



**“Il Medico
di Medicina Generale
nell'ALIMENTAZIONE e nelle
PATOLOGIE CORRELATE”**

VALUTAZIONE DEL RISCHIO NUTRIZIONALE

Laura Narciso

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria

Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Roma
laura.narciso@iss.it

SIMP^eSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita



OBIETTIVI:



- Definizioni del Rischio e dell' Analisi del Rischio
- Valutazione del rischio tossicologico
- Principi Generali di Sicurezza Alimentare
- EFSA e suoi compiti

L' ALIMENTO IN TOTO: 1) CONTAMINANTI E 2) RISCHIO NUTRIZIONALE:

1) CONTAMINANTI: l' esempio degli interferenti endocrini

- Ftalati e Bisfenolo A e patologie legate all' apparato riproduttivo maschile (Sindrome della Disgenesia Testicolare-TDS e Cancro alla prostata).
- Relazioni dose-risposta in tossicologia- effetti delle basse dosi.
- Effetti delle miscele di contaminanti.

2) IL RISCHIO NUTRIZIONALE: 3 esempi di eccessi nutrizionali e (non)nutrizionali:

- Isoflavoni della soia
 - Thè verde
 - Acido folico
- Sostanze bioattive naturali
- Nutriente

ANALISI DEL RISCHIO

Rischio

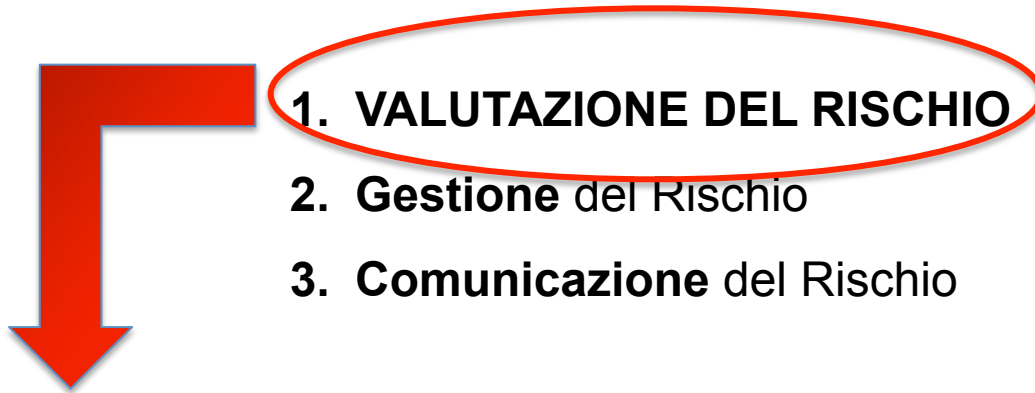
E' la probabilità che si verifichi un evento avverso, con danno effettivo o potenziale, tenendo conto del suo potenziale impatto nel contesto in cui accade.

Analisi del Rischio

L'analisi del rischio è un metodo sistematico per valutare i rischi in modo completo, per chiarire fenomeni complessi e per affrontare incertezze e lacune sull'origine dei rischi stessi.

Questa analisi rende più facile le decisioni sulla gestione del rischio e la sua comunicazione. L'Analisi del Rischio si articola in tre fasi:

- 1. Valutazione** del Rischio (*Risk assesment*)
- 2. Gestione** del Rischio (*Risk management*)
- 3. Comunicazione** del Rischio (*Risk communication*)



1) Identificazione degli eventi avversi (*hazard identification*)

2) Caratterizzazione degli effetti: meccanismi e relazione dose-risposta (*hazard characterization*)

3) Valutazione dell'esposizione (*exposure assessment*)

4) Caratterizzazione del rischio (*risk characterization*).

L'Unione Europea (EU), il Parlamento Europeo e gli Stati membri legiferano in materia sulla base dei pareri scientifici forniti dalla *European Food Safety Authority* (EFSA).

Screening del rischio nutrizionale- *Linee Guida del ministero della Salute*

- La **valutazione del rischio nutrizionale** del paziente effettuata al momento del ricovero ed ai successivi monitoraggi consente di contrastare l'instaurarsi di stati di malnutrizione e/o di correggere situazioni di malnutrizione precedenti.
- Strumenti efficaci nell'individuazione di soggetti a rischio di malnutrizione sono gli **indici di malnutrizione integrati**, che consentono una precoce valutazione del rischio nutrizionale, applicabili a diversi contesti (comunità, ospedale, popolazione anziana) e basati su evidenze validate.
- E' comunque sempre necessario rilevare al momento dell'accettazione in reparto **statura e peso corporeo**, monitorarlo durante la degenza, valutare il **calo/incremento ponderale negli ultimi 3-6 mesi**, determinare **l'introito alimentare** secondo schemi codificati, valutando anche gli scarti dei pasti somministrati.
- Lo screening nutrizionale può essere utilizzato da infermieri, dietisti e medici all'ingresso in reparto; la procedura va eseguita da parte del personale sanitario del reparto di degenza entro le 48 ore dall'accettazione e ripetuta ogni 7 giorni, anche nei pazienti senza rischio di malnutrizione all'accettazione.

<http://www.salute.gov.it/dettaglio/pdPrimoPianoNew.jsp?id=302&sub=2&lang=it>

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

- Nonostante lo sforzo per minimizzare la presenza di pericoli, la sicurezza alimentare non è assoluta e tali pericoli possono presentarsi.



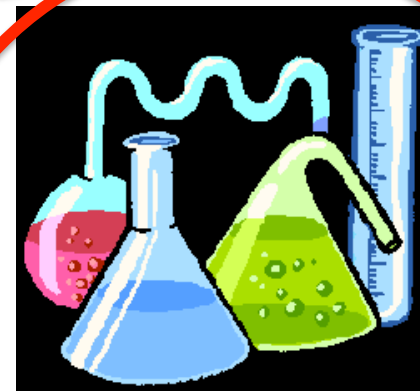
PERICOLI ALIMENTARI



Agenti microbiologici e parassiti



Agenti fisici (ad es. radionuclidi)



Sostanze chimiche (residui di trattamenti, contaminanti ambientali, sostanze naturali)

HAZARD IDENTIFICATION (IDENTIFICAZIONE DEGLI EFFETTI AVVERSI)

Aspetto Qualitativo

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

Protocolli sperimentali validati (Linee guida dell' OECD-
The Organisation for Economic Co-operation and Development)
E Dati scientifici e tossicologici ed epidemiologici
tossico- e nutri-genomica
proteomica e metabolomica



