



Lavello, 7 novembre 2018

***Studio di biomonitoraggio di diossine e PCB nel latte
di donne residenti nella Provincia di Potenza***



Elena De Felip, Annalisa Abballe
Dipartimento Ambiente e Salute
Istituto Superiore di Sanità

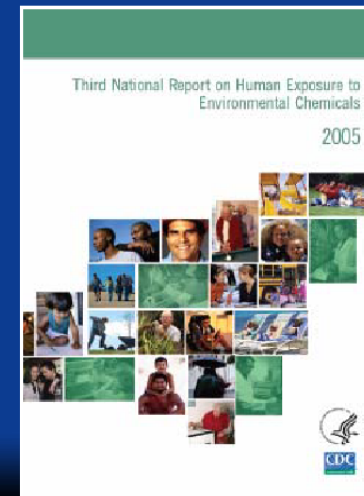


Inquinanti e latte materno

- *Nel latte materno è presente una miscela complessa di inquinanti: metalli, idrocarburi, idrocarburi clorurati, inquinanti organici persistenti*
- *Gli inquinanti organici persistenti sono stati i primi ad essere studiati: DDT, anni '50*

- Metals
- Polychlorinated biphenyls, dioxins and furans
- Organochlorine pesticides
- Carbamate pesticides
- Organophosphorous pesticides
- Pyrethroid pesticides
- Herbicides
- Polycyclic aromatic hydrocarbons
- Phthalates
- Phytoestrogens
- Pest repellants
- Cotinine
- * Perfluorinated chemicals
- * BFRs
- * VOCs
- * Perchlorate
- * Acrylamide
- * Bisphenol A

* Starting in '03



www.cdc.gov/exposurereport

Persistent Organic Pollutants (POPs)

Diossine, Policlorobifenili, DDT, PBDE, HCB, HCH, Mirex, Toxaphene, PFOS, etc.

Caratteristiche

Persistenti (emivite di alcuni anni)

Ubiquitari nell'ambiente

Elevata tossicità

Tendenza al bioaccumulo

Lipofilicità



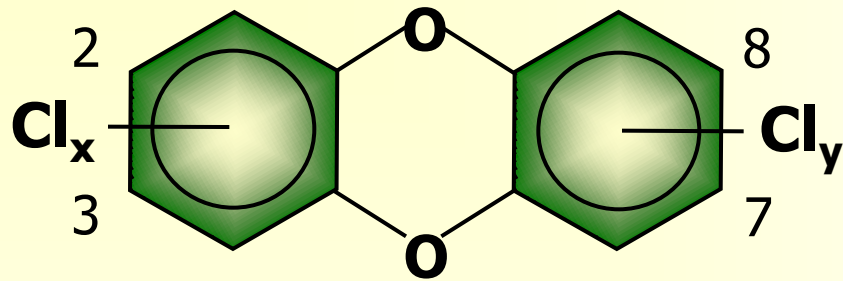
Sui POP è attiva dal 2001 la Convenzione di Stoccolma (UNEP-POPs)

Gli studi WHO e UNEP-WHO

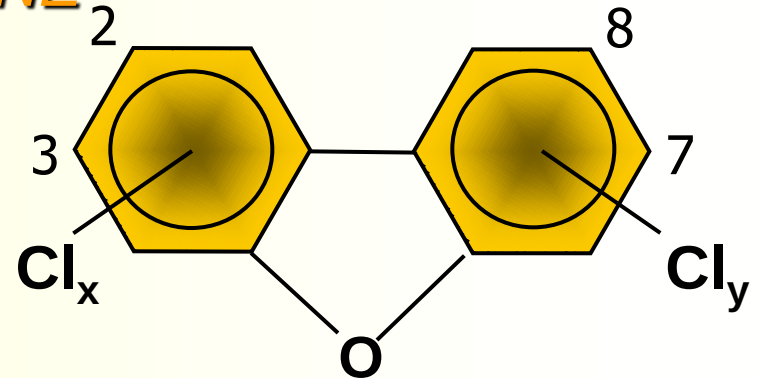


- *Il latte materno è una matrice ideale per il biomonitoraggio dei POP: prelievo non invasivo, volumi abbondanti, alto contenuto lipidico.*
- *E' un ottimo predittore del carico corporeo materno*
- *Da metà anni '80 sono stati condotti da parte del WHO studi periodici sul latte materno su un numero crescente di POP*
- *Gli studi del WHO sono condotti su scala globale e su campioni compositi*
- *Permettono di osservare trend temporali*

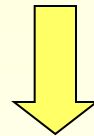
Policlorodibenzodiossine (PCDD) e policlorodibenzofurani (PCDF) o "DIOSSINE"



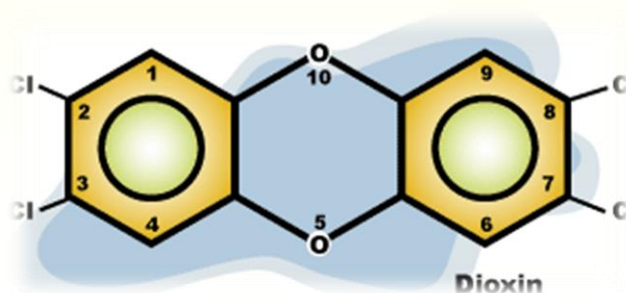
PCDD, 75 congeneri



PCDF, 135 congeneri

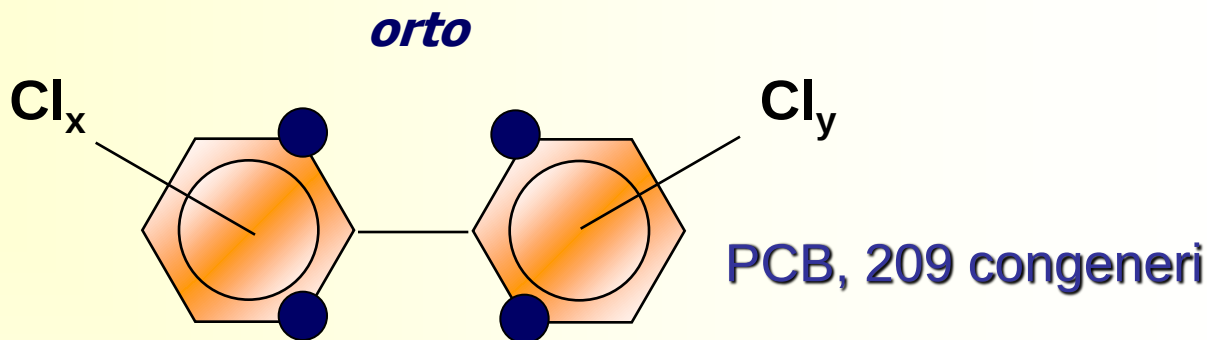


17 congeneri di PCDD e PCDF aventi atomi di Cl nelle posizioni 2, 3, 7, e 8 hanno significato tossicologico



