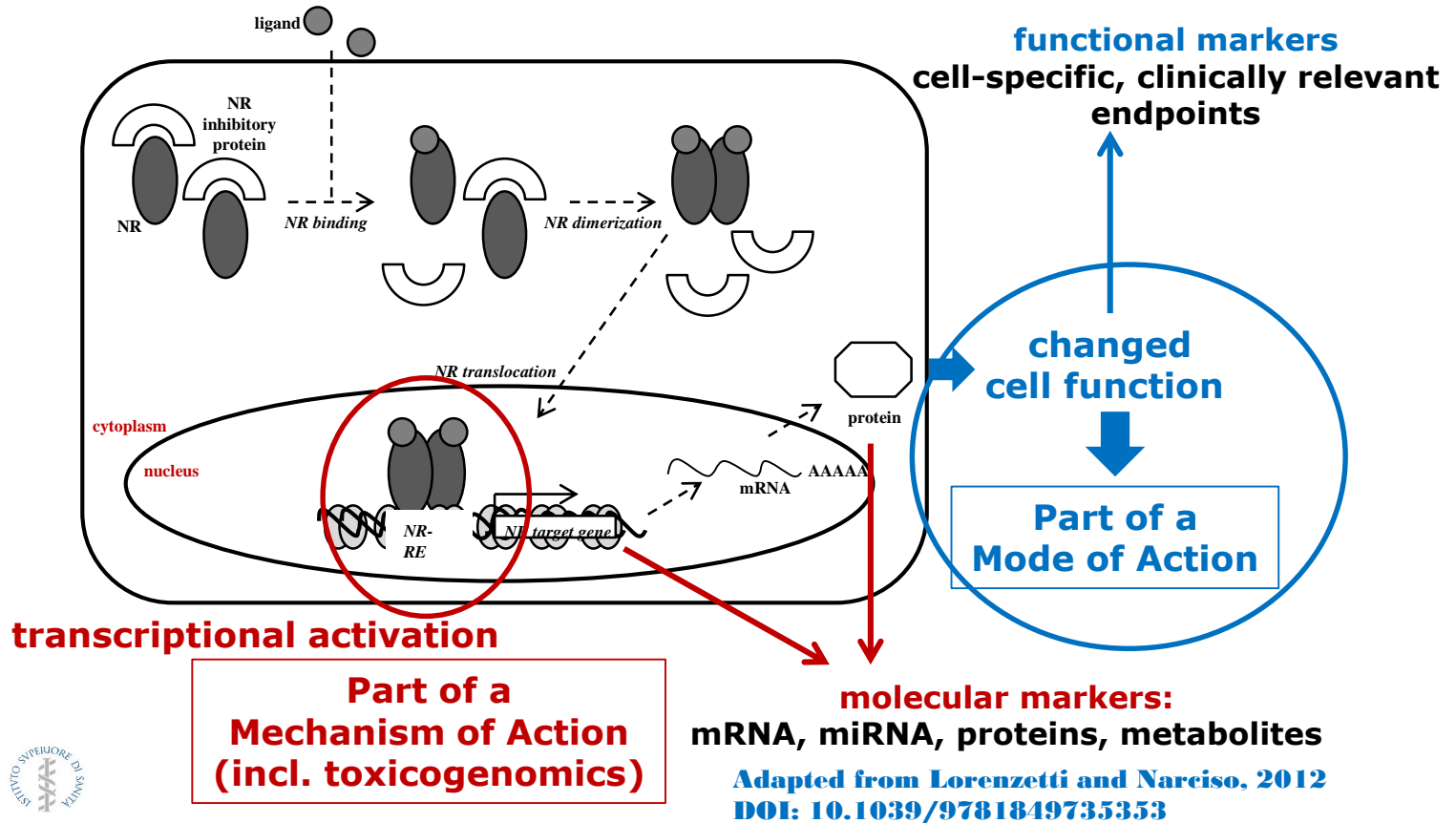


<http://www.iss.it/life>

INTERFERENTI ENDOCRINI (IE) - COME FUNZIONANO ?

A TYPICAL SCHEME OF NR-MEDIATED SIGNALLING

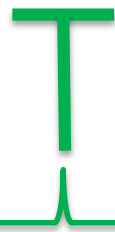
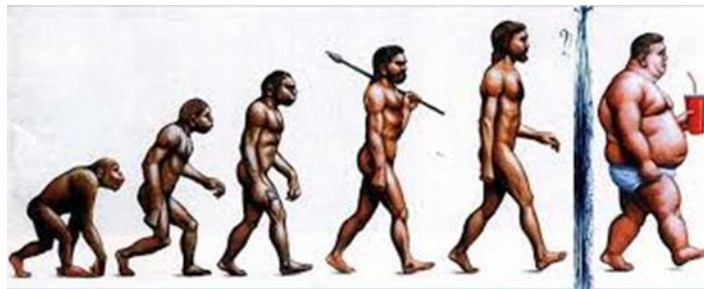
Which biomarkers are searched for ED-like activity ?



INDICE

- ✓ **VALUTAZIONE DEL RISCHIO** nutrizionale e tossicologico
- ✓ **ALIMENTI E COMPOSTI BIOATTIVI: carenze in Italia**
- ✓ **ESPOSIZIONE *IN UTERO* ED EFFETTI METABOLICI POST-NATALI**





DEVELOPMENTAL ORIGINS OF ADULT HEALTH AND DISEASE

(DOHAD):

ipotesi di Barker (1)