HAZARD CHARACTERIZATION (RELAZIONE DOSE-RISPOSTA)

Aspetto Quantitativo

- A che livelli di esposizione si osserva un dato effetto ?
- Qual' è l' *effetto critico* (che si vede a livelli di esposizione minori) ?
- se proteggo dall' *effetto critico* proteggo anche dagli altri effetti ?

per un tossicologo del Rinascimento

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Honenheim
detto PARACELSO (1493-1541)

«omnia venenum sunt nec sine veneno quicquam existit.

dosis sola facit ut venenum non fit»

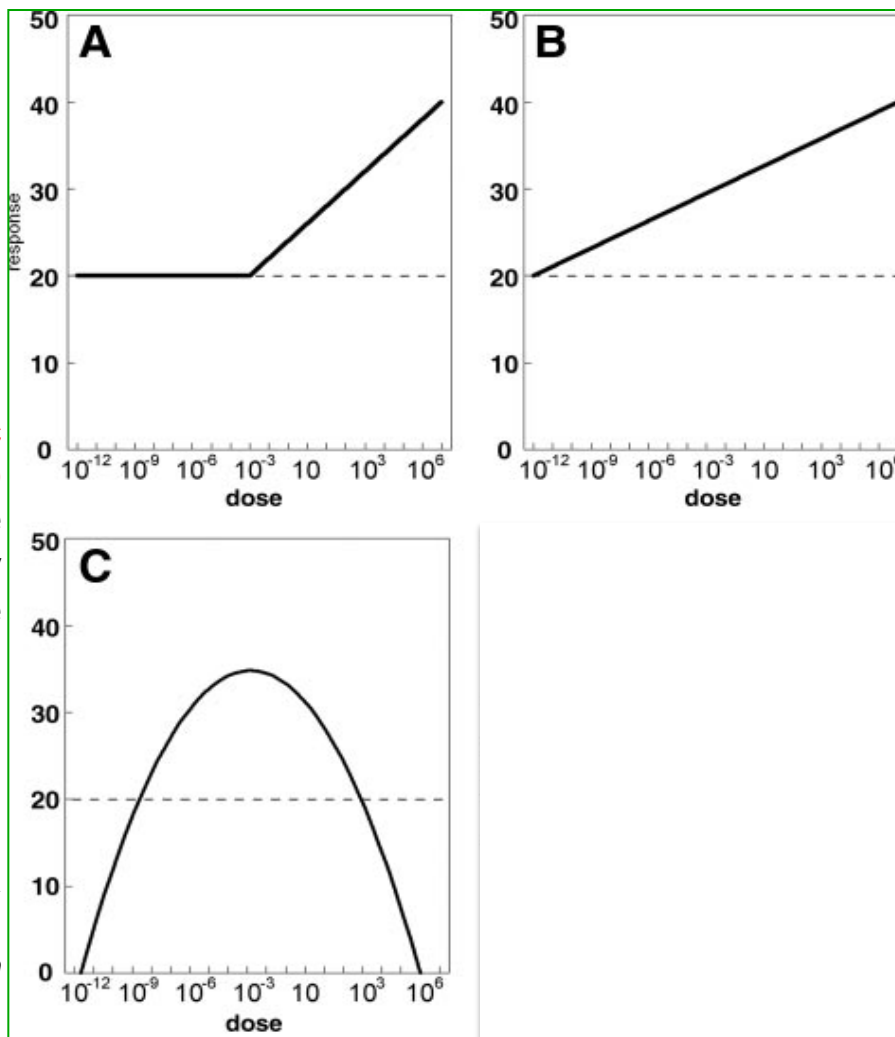
«ogni cosa è veleno, non esiste cosa che non lo sia. Solo la dose fa sì che (una sostanza) non divenga veleno»

per un tossicologo di oggi...

Molte sostanze presenti naturalmente o come contaminanti negli alimenti possiedono attività ormone-simile e presentano curve dose-risposta non lineari... *p.es. il bisfenolo A*

Quale relazione dose-risposta ?

A) In the **threshold model**, treatment with increasing doses of a drug has no effect until the “threshold” dose is reached, at which point an increase in response is observed.



B) In the **linear nonthreshold model**, a response occurs even at the lowest treatment dose, and therefore effects at high doses can be used to predict responses at low doses (*s o s t a n z e genotossiche*).

C) With a **non monotonic dose-response (NMDR) curve**, an increase in dose does not necessarily correspond to an increase in response, such that, in this example, doses from 10^{-12} - 10^{-3} M result in an increase in response, and doses from 10^{-3} - 10^7 M result in a decrease in response. *These curves are common for endocrine endpoints.*

Vandenberg, et al. 2009, *Endocrine Reviews* 30(1):75–95

TAKE HOME MESSAGE

- ❖ In tossicologia ci sono diversi tipi di curve dose-risposta: Threshold model; linear non-Threshold model.
- ❖ C'è anche una curva in cui non c'è linearità tra dose e efficienza di azione: **NON MONOTONIC DOSE-RESPONSE CURVE** tipica degli interferenti endocrini.

INTERFERENTE ENDOCRINO (IE)

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.

Valutazione Dell' esposizione (exposure assessment)

1. Quanta sostanza rischio di assumere ?
2. Per quali vie? (inalatoria, cutanea, orale..)
3. In quali situazioni? Lavoro, ambiente indoor/outdoor, alimentazione...
4. Quale sostanza e Qual' è la *esposizione interna* ?
Assorbimento/metabolismo
biomarcatori di esposizione

Specificità della salute riproduttiva

- dipendenza dall' organismo materno, quindi
- **passaggio transplacentare**
- **passaggio nel latte materno** (sostanze che bioaccumulano nei grassi)
- "Fase-specificità"
- Identificare la popolazione esposta nella reale fase di suscettibilità'

Caratterizzazione Del Rischio (risk characterization)

Quale popolazione e' più esposta ? e/o Quale popolazione è più suscettibile ?

se proteggero questa/e popolazione/i proteggero anche la popolazione generale

ADI (Acceptable Daily Intake):

RfD= Reference Dose for Chronic Oral Exposure orale, cronica, per sostanze utilizzate nella filiera (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*

PRINCIPI GENERALI DI SICUREZZA ALIMENTARE

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.

•Questo "**pacchetto informativo**" ha lo scopo di illustrare il complesso percorso attraverso il quale gli alimenti raggiungono la tavola del consumatore e i sistemi e le tecnologie che garantiscono la qualità e la sicurezza degli alimenti appunto "dal campo alla tavola".