2,3,7,8-T₄CDD

Policlorobifenili PCB (209 congeneri)



Composti ad azione diossina-simile

DL-PCB (12 congeneri)

- non-orto sostituiti (4 congeneri)
- mono-orto sostituiti (8 congeneri)

Composti ad azione non-diossina-simile

NDL-PCB (197 congeneri)

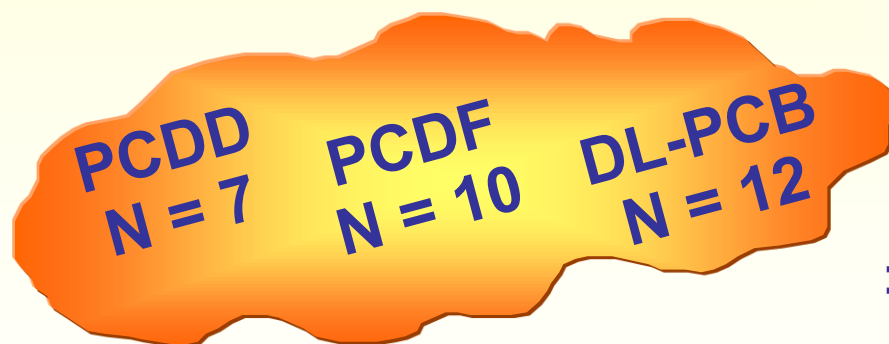
- "indicatori": PCB 28, 52, 101, 138, 153, e 180



EQUIVALENZA DI TOSSICITÀ (TEQ, *toxicity equivalent*)

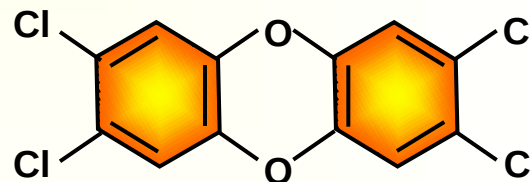
TEF = fattore di tossicità equivalente (Toxic Equivalency Factors)