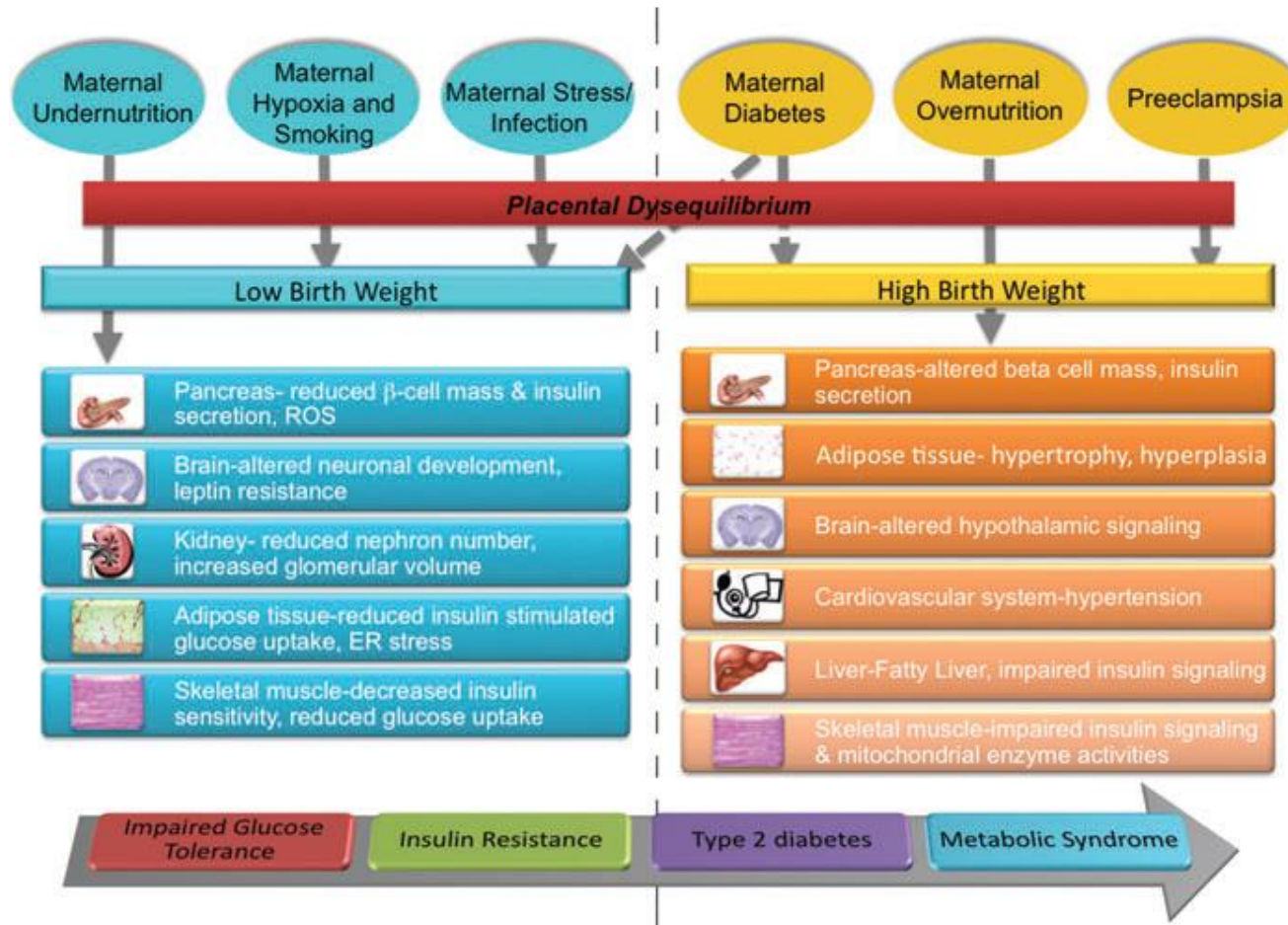
- The phenomenon that **adverse environmental exposures in early life** are associated with increased susceptibilities for many adult, in particular metabolic diseases is now referred to "**developmental origins of adult health and disease**" or "**Barker**" hypothesis.
- **Fetal overnutrition and undernutrition have similar long-lasting effects** on setting of the neuroendocrine control systems, energy homeostasis and metabolism, leading to life-long increased morbidity.
- There are **sensitive time windows during early development** where environmental cues can program persistent epigenetic modifications, which are generally assumed to mediate these gene-environment interactions.

DEVELOPMENTAL ORIGINS OF ADULT HEALTH AND DISEASE (DOHAD): ipotesi di Barker (2)

- Most of our **current knowledge on fetal programming comes from animal models and epidemiological studies in humans**, in particular the Dutch famine birth cohort. In industrialized countries there is more concern about adverse long-term consequences of fetal overnutrition, i.e. by exposure to gestational diabetes mellitus (GDM) and/or maternal obesity which affect 10-20% of pregnancies.
- **Epigenetic changes due to maternal diabetes/obesity may predispose the offspring to develop metabolic disease later in life and, thus, transmit the adverse environmental exposure to the next generation. This vicious cycle could contribute significantly to the worldwide metabolic disease epidemics.**