•Numerosi **esperti della scienza degli alimenti** hanno contribuito alla redazione di questo documento. Benchè consapevoli delle diverse culture ed abitudini alimentari esistenti in Europa, questi esperti hanno voluto realizzare uno **studio che trascenda i confini nazionali** nel suo approccio ai temi della sicurezza, dell'igiene e della qualità degli alimenti.

EFSA (*European Food Safety Authority*)

- ✓ E' l' Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)-
- ✓ (<http://www.efsa.europa.eu/en/>)
- ✓ Stabilita nel 2003 e ora a PARMA
- ✓ Comitato Scientifico
- ✓ Diverse unità (elaborazione dati, zoonosi, comunicazione..)
- ✓ 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

EFSA (*European Food Safety Authority*)

COMPITI:

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.

SICUREZZA DEI NUTRIENTI NEI PANEL

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)

Mangimi (FEEDAP): nutrienti usati nei mangimi per “arricchire” gli alimenti di origine animale

TAKE HOME MESSAGE

- ❖ 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.

**L' ALIMENTO IN TOTO:
1) CONTAMINANTI E 2) NUTRIENTI e (NON)NUTRIENTI**

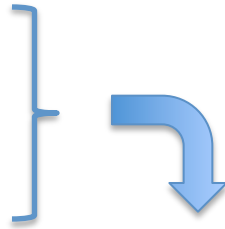
Una aggiornata VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO IN SICUREZZA ALIMENTARE richiede un approccio integrato a :

1)Contaminanti

2)Sostanze bioattive naturali e in alcuni casi nutrienti

ANALISI DEL RISCHIO LEGATO ALLE CONTAMINAZIONI CHIMICHE ED AMBIENTALI

- Plasticizzanti
- Fertilizzanti
- Pesticidi
- Diossine
- Metalli pesanti

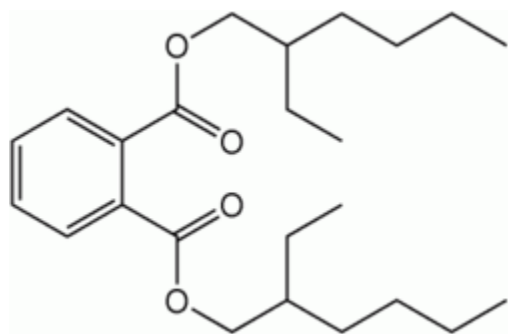


INTERFERENTI ENDOCRINI (IE)
(Endocrine Disruptors)

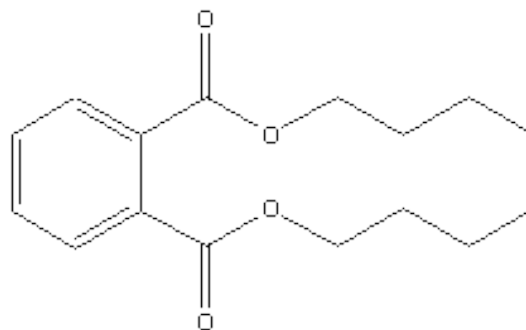
Contaminazioni ambientali: ALCUNI ESEMPI DI IE

- ✓ **Plasticizzanti:** bisfenolo A /BPA; ftalati (DBP, DEHP) → ERs, AR; PPARs
- ✓ **Insetticidi, fungicidi:** linuron, lindano, vinclozolina → AR, ERs
- ✓ **Diossine:** TCDD → AhR

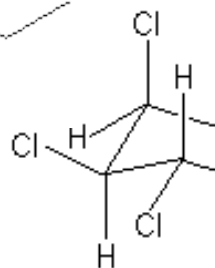
La loro azione in realtà è spesso mediata da uno o più recettori nucleari (NRs), non necessariamente o non solo dai recettori per gli ormoni steroidi !



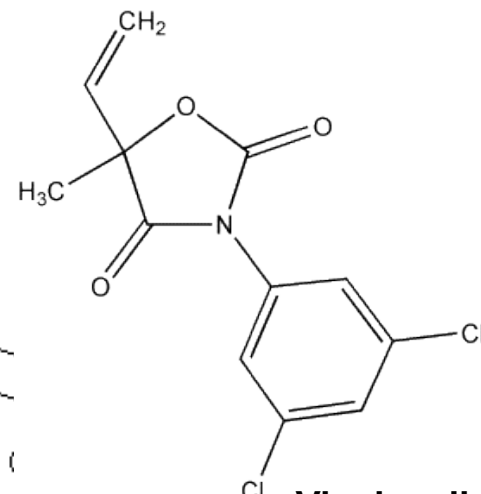
di-(2-ethylhexyl) ftalato
DEHP



di-*n*-butyl ftalato
DBP



Lindano: g-esaclorocicloesano / g-HCH

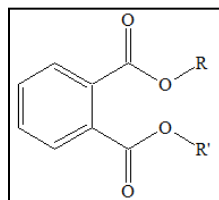


Vinclozolina

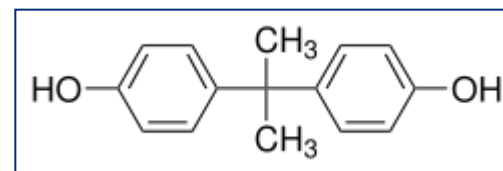
FTALATI e BPA

- Gli **ftalati** sono sostanze chimiche organiche prodotte dal petrolio e sono i **plastificanti** più comuni al mondo.
- Sono antiandrogeni
- Sono una famiglia di sostanze chimiche usate da oltre 50 anni, 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. Gli ftalati hanno l'aspetto di un olio vegetale chiaro e hanno poco o nessun odore.
- Sono composti solubili nel grasso e nei suoi solventi.
- Non sono legati covalentemente alla plastica e sono instabili alle alte T e agli urti fisici, quindi sono facilmente rilasciati nell'ambiente.