$$\text{TEQ Totali} = \sum (\text{Congenere} \times \text{TEFcongenere})$$



*Equivalenza di tossicità
con*

=



2,3,7,8-Tetraclorodibenzodiossina

Aria



DIOSSINE E PCB

Vegetazione/suolo



Bestiame

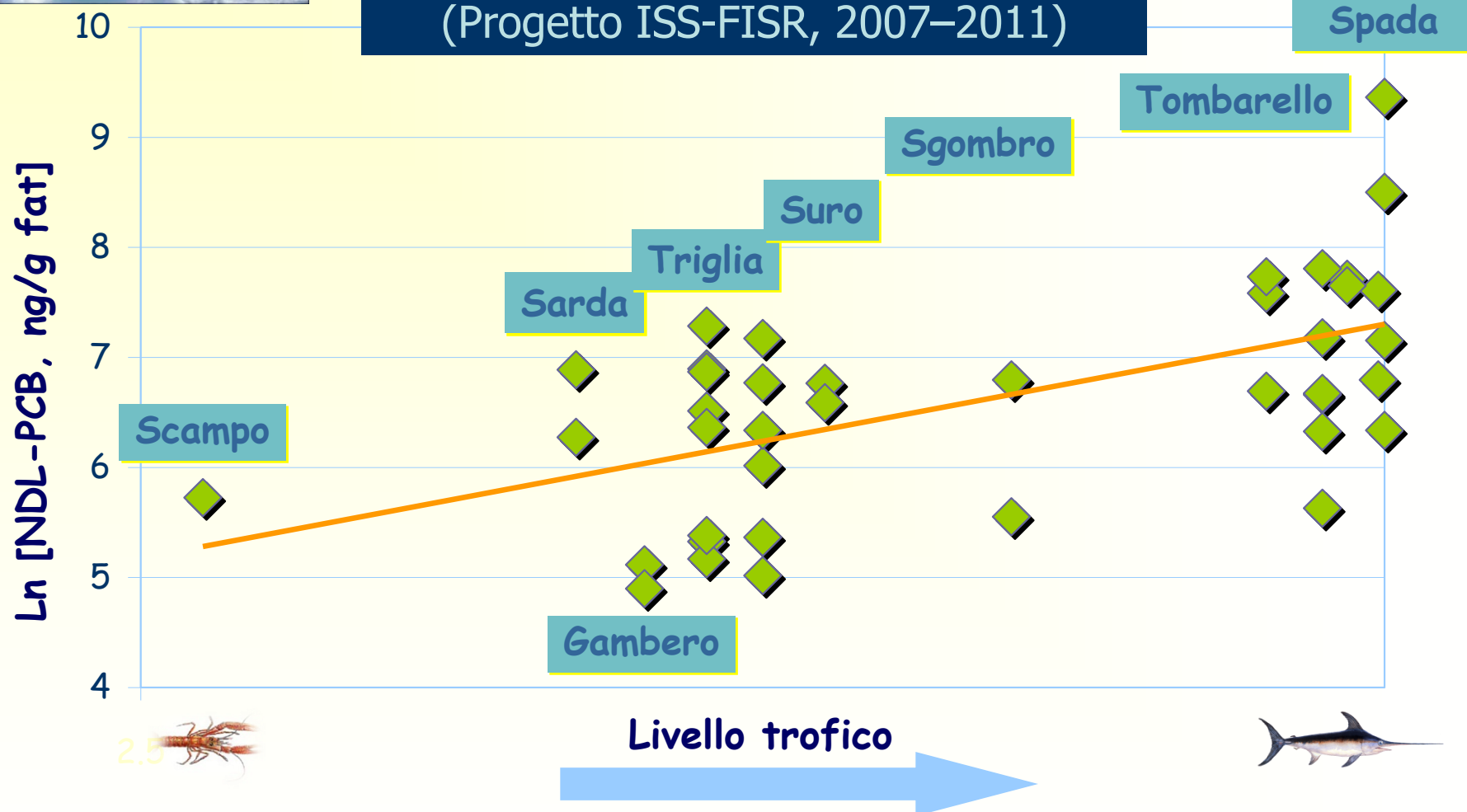


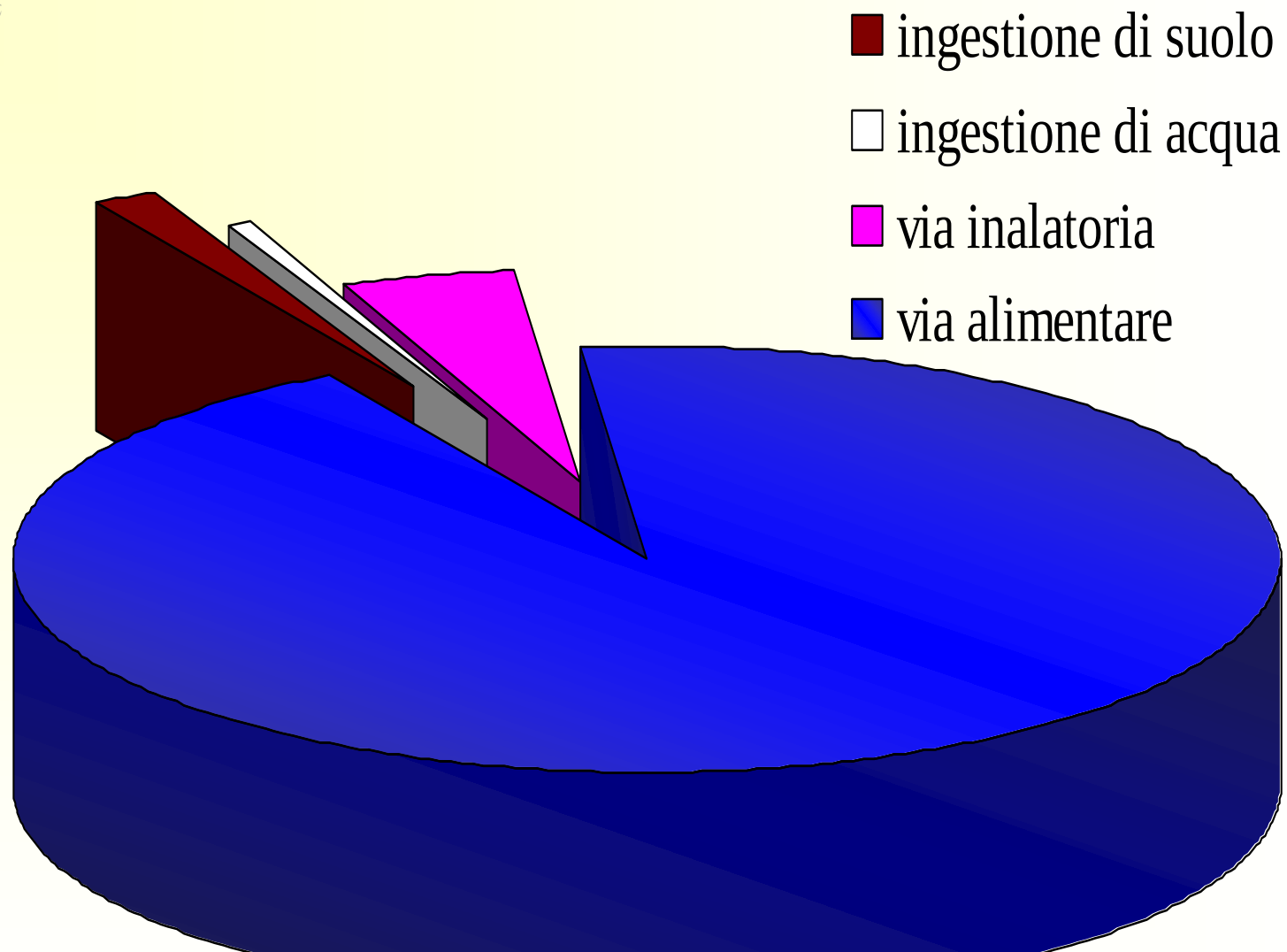
Latte/carne





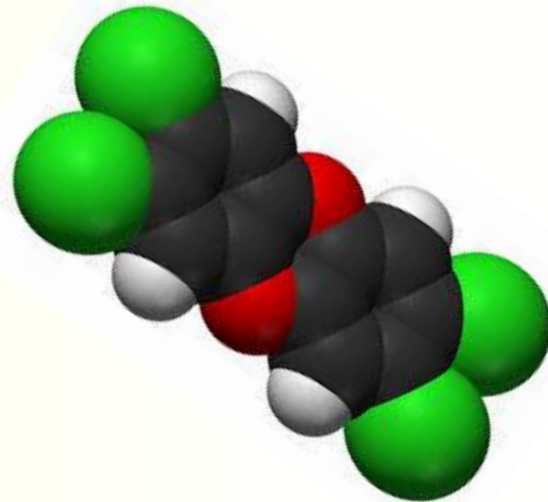
Biomagnificazione in esemplari di fauna ittica del mar Mediterraneo (Progetto ISS-FISR, 2007–2011)





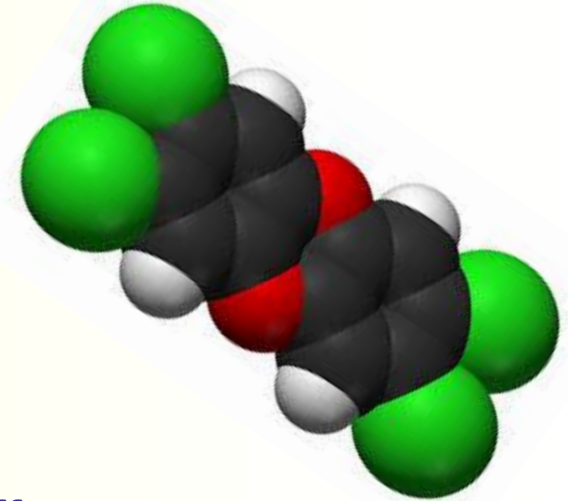
PCDD e PCDF e DL-PCB: rischio tossicologico 1.