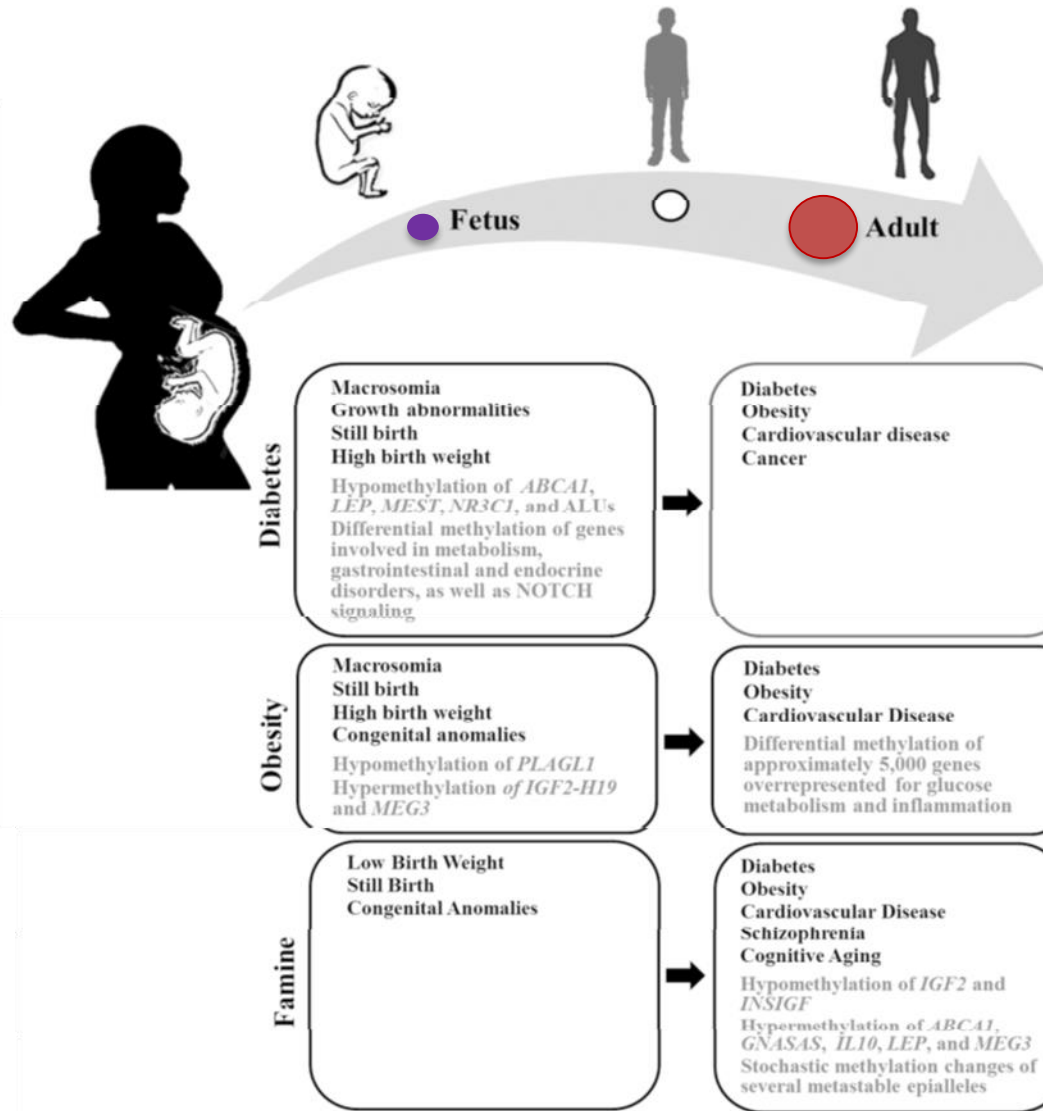
El Hajj et al., 2014

«FETAL / METABOLIC PROGRAMMING»: ... e peso alla nascita



Fernandez-Twinn and Ozanne, 2010

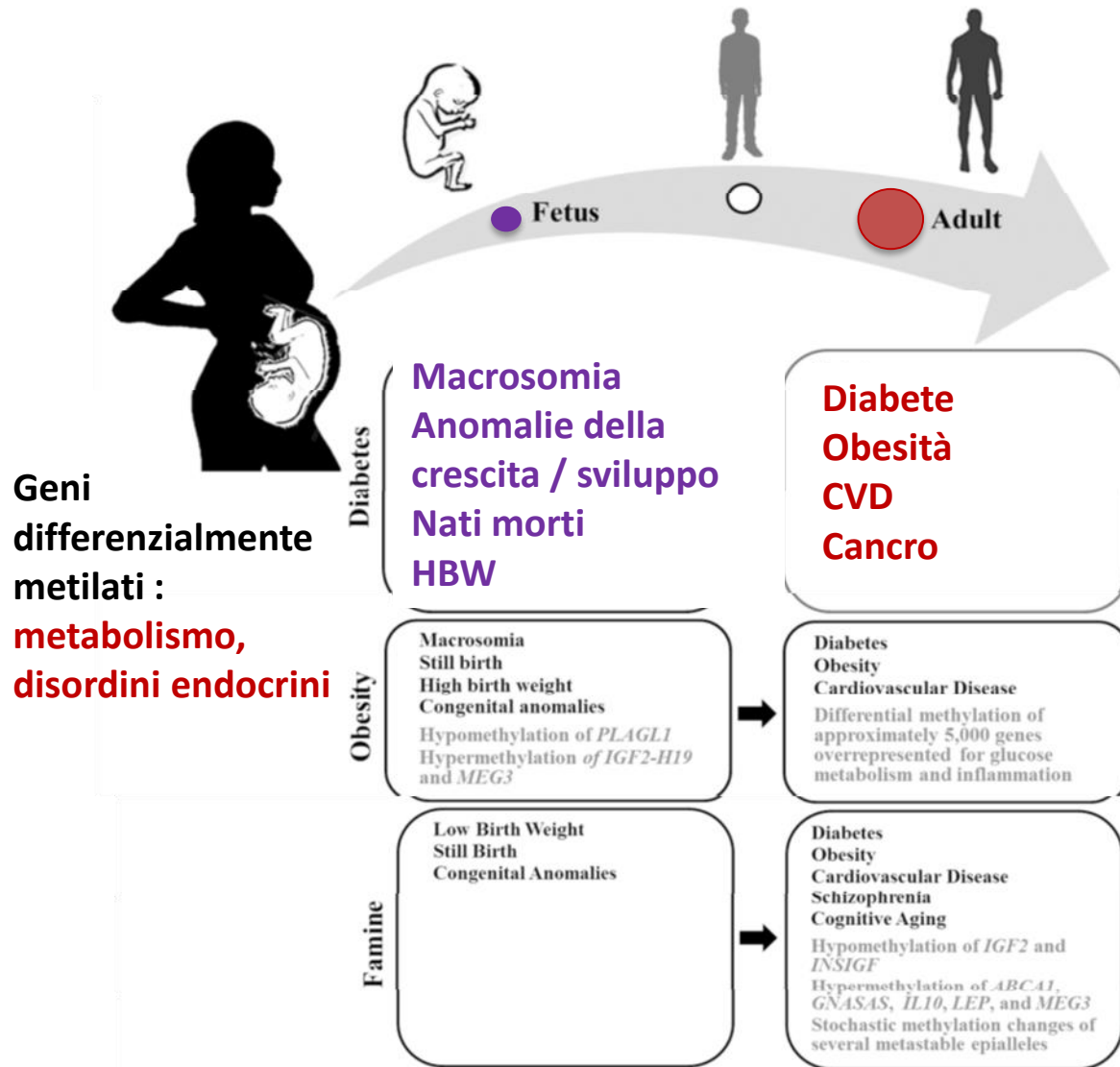
ESPOSIZIONE IN UTERO A: DIABETE, OBESITÀ MATERNA E CARESTIA



El Hajj et al., 2014

ESPOSIZIONE *IN UTERO* A:

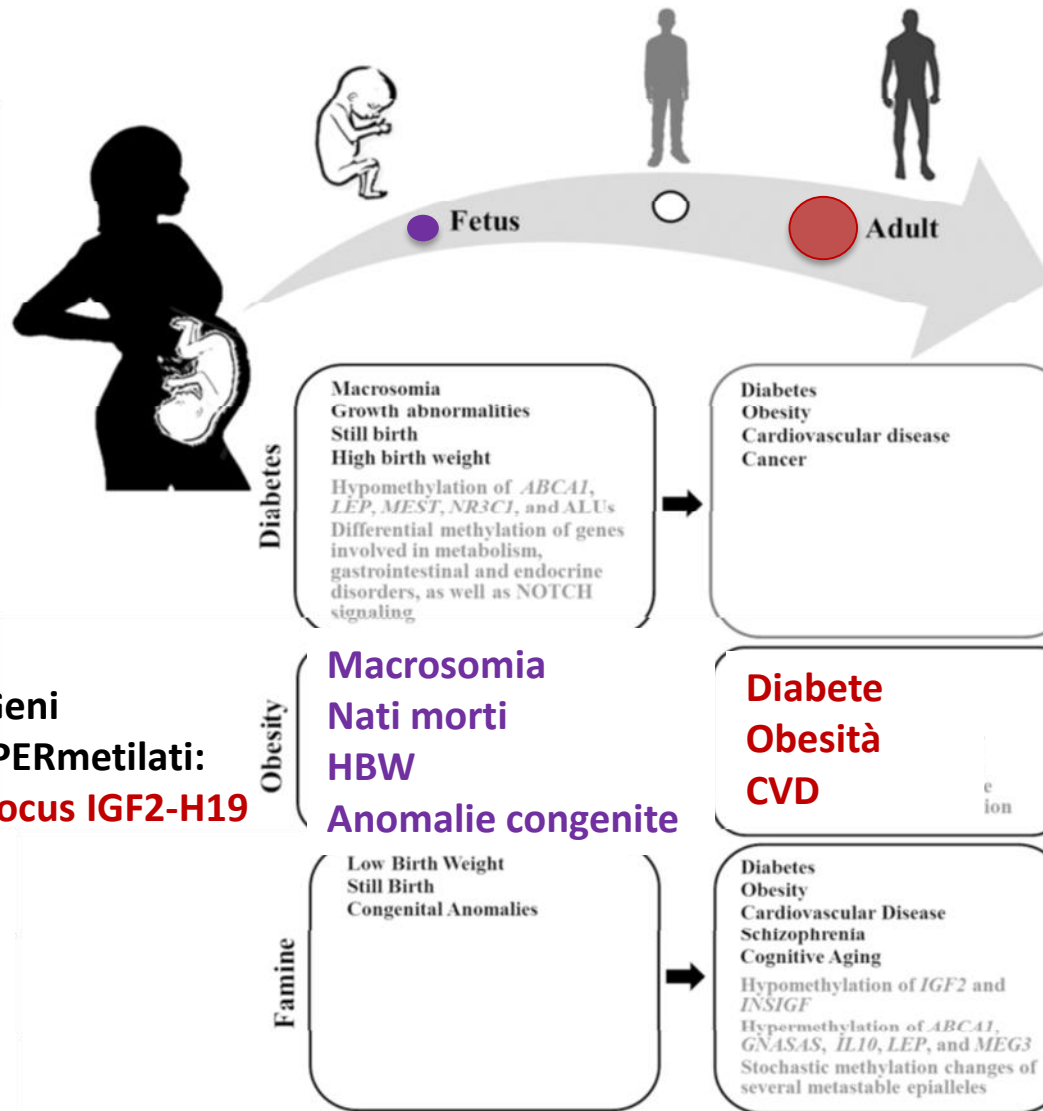
DIABETE, OBESITÀ MATERNA E CARESTIA



El Hajj et al., 2014

ESPOSIZIONE IN UTERO A:

DIABETE, OBESITÀ MATERNA E CARESTIA

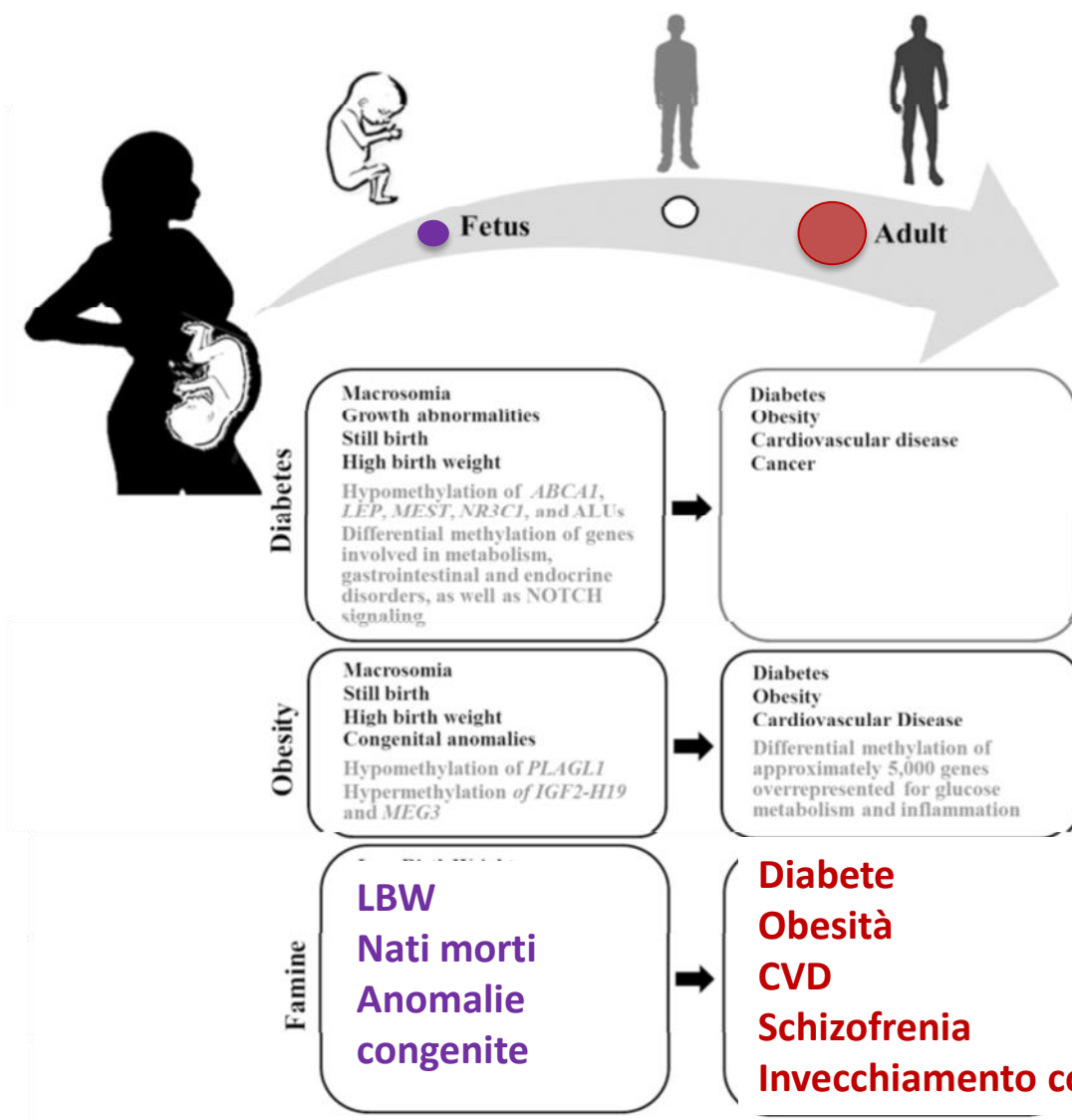


El Hajj et al., 2014

5000 geni differenzialmente metilati:
metab. glucosio, infiammazione

ESPOSIZIONE *IN UTERO* A:

DIABETE, OBESITÀ MATERNA E CARESTIA



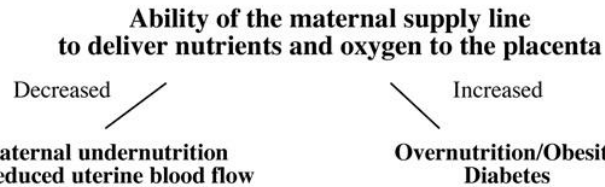
El Hajj et al., 2014

**Geni IPERmetilati:
IGF2, INSIGF**

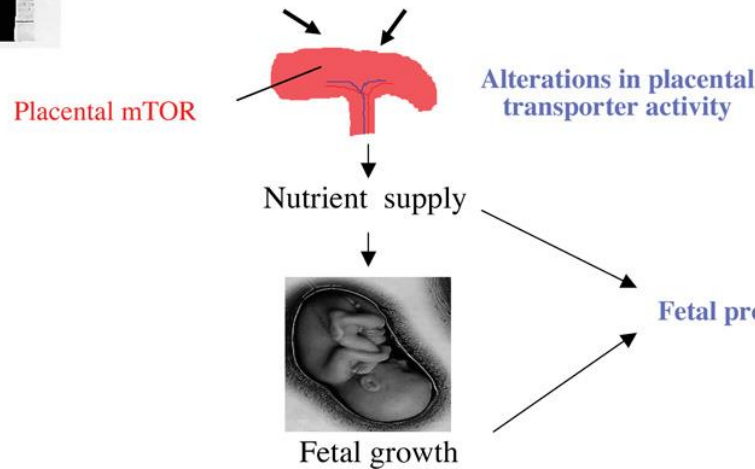
LA PLACENTA COME UN SENSORE DI NUTRIENTI