Ftalati



- Il **bisfenolo A (BPA)** è un composto organico con due gruppi fenolo.
- È un mattone fondamentale nella sintesi di plastiche e additivi plastici (produzione del **policarbonato (PCB)**).
- È un IE con azione estrogeno-simile



bisfenolo A / BPA

Ftalati e sicurezza alimentare

- Le **fonti** possibili cui le persone possono esporsi sono: alimenti, materiale di confezionamento e oggetti d'uso (guanti in PVC, giocattoli).
- Sperimentazioni sugli animali da laboratorio hanno mostrato gli ftalati inducono:
 1. Tossicità **epatica**,
 2. Tossicità **testicolare e riproduttiva**.
- Per le loro proprietà relativamente non polari e la loro instabilità, essi possono essere presenti nell' ambiente, ad esempio adsorbiti dal **suolo e sedimenti**. Questo può portare ad una contaminazione del **mangime** e dei **prodotti alimentari**.
- I prodotti alimentari possono essere anche contaminati mediante la **migrazione** da polimeri contenenti ftalati che sono a **contatto con la matrice alimentare durante il confezionamento e lo stoccaggio**.
- In caso di contatto con **alimenti oleosi o comunque contenenti grassi** essi tendono a **fuoriuscire più facilmente dalla matrice di PVC e a migrare nell' alimento**.
- L' impiego di ftalati come plastificanti per pellicole in PVC e PVDC (polivinilcloruro e polivinili-dencloruro), soggetti a contatto con le derrate alimentari, è generalmente vietato (ordinanza sui materiali e gli oggetti; RS 817.023.21).
- La direttiva della commissione europea del 30 marzo 2007 relativa ai materiali ed agli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con gli alimenti ha stabilito che alcuni ftalati possono essere utilizzati unicamente come plastificanti in materiali e oggetti a **contatto con alimenti non grassi**. Sono fissati inoltre limiti di migrazione specifica (LMS) riferiti al simulante alimentare impiegato nelle prove di migrazione.
<http://www.sicurezzaalimentare.it/sicurezza-produttiva/Pagine/Ftalatierischiperlasaluteparla.aspx> marzo 2011

EFFETTI TOSSICOLOGICI (1)

- ✓ In generale, gli ftalati provocano raramente una tossicità acuta.
- ✓ Solo alcuni composti, primo fra tutti il DEHP, possono rivelarsi pericolosi in caso di esposizioni prolungate o ripetute. In questi casi si manifestano danni allo sviluppo della prole e alla fertilità, soprattutto quella maschile.
- ✓ Per **SINDROME DELLA DISGENESI TESTICOLARE (TDS)** si intende una serie di patologie come il criptorchidismo, l' ipospadia, il varicocele, ridotta qualità del seme e anche il tumore al testicolo, *indotte dall' esposizione in utero a IE con effetti estrogeni-antiandrogeni*
- ✓ L' esposizione in utero a plastificanti come gli ftalati induce la TDS.

- Studi epidemiologici indicano che c'è un legame tra ftalati ed alterazioni ormonali associati con la TDS. (*Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Oct;88*)
- L' esposizione **degli ftalati in utero induce la TDS** (criptorchidismo e ipospadia) nei neonati e c' è una ridotta qualità del seme. La TDS esiste in una vasta gamma di fenotipi: la forma più lieve e comune ha come conseguenze la riduzione della spermatogenesi, mentre la forma più grave porta allo sviluppo del cancro al testicolo (*Hu GX, Lian QQ, Ge RS, Hardy DO, Li XK. Trends Endocrinol Metab. 2009 Apr;20(3)*)

EPATOSSICITA' E FTALATI:

- Esposizione a ftalati come il DEHP possono interagire con l' epatoblastoma (*Salvatore M, Lorenzetti S, Maranghi F, Mantovani A, Taruscio D. Folia Med (Plovdiv). 2008 Oct-Dec*)

EFFETTI TOSSICOLOGICI (2)

- ✓ **Gli interferenti endocrini, in particolare il BPA possono indurre un aumento *del rischio di sviluppare il cancro alla prostata (PCa-Prostate Cancer).***

- Nel 2008 *Prins* dimostrava che l'esposizione in utero, nella pubertà e nel periodo neonatale in modelli animali di composti estrogenici (BPA, cadmio, ecc...) inducevo lo sviluppo del PCa (*Prins GS., Endocr Relat Cancer. 2008*).
- Il BPA è in grado di indurre la proliferazione cellulare del PCa resistente alla terapia ormonale in quei tumori dove è presente una mutazione del recettore androgeno AR. (*Wetherill YB, Fisher NL, Staubach A, Danielsen M, de Vere White RW, Knudsen KE. Cancer Res. 2005*).
- In studi su topine gravide esposte ad alte dosi di BPA, si osservava una ridotta spermatogenesi e fertilità non solo della prole da loro generata, ma anche nelle generazioni successive (*Salian S, Doshi T, Vanage G., Reprod Toxicol. 2011*).

TAKE HOME MESSAGE

- ❖ Gli ftalati e il BPA sono potenti IE che inducono effetti avversi sull' apparato riproduttivo maschile e infertilità soprattutto se l' esposizione avviene in utero, nel periodo neonatale o nella pubertà.

Negli studi sull' analisi del rischio è fondamentale conoscere la DURATA e lo STADIO DI SVILUPPO del soggetto esposto.

Effetto delle sostanze chimiche a **BASSE DOSI** negli alimenti

- ✓ Negli alimenti si possono trovare alcune sostanze che seppur **presenti a basse dosi** hanno **effetti potenzialmente nocivi sulla salute umana e animale**.
- ✓ Sono spesso gli **INTERFERENTI ENDOCRINI che agiscono a basse dosi**:
I, possono causare citotossicità, alterare la selettività dei recettori, entrare in competizione con gli ormoni endogeni.
- ✓ Queste sostanze si comportano in modo diverso rispetto alla classica curva dose-risposta (in cui all'aumentare della dose aumenta l'effetto) e sembrano seguire una curva a "U" o a "U" rovesciata.
- ✓ Si tratta ad esempio degli **ftalati** (variazioni nella distanza ano genitale), della **diossina** (infertilità maschile e avvio dell'età puberale nei maschi) e del **bisfenolo A (BPA)** che risultano associati a sindrome metabolica, problemi neurologici, disturbi della fertilità e infertilità
- ✓ E' iniziata la messa a punto di metodologie mirate, strategie per l'esecuzione di tests appropriati e l'uso di strumenti predittivi volti a capire nel dettaglio e su larga scala l'impatto di tali sostanze presenti negli alimenti.



TAKE HOME MESSAGE

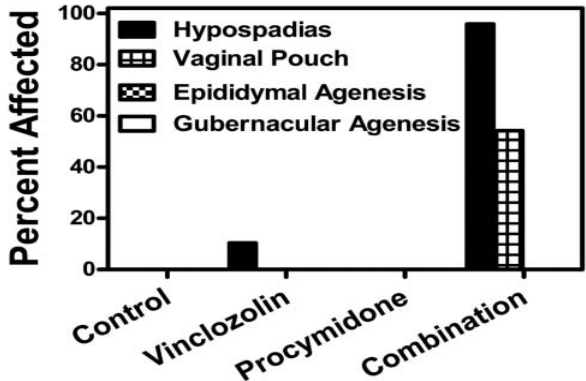
La dose da sola non determina il livello di tossicità: anche le dosi più basse possono essere pericolose per la salute.