- 2,3,7,8-T₄CDD e 2,3,4,7,8-PCDF: cancerogeni per l'essere umano (Gruppo 1 IARC), in base a studi su modelli animali e a osservazioni epidemiologiche su quattro coorti di addetti alla produzione di erbicidi e su una coorte di residenti in un'area contaminata (Seveso)
- In tutte le coorti è stato osservato un aumento di tutti i tipi di cancro combinati, e di alcuni tipi di cancro in particolare (mieloma multiplo, cancro della mammella, cancro del rene)
- Tutti gli altri congeneri di PCDD e PCDF hanno classificazione Gruppo 3 IARC



PCDD, PCDF, E DL-PCB: rischio tossicologico 2.

- 2,3,7,8-T₄CDD: teratogena su modello animale
- 2,3,7,8-T₄CDD: alterazione dei livelli degli ormoni sessuali e tiroidei (coorti IARC)
- 2,3,7,8-T₄CDD: alterazione del *sex ratio* nei nati da genitori esposti (Seveso), riduzione della qualità dello sperma
- Tossicità cutanea: cloracne, iperpigmentazione (effetto persistente negli esposti a Seveso, Yusho, e Yucheng)
- Danni a livello neurologico e malformazioni congenite dell' apparato riproduttivo per gli esposti *in utero* (Yusho, Yucheng, ingestione di olio di riso contaminato; operaie addette alla produzione di triclorofenoli)
- Epatotossicità: alterazione della funzionalità epatica, lesioni epatiche (Yusho, Yucheng)
- Immunotossicità: alterazioni dell'immunità cellulo-mediata, aumento dell'incidenza delle infezioni respiratorie da organismi ubiquitari (Yucheng)

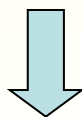


PCDD, PCDF, E DL-PCB ESPOSIZIONE ALIMENTARE

In base agli effetti che si osservano su modelli animali alle dosi più basse (effetti sullo sviluppo, effetti a livello ormonale e neurocomportamentale), è stato calcolato un valore di sicurezza alimentare, il TDI.

TDI, *tolerable daily intake*: quantità cumulativa (in TEQ) di PCDD, PCDF, e DL-PCB che può essere assunta giornalmente, per la durata della vita media, senza che si abbiano effetti tossici apprezzabili

- TDI = 1–4 pgWHO-TE/kg-bw al giorno, WHO (1997)
- TWI = 14 pgWHO-TE/kg-bw alla settimana, EU/EC SCF (2001)
2 pgWHO-TE/kg-bw al giorno



LEGISLAZIONE SUGLI ALIMENTI



PCB



Recentemente classificati come cancerogeni per l'uomo (IARC Gruppo 1), in particolare per melanoma. Sono stati riportati eccessi di rischio anche per i linfomi non Hodgkin e per il cancro della mammella (evidenza limitata).

La IARC ha concluso che tutti i PCB possono formare specie reattive dell'ossigeno, e produrre effetti genotossici, immunosoppressione, risposta infiammatoria, effetti endocrini a vari livelli e tramite vie metaboliche differenti.

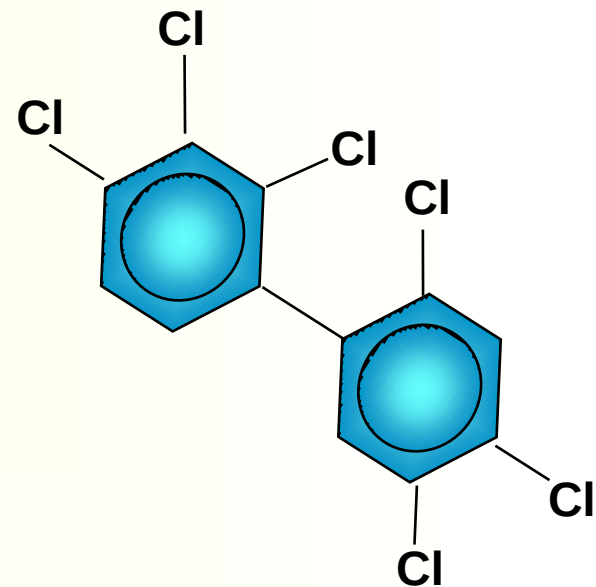
I PCB meno clorurati agiscono più prontamente attraverso l'attivazione metabolica e gli effetti a cascata dei metaboliti.