**Ipotesi di Barker (1998):
In utero programming of chronic disease:**

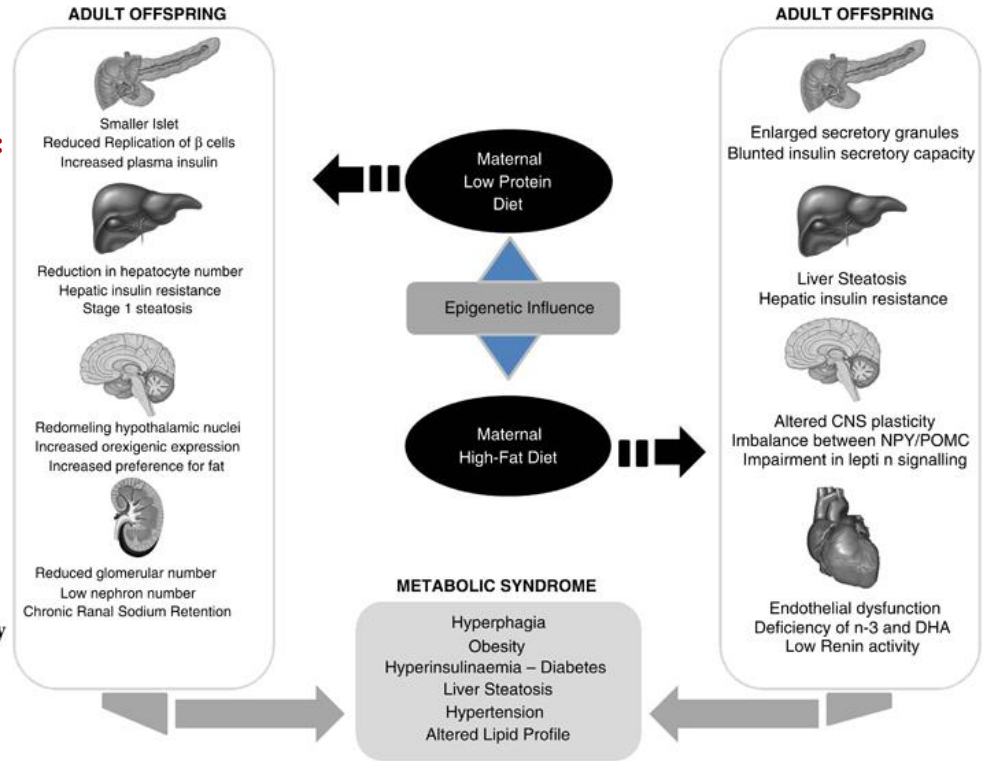
Developmental origins of health and disease: experimental and human evidence of fetal programming for metabolic syndrome



Maternal hormones: insulin, leptin, IGF-1



Jansson and Powell, 2007

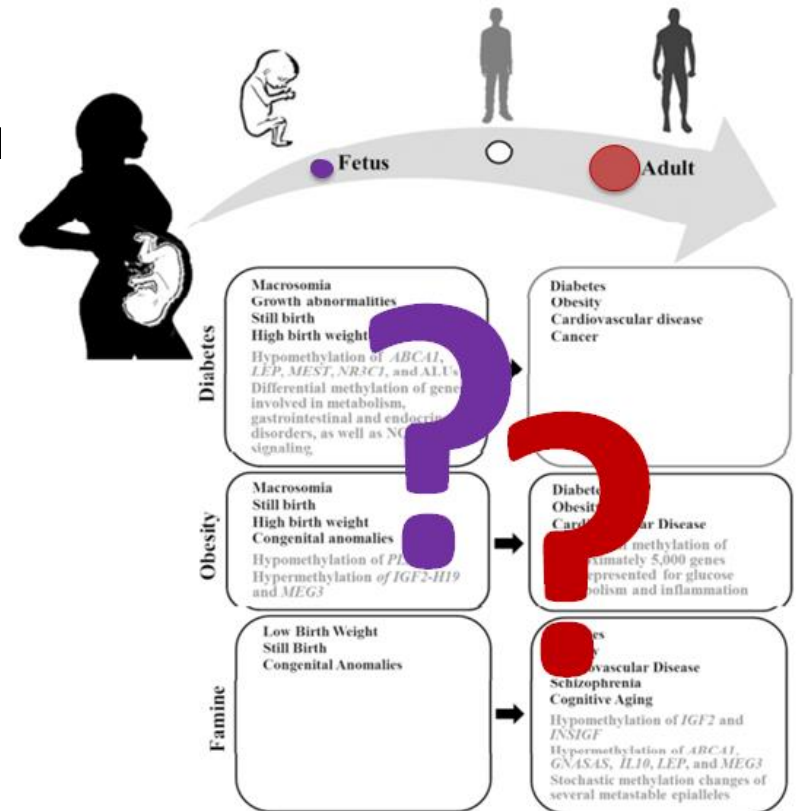


de Gusmão Correia *et al.* 2012

DEVELOPMENTAL ORIGINS OF ADULT HEALTH AND DISEASE (DOHAD):