Cosa si può fare?

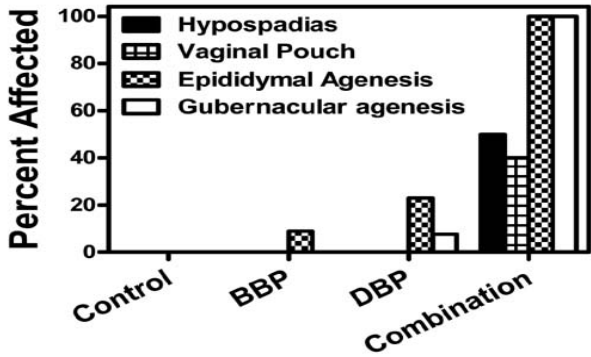
- 1. Buon utilizzo degli attrezzi da cucina**
- 2. Non introdurre le plastiche non adatte nel microonde**
- 3. Individuare la dose limite e il NOAEL No observed effect level**
- 4. Utilizzare il principio di sostituzione: sostituire sostanze INCERTE con sostanze più SICURE**

EFFETTI CUMULATIVI delle MISCELE DI CONTAMINANTI (Antiandrogeni o Ftalati)

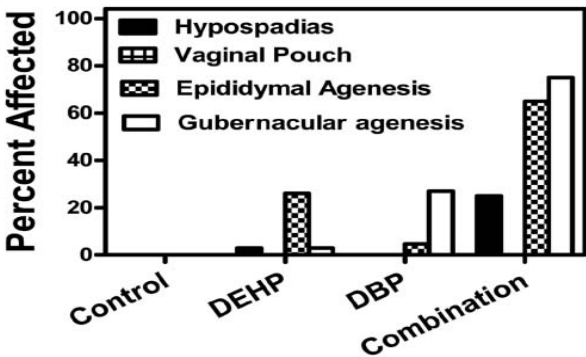
Two Androgen Receptor Antagonists



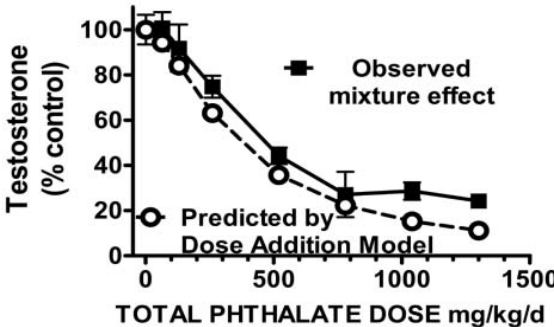
Two Phthalates
DBP plus BBP



Two Phthalates
DBP plus DEHP



Mixture (5 phthalates) effects
on Fetal Testosterone Production



Le sostanze usate erano a concentrazioni inferiori della dose senza effetto osservato (NOAEL= No observed effect level)

Rider et al. Toxicol.Pathol. 2009

TAKE HOME MESSAGE

Nell' esempio preso dal lavoro di Ridley (2009) una «Miscela tossicologica» (“mixture toxicology”) con diversi antiandrogeni induceva un effetto DOSE ADDITIVO in tutte le possibili combinazioni binarie nei tessuti dipendenti dagli androgeni.

La valutazione rischio-beneficio viene effettuata su **single molecole** per cui nel caso di contaminanti ambientali e della dieta è preferibile, seguendo il **principio di precauzione**, limitarne comunque l' esposizione perché poco sappiamo **sugli effetti additivi e sinergici** con altre molecole.

La comunità internazionale si sta muovendo verso ADI/TDI cumulativi per sostanze con lo stesso meccanismo (*già si fa per le diossine*)

O con meccanismi diversi ma stesso bersaglio

ECCESSI (NON)NUTRIZIONALI

Definizioni e Concetti Base

➤ **Nutriente**

è una sostanza indispensabile all'organismo per il mantenimento della vita, la sua crescita ed il rinnovamento delle sue strutture.

Un nutriente può anche essere definito come un gruppo di sostanze con efficacia diversa nell' alleviare i sintomi da carenza.

➤ **(NON)Nutriente**

È una sostanza con riconosciute proprietà salutistiche ma la sua assenza non determina una carenza e quindi non è associata ad una patologia.

➤ **Fortificazione**

permette un aumento dell' assunzione di un certo (non)nutriente mediante l' aggiunta dello stesso ad un ingrediente fondamentale dell' alimentazione (lo iodio nel sale; l' acido folico nella farina di grano) per fornire un aumento modesto ma generalizzato e può essere facoltativa o obbligatoria

➤ **Supplementazione**

permette l' assunzione rilevante di un certo (non)nutriente mediante il consumo di formulazioni arricchite dello stesso in situazioni di grave carenza... opportuno nei casi di carenze vitaminiche (p.es. vitamina D) o di elementi in traccia (p.es. ferro, calcio); inopportuno nei casi di mancata valutazione del rischio-beneficio (p.es. fitoestrogeni(flavonoidi/polifenoli)

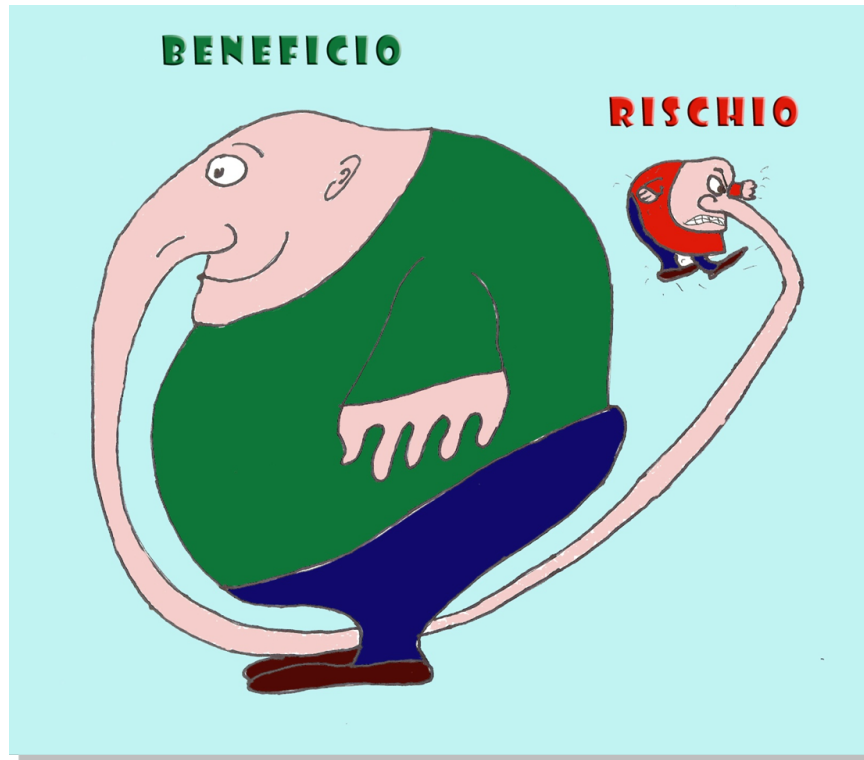
E' un nutriente essenziale?