PCB non diossina-simili (NDL-PCB)

Sono i congeneri a maggiore esposizione perché prevalenti negli alimenti

Sono precursori di metaboliti tossici (es.: HO-PCB)

Tra tutti i possibili congeneri, i sei cosiddetti “indicatori” vengono di regola determinati nelle matrici alimentari e biologiche



Il biomonitoraggio degli inquinanti organici persistenti: le prerogative

E' una misura delle dose
interna vs/ la stima
dell'esposizione che si ottiene
dall'analisi di matrici alimentari
e ambientali

Fornisce l'informazione più
affidabile da utilizzare per la
valutazione del rischio
tossicologico

Ha bassa specificità nei
confronti di fonte di
esposizione e tempo di
esposizione



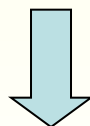
Il dosaggio dei POP

Le concentrazioni

I POP sono presenti nel corpo umano in concentrazione di nanogrammi (ng) per grammo di grasso o di picogrammi (pg) per grammo di grasso

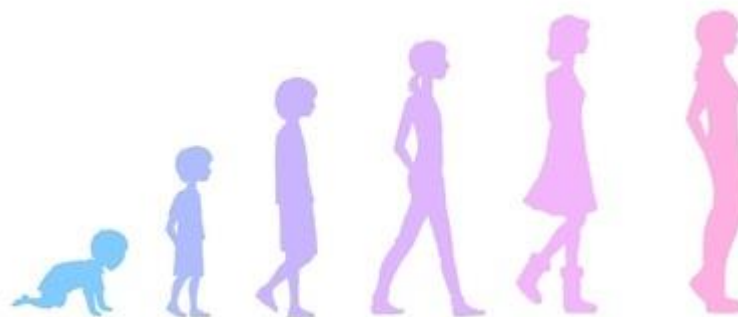
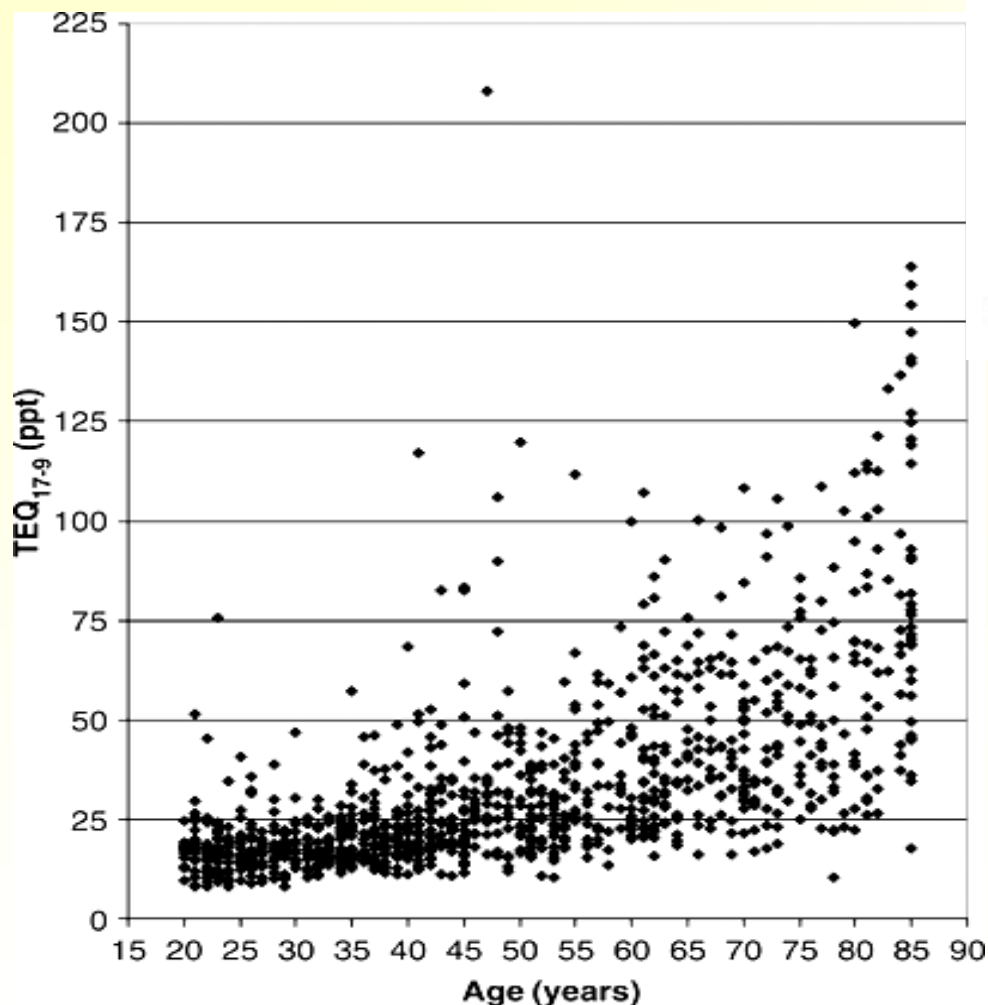
A livello strumentale si devono poter rilevare quantità di alcuni fentogrammi (fg)

1 ng	10^{-9} grammi (un miliardesimo di grammo)
1 pg	10^{-12} grammi (un millesimo di miliardesimo di grammo)
1 fg	10^{-15} grammi (un milionesimo di miliardesimo di grammo)



I metodi analitici sono complessi, lunghi e costosi

Aumento dei livelli di diossine e DL-PCB con l'età



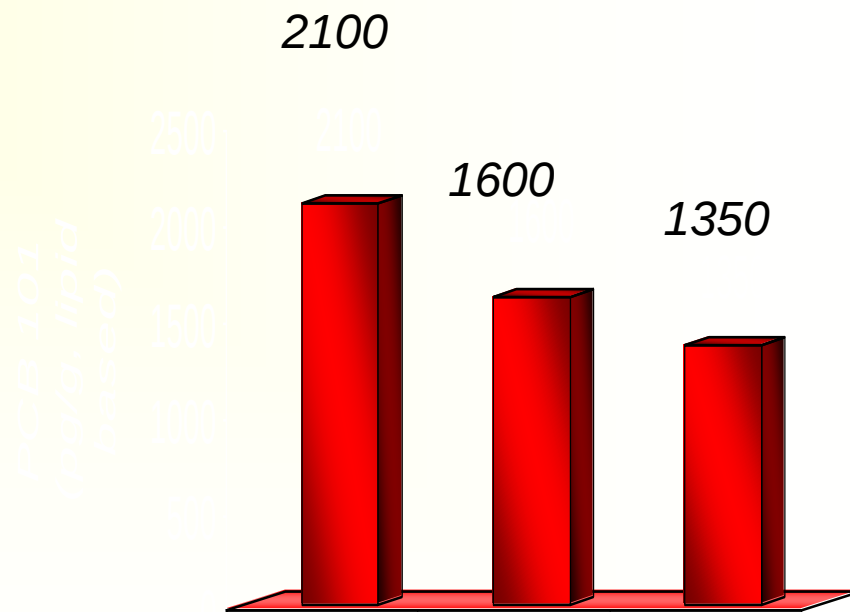
da:

Evaluation of PCDD/F and dioxin-like PCB serum concentration data from the 2001–2002 National Health and Nutrition Examination Survey of the United States population (L. Ferriby, J.Knutsen, M. Harris, K. Unice, P.Scott, P.Nony, L. Haws and D. Paustenbach)

Condizioni per l'inclusione nello studio. Primiparità.