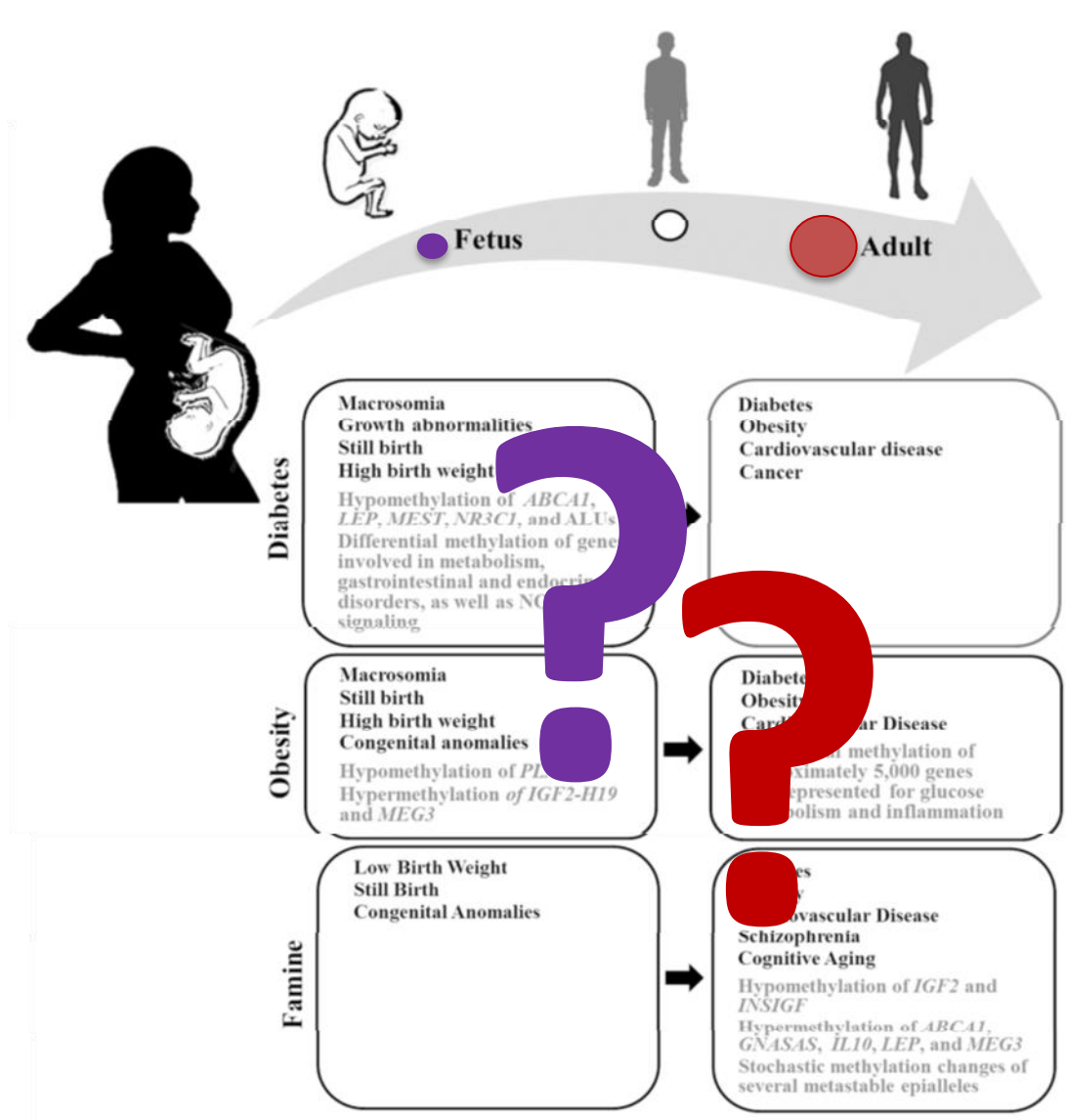
ESPOSIZIONE IN UTERO A: CONTAMINANTI AMBIENTALI

- The phenomenon that **adverse environmental exposures in early life** are associated with increased susceptibilities for many adult, in particular metabolic diseases is now referred to "developmental origins of adult health and disease" or "Barker" hypothesis.
- [Environmental contaminants]** Fetal overnutrition and undernutrition have similar long-lasting effects on setting of the neuroendocrine control systems, energy homeostasis and metabolism, leading to life-long increased morbidity.
- There are sensitive time windows during early development where **environmental cues** can program persistent epigenetic modifications, which are generally assumed to mediate these gene-environment interactions.



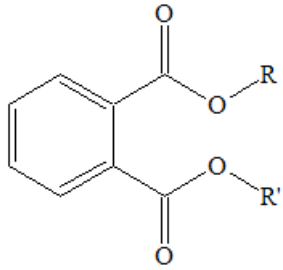
ESPOSIZIONE *IN UTERO* A:

CONTAMINANTI AMBIENTALI



ESPOSIZIONE IN UTERO A:

di(2-etil-esil) ftalato / DEHP (1)



FTALATI
Esteri dell'acido ftalico usati
come «plasticizzanti»



DEHP
CAS no.117-81-7

- In the WHO classified DEHP in group 2B (*‘Possibly carcinogenic to humans’*) of agents in regard to its carcinogenic, mutagenic and toxic to reproduction potential in 2000.
- In the current European Union Dangerous Substances Directives, DEHP figures in category 2 carcinogens (*‘substances that should be regarded as if they were carcinogenic to humans’*).
- - adult humans TDI = 50mg/kg bw *pro die* equivalent to 5 mg/kg bw *pro die* in mice (EU NOAEL, EFSA 2005)
- - newborns and women in fertile age TDI = 20mg/kg bw *pro die* equivalent to 2 mg/kg bw *pro die* in mice
- - max DEHP exposure at NICU = 20x newborns TDI = 400mg/kg bw *pro die* equivalent to 40mg/kg bw *pro die*
- **la dose giornaliera può superare anche 20 volte la dose massima giornaliera tollerabile (20µg/kg p.c. per neonati e donne in età fertile).**

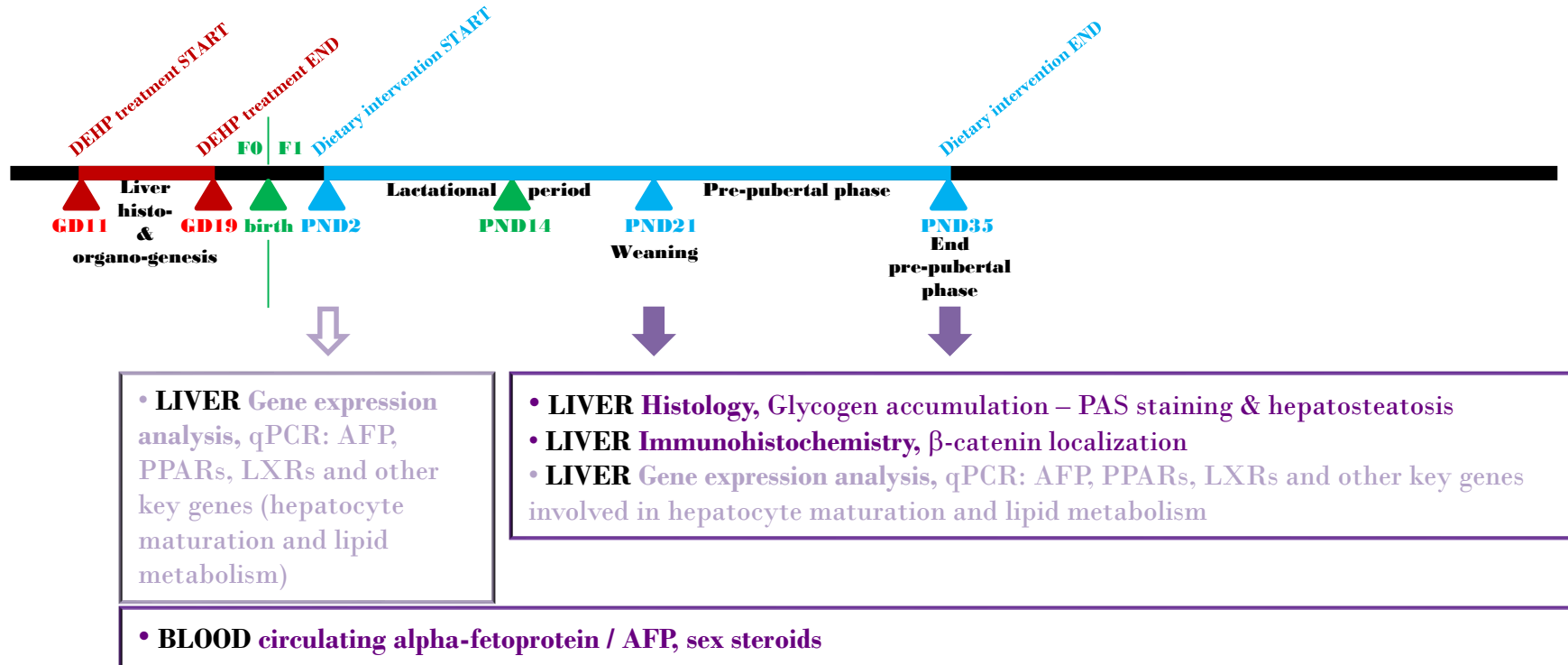
Salvatore, Lorenzetti et al., Folia Medica 2008.