1) La sua carenza è associata con un rischio per la salute, perché è necessario per la fisiologia dell'organismo?

Un apporto elevato è associato con un effetto benefico e/o con un'aumentata protezione nei confronti di determinate patologie.

2) A qualunque **dose** ?

3) Per tutta **la popolazione**?



(NON) NUTRIENTE

Upper Tolerable Intake Level (UL): mg/giorno

il livello massimo di assunzione giornaliera di un nutriente (*anche una sostanza bioattiva con effetti benefici*) che non presenta un rischio di effetti avversi nella popolazione (comprese eventuali fasce vulnerabili).

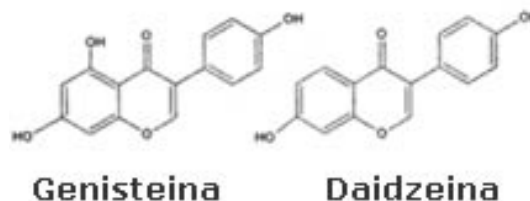
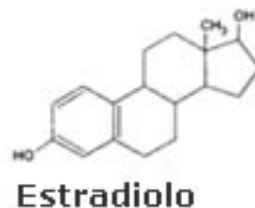
- UL: in massima parte derivato da studi di alimentazione umana (al contrario ad es. dell'ADI per la massima parte di pesticidi, coccidiostatici, etc.)
- Per bambini/adolescenti (*se non vi sono indicazioni specifiche di suscettibilità*) lo UL viene ridotto proporzionalmente alla superficie corporea secondo classi di età (approccio standardizzato)

3 esempi da analizzare:

- 1) Isoflavoni della soia**
- 2) Thè verde**
- 3) Acido folico**

ISOFLAVONI DELLA SOIA

- Composti fenolici e appartengono ai fitoestrogeni
- Hanno attività estrogeno simile
- Presenti nelle Fabacee
- Genisteina, Daidzeina e Gliciteina → **isoflavoni nella SOIA**



PROPRIETA' :

- | | |
|---|-------------------------|
| ➤ RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: | 40-60 mg aglycones/day |
| ➤ SOLLIEVO DEI SINTOMI DELLA MENOPAUSA | 60 mg aglycones/day |
| ➤ BENEFICI DELLA SALUTE DELL' OSSO | 90 mg aglycones/day |
| ➤ PREVENZIONE DEL CANCRO MAMMARIO ??? | 50-110 mg aglycones/day |

ISOFLAVONE FOOD FORTIFICATION LEVELS: a consensus panel recommendation
(FASEB J., 2000, 14:36)



EFSA e isoflavoni della soia

<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2264.htm>



Gli health claims proposti per gli isoflavoni della soia quali:

- 1) protezione di danni ossidativi
- 1) mantenimento di livelli adeguati di colesterolo nel sangue
- 2) riduzione dei sintomi della menopausa (in particolare le vampate di calore)
- 3) mantenimento della salute della pelle e dei capelli durante la menopausa
- 4) mantenimento della salute cardiovascolare
- 5) mantenimento della salute di prostata e seno
- 6) mantenimento della salute dell'apparato respiratorio.

non sono state approvati dall' EFSA che ha bocciato tutte le Diciture.

Cause: - **non ci sono prove di una reale correlazione causa-effetto** tra il consumo di isoflavoni della soia e la dicitura salutistica proposta;

- **non ci sono dati sufficienti** neppure per tentare di stabilire una correlazione
- la dicitura proposta era troppo generica

ALTE DOSI DI ISOFLAVONI



Isoflavones and Female Cancers

Estrogen can stimulate the **growth of breast cancer and uterine cancer cells**. Because of the estrogenic activity of isoflavones, some concern exists over the use of isoflavones if you currently have or have had in the past these hormonally sensitive cancers.

Hormonally active doses of isoflavone aglycones promote mammary and endometrial carcinogenesis and alter the molecular tumor environment in Donryu rats. [Toxicol Sci.](#) 2012, [Takehashi A](#) et al.

Other Hormone-Related Concerns

Consuming soy products in normal amounts while **pregnant or breastfeeding** appears to pose little risk. Excessive consumption however, whether in food or supplement form, could exert a **negative hormonal impact on your unborn child**. Whether or not soy **negatively affects the thyroid gland** in individuals with weak functioning has not been clearly established..

Medication Interactions

Besides its potentially **negative interactions with tamoxifen**, isoflavones might also interact with other medications. Because of the potential to affect absorption of thyroid hormone, you should take isoflavone supplements and your hormone-replacement medication several hours apart. These supplements might also interact with the osteoporosis medication **raloxifene**.

Low-dose dietary genistein negates the therapeutic effect of tamoxifen in athymic nude mice. [Carcinogenesis.](#) 2012. [Du M](#), et al.

Effects on human infants:

- No significant clinical effects are reported on human infants

(up to 9.6 mg IF/kg BW/day). *Proc.Soc.Exper.Biol.Med.*, 1998, 217:247-253

- 4-mo-old infants, the plasma total **isoflavone concentration in infants fed soy-based formula is 13000–22000 times higher than the plasma concentration of estradiol in early life (< 2 yr), which is 147–294 pmol/L (40–80 pg/mL)** **Setchell et al., 1998**

Toxicity on a short term basis

- No significant toxicity is reported in human adults on a short-term basis

(up to 16 mg IF/kg BW/day)

***Am.J.Clin.Nutr.*, 2002, 75:126-136**

- Long-term toxicity ???
- NEL BAMBINO (Ad es., formule di latte a base di soia) EFFETTO IPOTIROIDEO, MA SOLO SE INADEGUATO APPORTO DI IODIO (fitoestrogeno + carenza = effetto additivo)

TAKE HOME MESSAGE

- ❖ Alte dosi di isoflavoni della soia possono aumentare il rischio di cancro al seno o all' utero.
- ❖ Alte dosi di isoflavoni di soia consumate in determinati periodi di sviluppo delle donne, come la gravidanza e l' allattamento possono recare danni al nascituro o al neonato: attenzione alla tiroide nella prima infanzia !
- ❖ L' assorbimento di medicinali può essere rallentato o diminuito se presenti alte concentrazioni di isoflavoni.