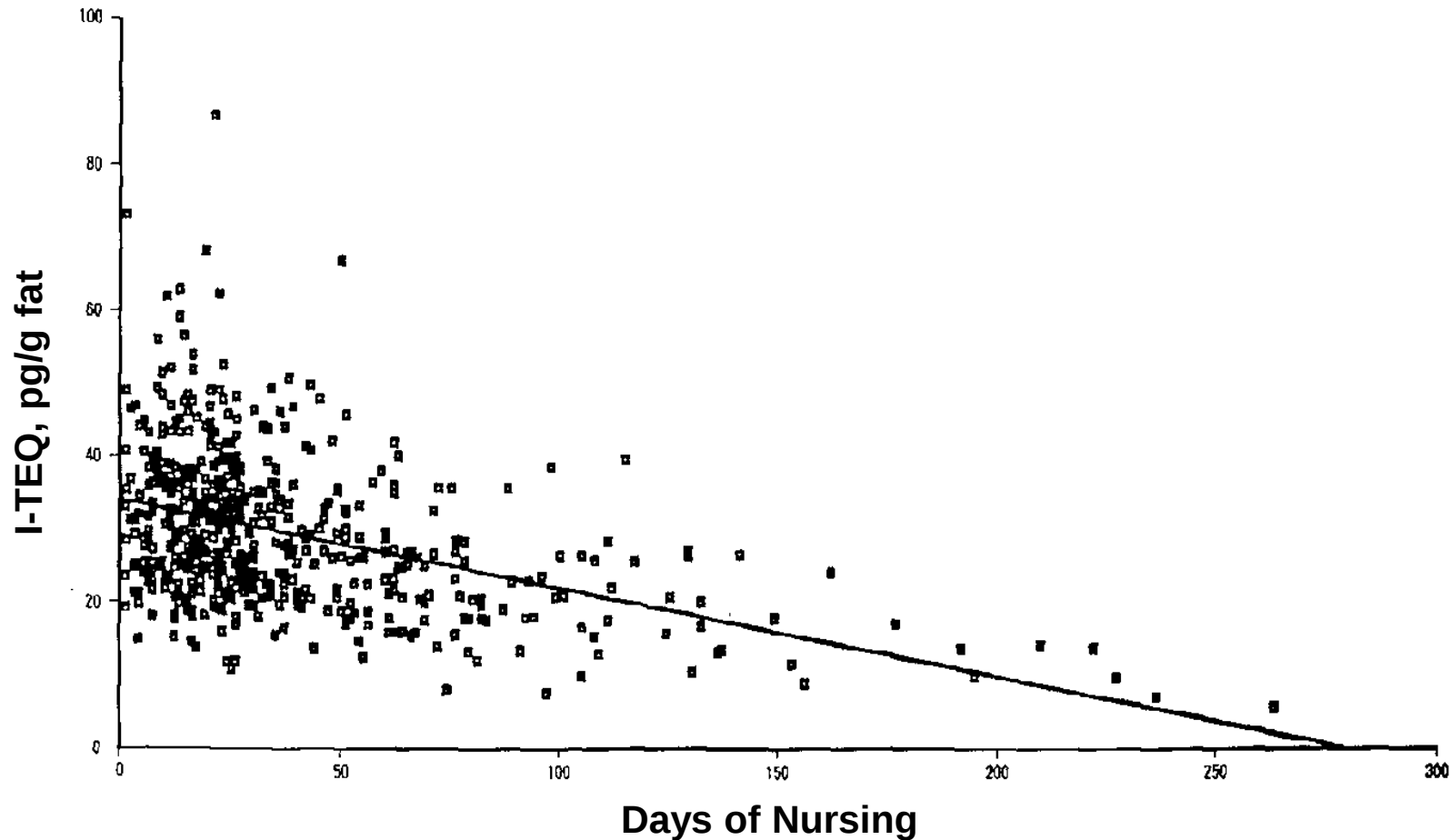
L'allattamento produce una diminuzione del carico corporeo materno di diossine e PCB, e quindi anche una diminuzione della loro concentrazione nel latte.

PCB 101 body burden (pg/g fat) for a woman having three children at the age of 20,22,24



Alcock R et al., Organohalogen Compounds 44, 1999

Influence of Nursing Time on TEQs in blood



Source : Fürst, CLUA Münster, 1991

**Concentrazione di “diossine” (pgWHO₂₀₀₅ TE/g grasso) e PCB (ng/g grasso)
nelle donatrici dello studio**

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Minimo</i>	<i>Massimo</i>
PCDD+PCDF+DL-PCB	19	4.6	4.6	2.9	7.2
PCDD+PCDF	19	3.0	2.9	1,7	4.3
DL-PCB	19	1.7	1.5	0.5	3.0
NDL-PCB (somma dei sei congeneri «indicatori»)	19	34.3	29.6	11	66.3

Concentrazioni osservate e variabili da questionario

- L'età si conferma come il fattore individuale che maggiormente il carico corporeo degli inquinanti
- Tra le variabili alimentari l'unica associazione degna di nota sembra essere quella relativa al di pesce.
- Si osserva una correlazione inversa con l'abitudine al fumo