ESPOSIZIONE IN UTERO A:

di(2-etil-esil) ftalato / DEHP (2)

MODELLO SPERIMENTALE MURINO

modified from: Maranghi, Lorenzetti *et al.*, Repr Toxicol 2010, 29(4):427-32



ESPOSIZIONE IN UTERO A:

di(2-etil-esil) ftalato / DEHP (3)

In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects liver morphology and metabolism in post-natal CD-1 mice **Repr. Toxicol., 2010, 29(4):427-32**

Francesca Maranghi^{a,1}, Stefano Lorenzetti^{a,1}, Roberta Tassinari^a, Gabriele Moracci^a,
Valentina Tassinari^a, Daniele Marcocchia^a, Antonio Di Virgilio^b, Agostino Eusepi^b,
Antonella Romeo^c, Armando Magrelli^d, Marco Salvatore^d, Fabrizio Tosto^d, Mara Viganotti^d,
Antonio Antocchia^e, Alessandra Di Masi^e, Gianluca Azzalin^f, Caterina Tanzarella^e,
Giuseppe Macino^f, Domenica Taruscio^d, Alberto Mantovani^{a,*}

RIASSUNTO dati istologici in topi CD-1 (CD-1, F1, PND21)

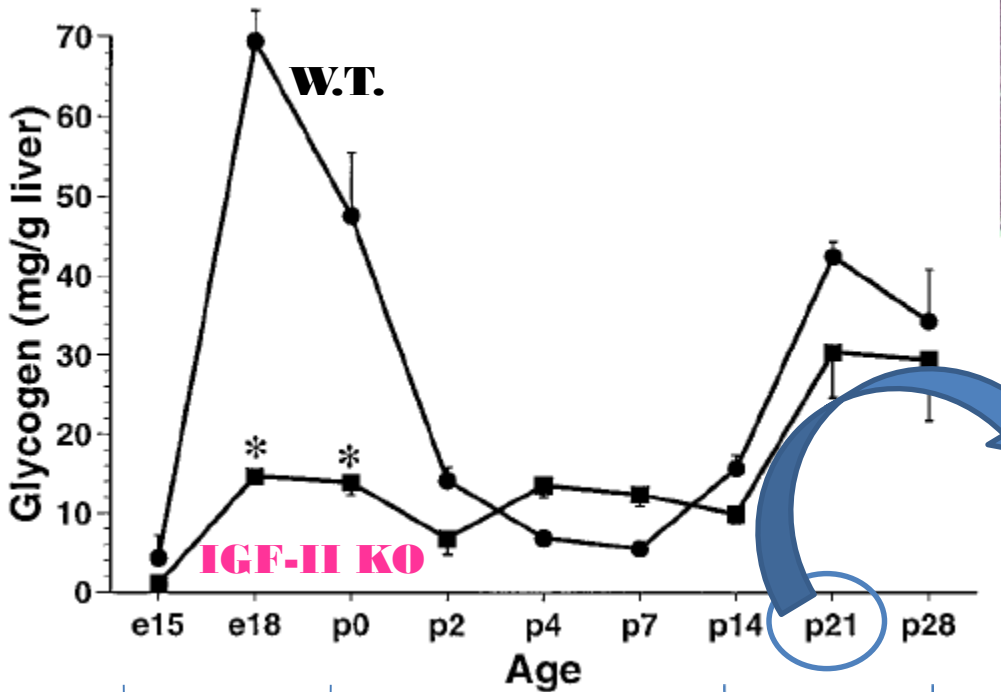
- **Dose-dependent increase hepatocyte vacuolization**
- **Dose-dependent decrease hepatic glycogen accumulation**
- **Dose-dependent increase cytoplasmic β -catenin accumulation**

ESPOSIZIONE IN UTERO A:

di(2-etil-esil) ftalato / DEHP (4)

IGF-II KO mice vs wt: glycogen accumulation

Lopez et al., Endocrinology 1999

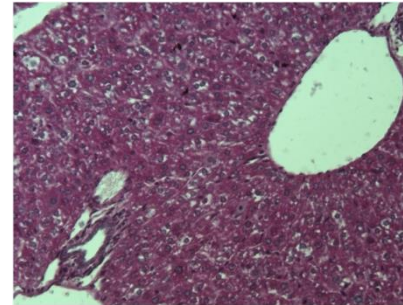


IGF-2 dependent

Insulin-dependent

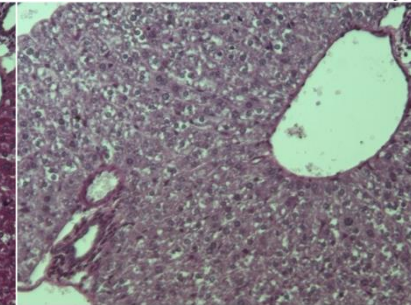
**RITARDO DI MATURAZIONE
DEGLI EPATOCITI ?**