Le sostanze di origine naturale usate ad alte concentrazioni in alimenti fortificati (p.es. formule alla soia per neonati) o in supplementi non possono, e non devono, essere considerate senza rischi per la salute per il semplice fatto che sono presenti in alimenti consumati da secoli!

THÈ VERDE

- Si ricava dai germogli delle foglie della Camelia Sinensis
- Sono ricche di polifenoli, in particolare di catechine (epigallocatechina gallato-EGCG) ricche di attività anti-ossidanti.

PROPRIETA' :

- **Riduzione del rischio di cancro**
- **Longevità**
- **Diminuzione di peso**
- **Inattivazione dei virus influenzali**



EFSA e Thè verde (25 febbraio 2010)

Sulla base dei dati presentati, il gruppo di esperti conclude che non è stata stabilita una relazione di causa ed effetto tra il consumo delle catechine o dei tannini contenuti in *Camellia sinensis* (L.) Kuntze e la riduzione della formazione di acido nella placca dentale...la protezione del DNA, delle proteine o dei lipidi dai danni ossidativi...il mantenimento delle ossa normali.... riduzione dei microorganismi intestinali potenzialmente patogeni..... mantenimento di una pressione sanguigna normale.... mantenimento delle normali concentrazioni di colesterolo nel sangue.

Eccessi di tè verde



- ✓ **Epatossicità:** Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med.* 2006 Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ.



Diminuzione dell' assorbimento dell' acido folico: Association between the serum folate levels and tea consumption during pregnancy. *Biosci Trends.* 2010 Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Murayama R, Murashima S.

- ✓ **Diminuzione dell' assorbimento, biodisponibilità e attività di farmaci e interferenza con il citocromo P450.** *Adverse effects of concentrated green tea extracts.* Axel H. Schönthal*, 2011

- ✓ **Potenziamento di agenti teratogeni:** Exposure to green tea extract alters the incidence of specific cyclophosphamide-induced malformations. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2012 Logsdon AL, Herring BJ, Lockard JE, Miller BM, Kim H, Hood RD,

Bailey MM.

Una tazza di the verde contiene circa 10-40 mg di catechine e polifenoli. La dose antiossidante efficace è di 125-500 mg al giorno.

La caffeina di una tazza di caffè contiene circa 100 mg di caffeina, mentre una tazza di the ne contiene 20-30 mg.



TAKE HOME MESSAGE

- ❖ I numerosi effetti benefici del thè verde (alcuni comprovati anche dai pareri dell' EFSA) non devono però mascherare gli eventuali effetti dannosi.
- ❖ Infatti ci sono alcune evidenze sperimentali che evidenziano come l' eccessivo consumo di questa bevanda può portare a danni del fegato, ridurre l' assorbimento di farmaci o vitamine o addirittura potenziare l' induzione di malformazioni se presi in determinati stadi di sviluppo di un organismo.

ACIDO FOLICO

Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione dei Difetti Congeniti (<http://www.iss.it/cnmr/acid/>)



- L'acido folico (folato) o vitamina B9 è diverso dai folati che si trovano in abbondanza in alcuni alimenti come le verdure a foglia verde (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga), le arance (e il succo di arancia), i legumi, i cereali, frutta come limoni, kiwi e fragole, e nel fegato. Il processo di cottura però distrugge la grande maggioranza di folato presente nei cibi. **Il lievito di birra** è l'alimento con più elevati contenuti in folati: 1,25 mg/100g.
- La maggior parte del folato è quindi di origine sintetica, ma è una vitamina **ESSENZIALE** perché non viene prodotto dall'organismo ma deve essere assunto con il cibo e dalla flora batterica intestinale, e il fabbisogno quotidiano in condizioni normali è di circa **0,2 mg**.

- E' essenziale nella **prevenzione delle malformazioni neonatali**, particolarmente di quelle a carico del tubo neurale (SPINA BIFIDA), che si possono originare nelle prime fasi dello sviluppo embrionale. Durante la gravidanza, quindi, il fabbisogno di folato si raddoppia a **0,4 mg** perché il feto utilizza le riserve materne.
- La vitamina B9 è essenziale per la sintesi del DNA e delle proteine e per la formazione dell'emoglobina, ed è particolarmente importante per i tessuti che vanno incontro a processi di proliferazione e differenziazione, come, appunto, i tessuti embrionali.
- La sua presenza abbassa i livelli dell'aminoacido omocisteina, associato al rischio di malattie cardiovascolari e infarti, anche se non si può al momento stabilire una associazione diretta tra assunzione di folati e **riduzione del rischio cardiaco**.
- Inoltre, sembra giocare un ruolo, non ancora ben chiarito, nella prevenzione di altri difetti e malformazioni congenite, come la labiopalatoschisi e alcuni difetti cardiaci congeniti.



- **La carenza di folati**

1) Nel feto: ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro, lesioni placentari.

2) Negli adulti: *in primis* anemia megaloblastica che è spesso associata a carenze di altri oligonutrienti (zinco, vitamina B12) che sono, a loro volta, ulteriori fattori di rischio teratogeno.

- Alcuni fattori di rischio aumentano il fabbisogno di AF, anche interferendo con l'assorbimento o l'utilizzo: malassorbimento, diabete, farmaci (antiepilettici, trimetoprim), fumo di sigaretta, fattori alimentari (es, cibi che alterano il pH intestinale, carenza di zinco, eccessivo consumo di cibi quali legumi e cavoli, consumo eccessivo e cronico di alcol), contaminanti (arsenico -*Bangla Desh*-, fumonisina B1)
- **Un eccesso** di AF può “**mascherare**” l'insorgenza di anemia megaloblastica da carenza di vitamina B12: la carenza, pertanto, “lavora in silenzio” sino allo sviluppo di danni neurologici irreversibili (**carezza B12: potenzialmente importante in anziani -ridotto assorbimento- anemia, deficit cognitivo e vegetariani/vegani**)
- **Raccomandato di non superare (a lungo termine) lo UL di 1mg/giorno**

ACIDO FOLICO E ALIMENTI FORTIFICATI

- ✓ Sono pochi i cereali che contengono acido folico in quantità tali da soddisfare con una singola razione il fabbisogno quotidiano.
- ✓ Nel 1998 la **Food and Drug Administration** (l'organismo federale **statunitense** per la sorveglianza sui farmaci e sugli alimenti) ha disposto l'aggiunta di acido folico a tutti i cereali 'fortificati' nella misura di 0,14 mg per 100 grammi di prodotto in granella (la farina, il pane, il riso e altri prodotti a base di cereali)
 - ✓ **In Italia, non esiste l'obbligo di produzione di alimenti fortificati**, ma esiste solo una **fortificazione volontaria** adottata da alcune industrie alimentari. Sono quindi presenti sul nostro mercato solo alcuni alimenti fortificati come cereali da colazione prodotti da industrie multinazionali, succhi di frutta, un latte speciale UHT e pochi altri prodotti.



ECCESSO DI ACIDO FOLICO

- ✓ **La fortificazione fa comparire livelli significativi di AF libero nel siero di tutta la popolazione.**

In adulti sani, dopo 14 settimane, livelli significativi di AF comparivano con un consumo giornaliero (supplementi) di 0,4 mg/giorno, ma non < 0,2 mg/giorno

Sweeney MR, ET AL.. Folic acid fortification and public health: Report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum BMC Public Health. 2007.

- ✓ **Vi sono evidenze di interferenze con la vitamina B12 nella popolazione anziana.**

Incremento di frazione di popolazione ($\leq 5\%$) con alta folatemia-bassa vitamina B12 ed **elevato rischio di anemia e deficit cognitivo.**

Presenza di AF non metabolizzato (33% dei soggetti) associato con rischio di anemia* e deficit cognitivo in presenza di bassa vitamina B12 e consumo di alcolici.

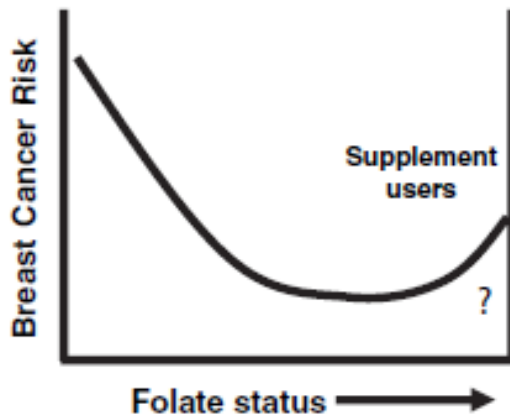
Morris et al., Am J Clin Nutr 2007; Selhub et al., PNAS 2007; Morris et al., Am J Clin Nutr. 2010

- ✓ **Vi sono evidenze biologicamente plausibili di un'azione di AF ad alti livelli come promotore tumorale (trasformazione maligna di lesioni benigne)**

1. Cancro colon-rettale: aumenti in USA e Cile con inizio di fortificazione ed indipendente da diagnosi (*Mason et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2007; Hirsch et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009*)

2. Cancro mammario: elevato rischio con > 15.8 ng/ml (> 36 nmol/liter) nel plasma (**soprattutto post-menopausale, ER- e PR-+**) (*Lin et al., Am J Clin Nutr. 2008*)

Studio sperimentale su ratto: fortificazione alimentare durante la gravidanza e dopo lo svezzamento aumenta la suscettibilità all' induzione di cancro mammario (*Li et al., Cancer Res. 2010*)



- *Folate and cancer prevention: a closer look at a complex picture. Ulrich CM. 2007 Am J Clin Nutr.*

Hypothesized nonlinear relation between folate status and breast cancer risk. Epidemiologic studies suggest that a higher folate status may reduce the risk of postmenopausal breast cancer in women with very low folate intakes. However, there is little evidence that women with adequate folate intakes derive further benefit.

Some studies report that **very high folate intakes, attributable to supplement use, may increase cancer risk.**

The optimum folate intake for breast cancer prevention is not well defined. It likely depends on the amount of alcohol consumed and on genetic characteristics, including polymorphisms in folate metabolism.

- Un significativo incremento del rischio (+27%) è stato osservato in una coorte di più di 20.000 donne danesi in menopausa, limitatamente ai tumori positivi per i recettori estrogeni e del progesterone (*Roswall N. et al. Micronutrient intake and breast cancer characteristics among postmenopausal women. Eur J Cancer Prev. 2010*)
- Il rapporto fra folati e cancro mammario è oggetto di crescente interesse, ma gli studi disponibili (COME SPESSO ACCADE) non consentono ancora di raggiungere a delle conclusioni.

L'AF è un modello CRITICO per il R/B, in quanto Rischio e Beneficio sono diversamente distribuiti in diversi gruppi (donne in età fertile vs. adulti/anziani con patologie benigne)

TAKE HOME MESSAGE

- ❖ L' utilità e le proprietà benefiche dell' acido folico possono essere contrastate dai rischi legati alla fortificazione obbligatoria di questo (Canada ed USA).
- ❖ L'associazione tra eccesso di AF e crescita della cellula tumorale è biologicamente plausibile, infatti una classe di agenti chemioterapici, servono ad inibire il metabolismo dei folati (*Goldman ID, Curr Opin Investig Drugs. 2010*).

In fasce di popolazione diverse dalle donne in età riproduttiva, ovvero bambini, uomini, donne oltre l' età fertile ed anziani, in assenza di condizioni particolari (carenze di origine alimentare e/o genetica, stili di vita o esposizioni ambientali che ne aumentano il fabbisogno), l'assunzione di alti livelli di AF (supplementazione, alimenti fortificati) non ha mostrato una chiara evidenza di effetti benefici per la prevenzione primaria di malattie croniche, mentre esistono segnali preoccupanti sulla sua capacità di "nutrire" e/o "promuovere" lesioni benigne preesistenti.

Gli effetti benefici di sostanze (non)nutrienti sembra essere legato a tre variabili: la dose, la durata e la finestra dell' esposizione.

TAKE HOME MESSAGE

Il supplemento ha senso solo se c'è una CARENZA

Spesso il supplemento è meno efficace della stessa sostanza di origine naturale

Tutte le indicazioni sulla salute relative ai prodotti e agli integratori alimentari che non compaiono nella lista dei 222 “Health Claims” approvate dell' EFSA dovranno essere tolte dal mercato dell' UE entro il 14 dicembre prossimo.



Stefano Lorenzetti
Alberto Mantovani

TUTTI VOI!