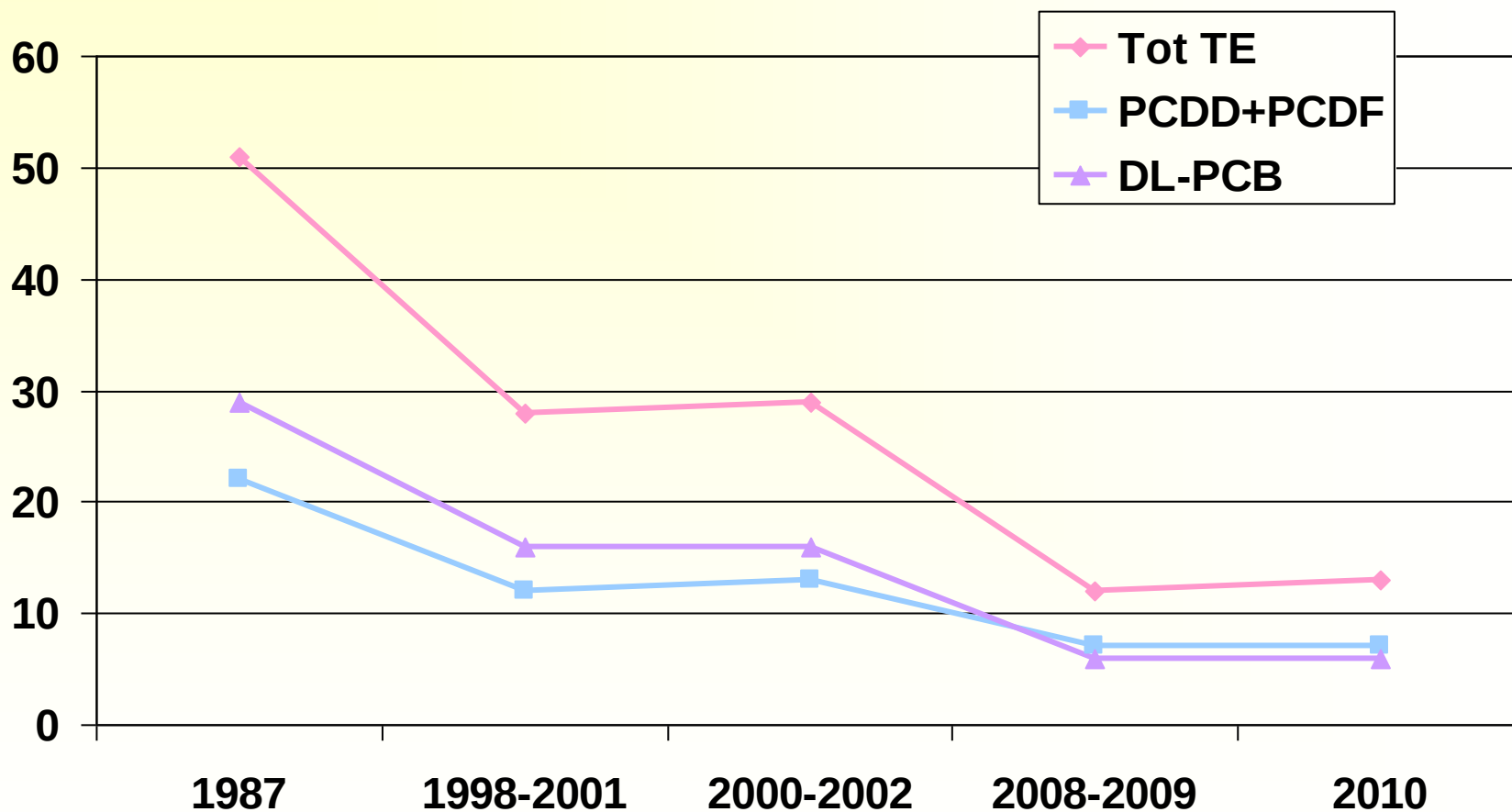


Concentrazione di “diossine” e DL-PCB nel latte e nel siero (pgWHO ₂₀₀₅ TE/g grasso) di donne in età riproduttiva (studi ISS)					
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Minimo</i>	<i>Massimo</i>
<i>Studio Provincia di Trento, 2011-2012</i>					
PCDD+PCDF+DL-PCB	20	9.5	9.1	5.2	16.6
PCDD+PCDF	20	5.5	5.1	3.3	10.6
DL-PCB	20	3.8	3.8	1.5	6.6
<i>Studio Womenbiopop, 2011-2013</i>					
PCDD+PCDF+DL-PCB	476	10	9.6	3.1	33
PCDD+PCDF	476	6.4	6.0	2.4	19
DL-PCB	476	4.0	3.5	0.23	16
<i>Studio Basilicata, 2017</i>					
PCDD+PCDF+DL-PCB	19	4.6	4.6	2.9	7.2
PCDD+PCDF	19	3.0	2.9	1,7	4.3
DL-PCB	19	1.7	1.5	0.5	3.0

Concentrazione di NDL-PCB (ng/grasso) nel latte e nel siero di donne in età riproduttiva (studi ISS)

<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Minimo</i>	<i>Massimo</i>
<i>Studio Provincia di Trento, 2011-2012</i>				
20	74.6	64.8	27.1	188
<i>Studio Womenbiopop, 2011-2013</i>				
476	88	75	7.7	411
<i>Studio Basilicata, 2017</i>				
19	34.3	29.6	11	66.3

Livelli di diossine e DL-PCB nel latte materno, popolazione italiana (pgTE/g grasso)

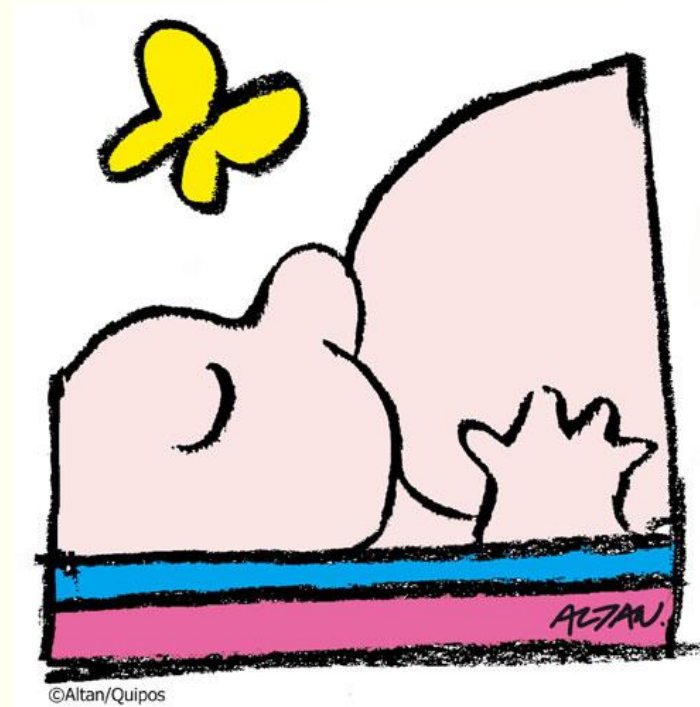


Dati ISS



L'allattamento materno produce un picco espositivo ai composti diossina simili: l'esposizione dei lattanti è fino a uno-due ordini di grandezza superiore a quella degli adulti. L'*intake* correlato è superiore al TDI.

Nel confronto con il TDI si deve tener però conto della diversa cinetica dei vari congeneri di PCDD, PCDF e PCB nel bambino rispetto all'adulto (emivite molto più brevi) e del rapido aumento di peso corporeo. Il TDI è inoltre calcolato "sulla durata di una vita media".



The levels of dioxin-like compounds, PCB and in some cases DDT observed in human milk are still above the WHO safety standards.

However, based on the current state of knowledge, it can be concluded that the demonstrated benefits of breastfeeding outweigh the disadvantages.

While the beneficiary effects of breastfeeding are likely to persist into later life, most POP related negative effects are mostly transient in nature and less clinically relevant.

Nevertheless, some worrisome adverse health effects were observed, for instance the association between dioxin-like compounds in human milk and reduction of cognitive performance, which may persist in later life.

Further complexities and uncertainties may arise when taking into account the effects of multiple interactions among all POPs measured in human milk.

UNEP/POPS/COP.6/INF/33, 2013, RESULTS OF THE WHO/UNEP HUMAN MILK SURVEY



Recent studies indicate that maternal levels of these compounds are still able to cause possibly adverse health effects in the infant.

In view of this important role of prenatal exposure, future risk-benefit assessments should be more focused on the *in utero* situation, rather than on the lactation period.

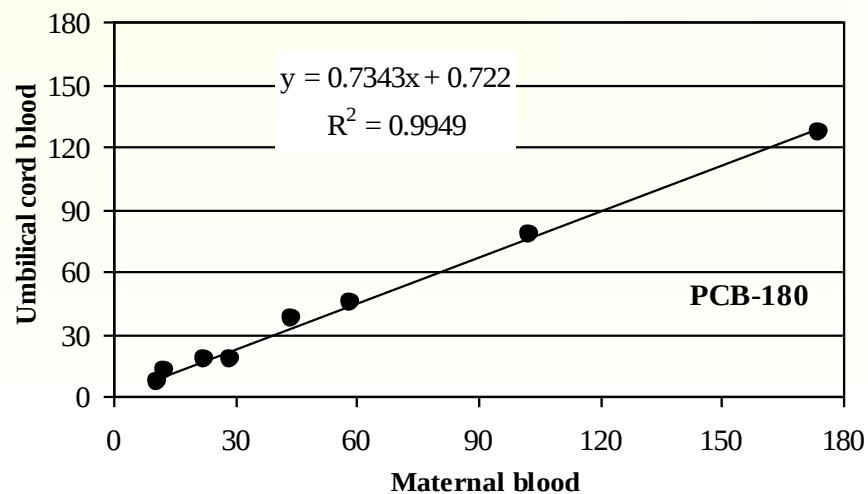
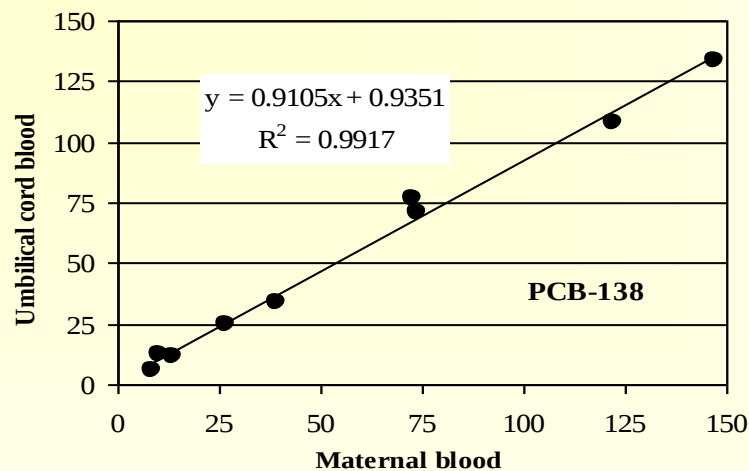
Several human studies indicate that effects arising from exposure to POPs via lactation appear to be minor, if at all, when compared with the *in utero* situation.

In view of the higher toxicological importance of the *in utero* exposure the debate on the risks and benefits of breast feeding becomes increasingly redundant.

UNEP/POPS/COP.6/INF/33, 2013, RESULTS OF THE WHO/UNEP HUMAN MILK SURVEY



Correlazione tra i livelli di PCB nel sangue materno e quelli nel cordone



Da Abballe et al. 2008

Il problema della corretta interpretazione dei dati di biomonitoraggio: il rischio e la “percezione del rischio”

L'allattamento materno

???

Ravenna, maggio 2012: “Nel latte materno sono stati rilevati 19,6 picogrammi di diossine per grammo di grasso, quando la soglia oltre la quale un prodotto viene ritirato è 5”.

Forlì, marzo 2012: “...agli studi condotti sul latte materno l'Italia non ha mai partecipato, e quindi le conoscenze disponibili al riguardo sono scarse o pressoché nulle, e spesso condotte per iniziative spontanee...”