CTRL



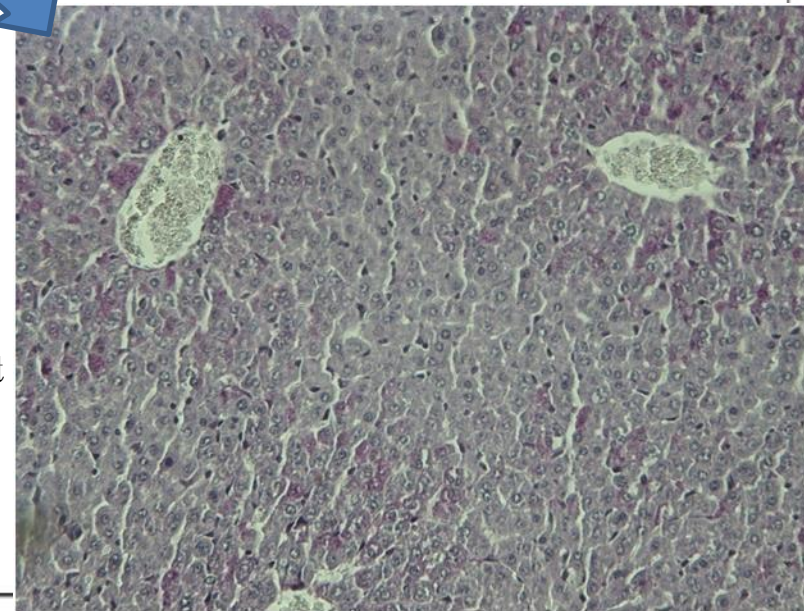
CD-1, F1, PND21

CTRL + DIASTASE



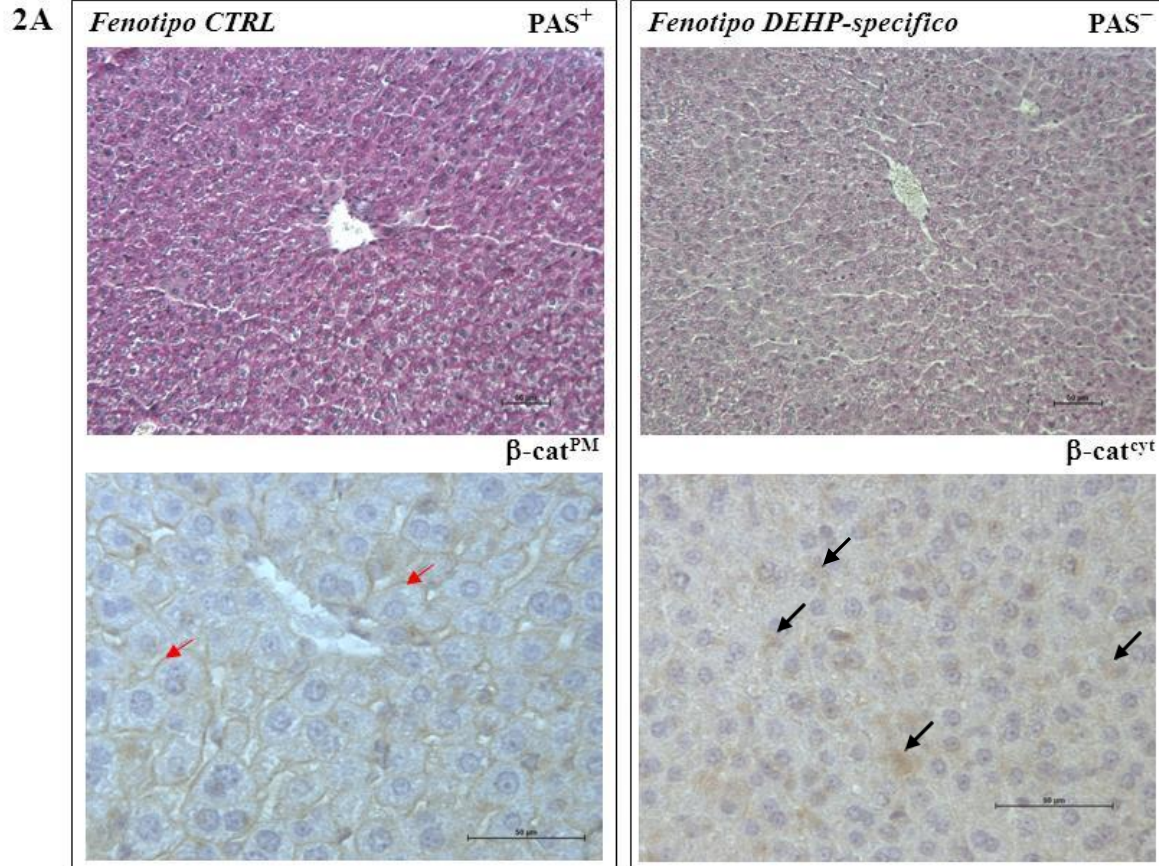
Repr. Toxicol., 2010, 29(4):427-32

CD-1, F1, PND21,
DEHP100



ESPOSIZIONE IN UTERO A:

di(2-etil-esil) ftalato / DEHP (5)



2B

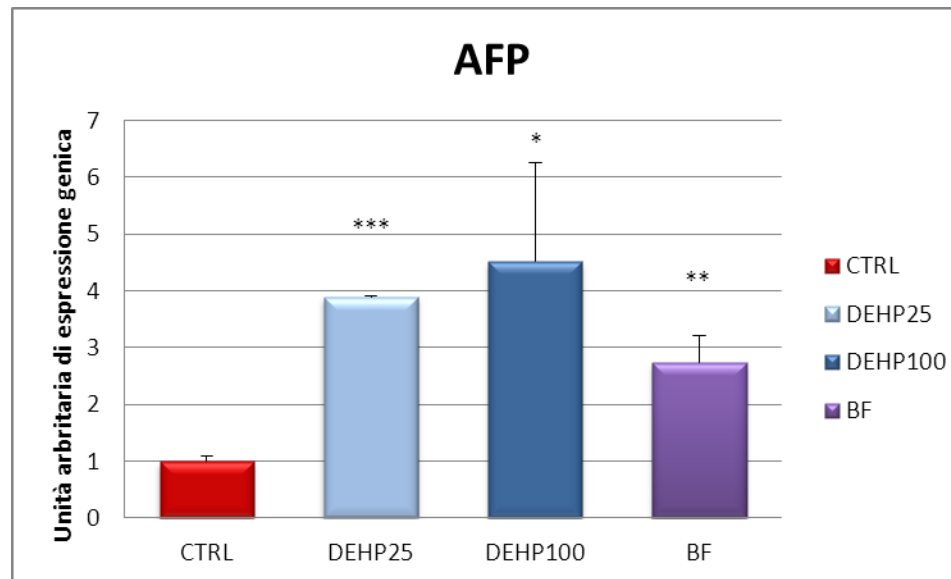
Sex	CTRL	DEHP25	DEHP100	BF
♂	0/4 (0%)	0/7 (0%)	5/5 (100%)	2/6 (33%)
♀	0/7 (0%)	3/5 (60%)	4/7 (58%)	4/8 (50%)

ESPOSIZIONE IN UTERO A:

di(2-etil-esil) ftalato / DEHP (6)

**ritardo di maturazione degli epatociti:
espressione genica di AFP, un marcatore molecolare di differenziamento**

(CD-1, F1, PND21)



$p \leq 0.05$ * , $p \leq 0.01$ ** , $p \leq 0.001$ ***

Maranghi, Lorenzetti et al., Repr. Toxicol., 2010, 29(4):427-32

ESPOSIZIONE IN UTERO A:

di(2-etil-esil) ftalato / DEHP (7)

In sintesi, dalla sperimentazione animale si ipotizza che...

- In assenza di tossicità sulla madre, la generazione F1 presenta **un ritardo di maturazione degli epatociti** che non sono in grado di accumulare il **glicogeno** nel fegato e che invece esprimono livelli più alti di **alfa-fetoproteina (AFP)**, proteina tipicamente fetale usata anche come marcatore oncologico nei tumori del fegato sia nei bambini (HB) che nell'adulto (HCC)
- **Le alterazioni del metabolismo cellulare predispongono ai tumori ?**

IL PRINCIPIO DI SOSTITUZIONE: PROGETTUALITÀ IN CORSO



**LIFE-EDESIA project:
ACKNOWLEDGMENTS & CONTACTS**

LIFE12 ENV/IT/000633



 <http://www.iss.it/life>

 <http://www.iss.it/life/index.php?lang=2>



<https://www.facebook.com/pages/Life-Edesia/180734252116032?ref=stream>



life.edesia@iss.it

stefano.lorenzetti@iss.it





Stefano Lorenzetti

stefano.lorenzetti@iss.it



***Istituto Superiore di Sanità (ISS),
Dip.to Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare,
Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria***