

Ancona - 14 Giugno 2019

INAIL

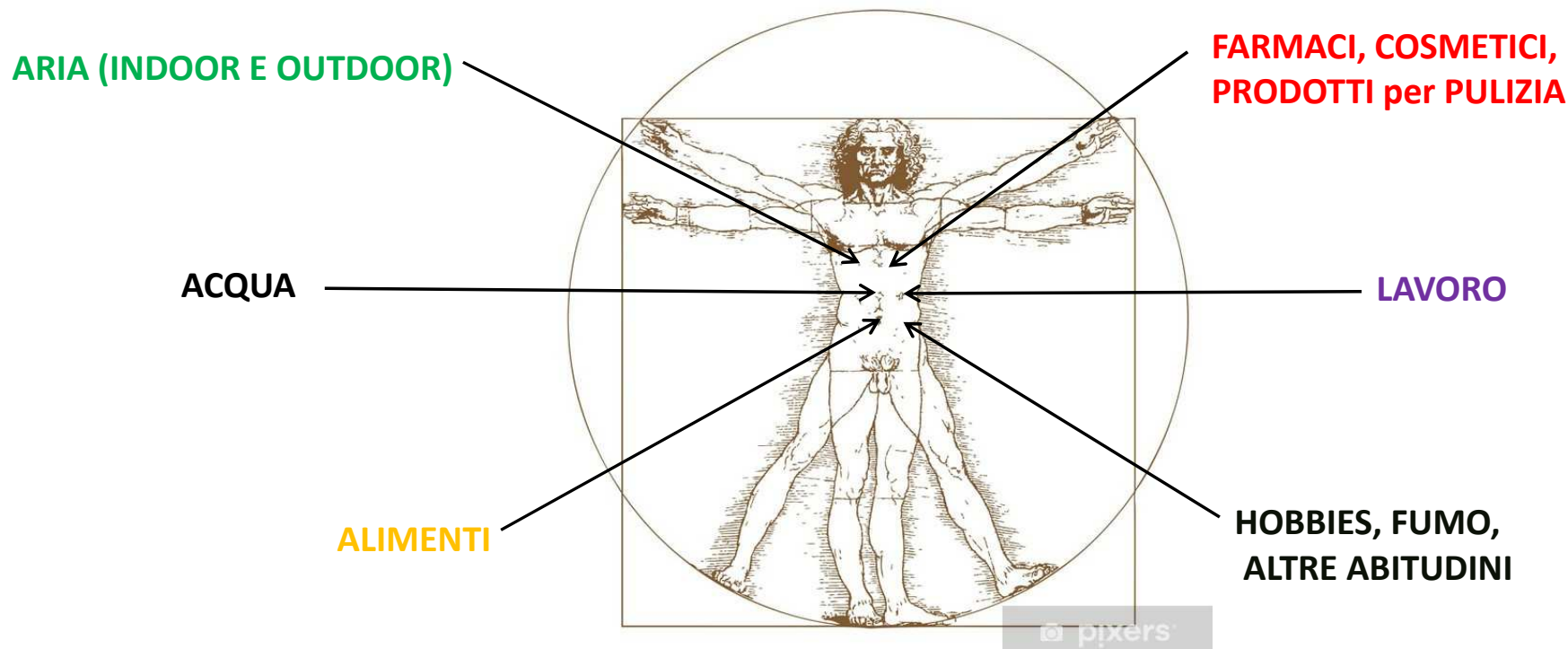
AGGIORNAMENTO SUI RISCHI CHIMICI IN AMBIENTE DI LAVORO

Aggiornamenti in materia di interferenti endocrini

Giovanna Tranfo

INAIL DiMEILA

Gli **interferenti endocrini** sono sostanze chimiche che alterano il funzionamento del **sistema endocrino** e incidono sulla salute di esseri umani e animali. Possono essere di origine sintetica o naturale.



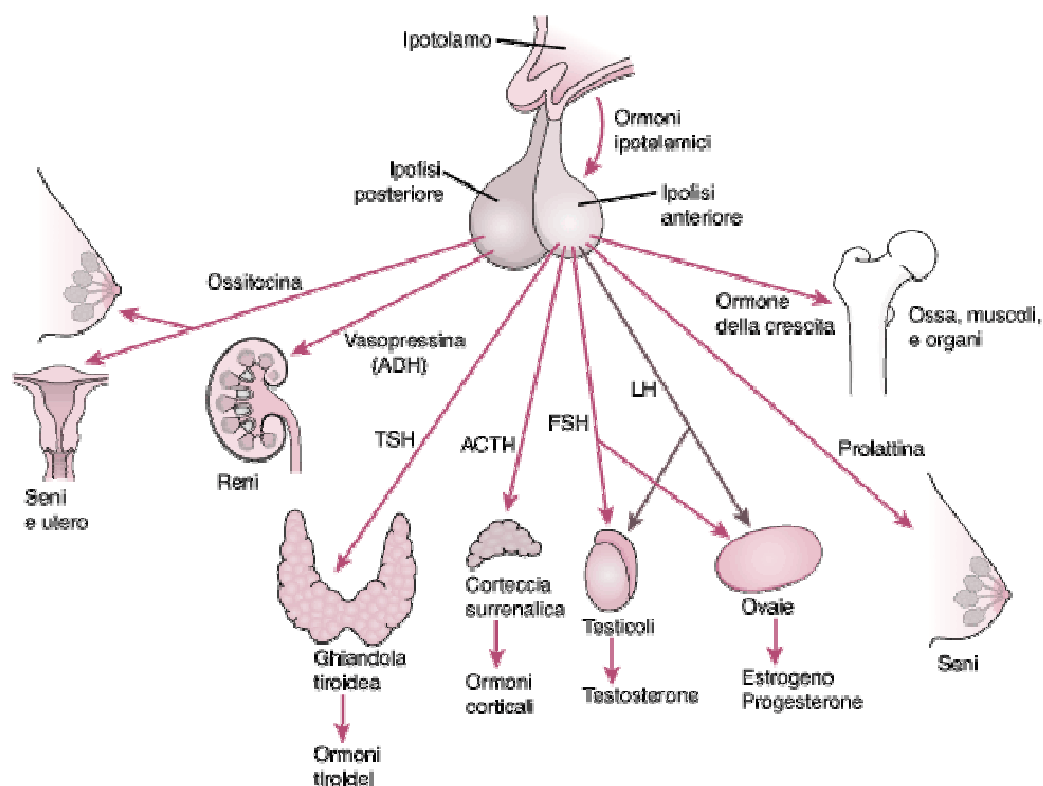
L'esposizione agli interferenti endocrini può verificarsi da diverse fonti, come residui di pesticidi o prodotti di consumo utilizzati o presenti nella nostra vita quotidiana.

Il sistema endocrino è un sistema di messaggeri del corpo.

Utilizza **ormoni**, molecole che viaggiano attraverso il flusso sanguigno, come strumento di comunicazione e per produrre effetti su cellule, tessuti e organi distanti.

Gli ormoni controllano un gran numero di processi vitali, da quelli iniziali come lo sviluppo embrionale e la formazione di organi, al funzionamento degli organi nell'adulto, e in particolare la fertilità la riproduzione.

L'attività del sistema endocrino influenza ed è influenzata da quella del **sistema nervoso**. Tra i due sistemi esiste un'importante connessione anatomica e funzionale, rappresentata dall'**ipotalamo**, che regola l'attività dell'**ipofisi**, la più importante ghiandola endocrina umana.

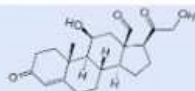


Gli ormoni sono molecole di natura peptidica o steroidea

Gli **ormoni steroidei** sono ormoni lipofili sintetizzati dalle **surreni** e dalle **gonadi** a partire dal colesterolo

Mineralocorticoidi:

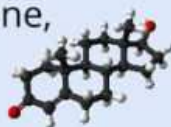
aldosterone



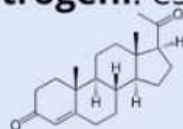
Glucocorticoidi: cortisolo, cortisone



Androgeni: androstenedione, testosterone, diidrotestosterone



Progestinici ed Estrogeni: estradiolo, estrone, estriolo, progesterone



Sono messaggeri chimici altamente efficaci, in quanto agiscono come catalizzatori, in grado di spiegare la loro azione anche **in concentrazioni dell'ordine dei picogrammi (10^{-12} g)**.

Meccanismi di azione degli interferenti:

- Riproduzione dell'attività degli ormoni fisiologici
- Competizione con gli ormoni fisiologici per i recettori ormonali
- Interferenze con la sintesi, il trasporto o il metabolismo degli ormoni fisiologici, con conseguente alterazione delle concentrazioni circolanti

Principali classi in cui vengono suddivisi gli EDCs.

Classe di EDCs	Esempi di Sostanze
Sostanze chimiche di sintesi usate come solventi/lubrificanti e loro derivati	• Bisfenili Policlorinati (PCBs),
	• Bisfenili Polibrominati (PBBs)
	• Diossine
Materie plastiche e plastificanti	• Bisfenolo A (BPA),
	• Ftalati
Pesticidi	• Metossicloro
	• Diclorodifeniltricloroetano (DDT)
	• Tributilin
Fungicidi	• Vinclozolin
Farmaci	• Dietilstilbestrolo (DES)
	• Contraccettivi orali
Sostanze chimiche naturali di origine vegetale	• Fitoestrogeni come la Genisteina
Metalli pesanti	• Arsenico
	• Cadmio
	• Mercurio

EDCs= endocrine disrupting compounds

In base al Regolamento REACH, gli interferenti endocrini (Endocrine disruptors – ED) sono identificati come sostanze estremamente problematiche (**Substances of Very High Concern - SVHC**).

In base al regolamento sui biocidi, sono stati sviluppati criteri per l'identificazione degli interferenti endocrini per la salute umana e organismi non bersaglio. **Tutti i principi attivi biocidi devono essere sottoposti a una valutazione formale di ED.**

Il gruppo di esperti di Endocrine Disruptor supporta gli Stati membri nelle loro valutazioni di ED. Le sostanze sottoposte a una valutazione ED ai sensi dei regolamenti REACH o sui biocidi sono incluse in una **Lista di candidati per l'Autorizzazione (attualmente 62 sostanze)** <https://echa.europa.eu/it/ed-assessment>

La procedura di autorizzazione mira a garantire che le sostanze SVHC siano sostituite progressivamente da sostanze o tecnologie meno pericolose, qualora siano disponibili alternative possibili dal punto di vista tecnico ed economico.

MILESTONES

2013 Il comitato scientifico dell'EFSA ha pubblicato un parere scientifico sulla valutazione della pericolosità degli interferenti endocrini.

2014 la Commissione europea ha avviato una consultazione on-line per aiutare a definire i criteri per gli "interferenti endocrini" come richiesto dai regolamenti dell'UE sui biocidi e i prodotti fitosanitari

2016 L'EFSA e l'ECHA pubblicano una descrizione delle linee guida che stanno sviluppando su come identificare le sostanze con proprietà di interferenza endocrina nei pesticidi e nei biocidi.

2017 L'EFSA e l'ECHA avviano una consultazione pubblica sulla loro bozza di orientamento.

2018 L'EFSA e ECHA pubblicano linee guida su come identificare le sostanze con proprietà di interferenza endocrina **nei pesticidi e nei biocidi.**

[Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations \(EU\) No 528/2012 and \(EC\) No 1107/2009](#)

The screenshot shows the European Commission Press Release Database interface. At the top, there is a navigation bar with the European Commission logo and the text 'EUROPEAN COMMISSION Press Release Database'. Below this, there is a search bar and a list of navigation options: 'Latest updates', 'Related links', 'Contact', 'Search', 'Login', and 'Subscribe'. The main content area displays the title of the press release: 'Interferenti endocrini: una strategia per il futuro per proteggere i cittadini dell'UE e l'ambiente'. Below the title, it states the date 'Bruxelles, 7 novembre 2018' and provides a brief summary: 'La Commissione ha adottato oggi una comunicazione che ribadisce l'impegno a proteggere i cittadini e l'ambiente dalle sostanze chimiche pericolose e come intende garantire che l'approccio dell'UE sia sempre il più moderno e adeguato allo scopo a livello globale.' There are also links for 'Back to the search results', 'Expand', 'Share', and a PDF icon.

L'approccio strategico dell'UE agli interferenti endocrini continuerà a basarsi fermamente sulla scienza e sull'applicazione del [principio di precauzione](#).

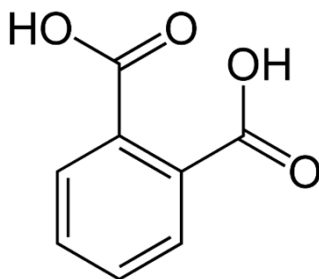
I suoi obiettivi sono:

- **ridurre al minimo la nostra esposizione complessiva** con particolare attenzione a gravidanza e pubertà;
- **accelerare** lo sviluppo di una solida base di **ricerca al servizio di processi decisionali efficaci e lungimiranti**
- **promuovere un dialogo attivo** che permetta a tutti i portatori di interessi di essere ascoltati e di lavorare insieme.
- un **esame complessivo della legislazione** applicabile agli interferenti endocrini, mediante un **controllo dell'adequatezza** che utilizzerà i dati già raccolti e analizzati. Il controllo dell'adequatezza comprenderà anche una **consultazione pubblica**.

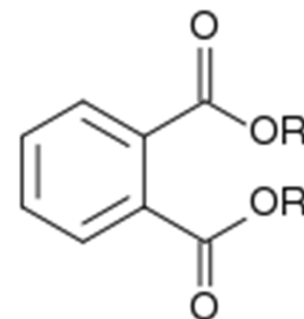
Ftalati

Cosa sono:

Esteri dell'acido ftalico



Acido Ftalico



Ftalato

Rappresentano un gruppo di molecole strutturalmente simili, ampiamente utilizzate per la produzione di numerosi prodotti commerciali e principalmente per impartire maggiore flessibilità in polimeri plastici.

Ftalati

Dove si trovano:

- Plastiche a base di cloruro di polivinile (PVC).
- Solventi.
- Detergenti.
- Prodotti per l'edilizia.
- Dispositivi medicali.
- Accessori d'auto.
- Tessuti, Vestiti plastificati (impermeabili).
- Prodotti per l'igiene personale (cosmetici, deodoranti, shampoo, balsami).
- Packaging alimentare.
- Giocattoli per bambini.



Gli ftalati nelle plastiche non si legano covalentemente al polimero. Questo comporta una certa facilità di rilascio da parte del materiale, che rappresenta una potenzialità di contaminazione di cibo, bevande o matrici che si trovano in contatto con il materiale plastico

Tossicità

Alcuni studi di biomonitoraggio sia negli Stati Uniti che in Europa hanno evidenziato effetti di :

Tossicità per il fegato.

Tossicità per i reni.

Tossicità per l'apparato riproduttivo.

Agiscono come interferenti endocrini, mimando gli ormoni sessuali, antagonizzando i loro effetti oppure interagendo attraverso meccanismi indiretti sulla loro omeostasi.

Vie di assorbimento



**Orale
Cutanea
Inalatoria**



Normativa

La **Commissione Europea** ha emanato **restrizioni per l'utilizzo di alcuni ftalati in prodotti per bambini sotto i tre anni o per la produzione di manufatti destinati al contatto con alimenti: la concentrazione di ftalati non deve essere superiore allo 0,1% (79/769/EEC)**

<i>Bis(2-etil-esil)-ftalato</i>	DEHP	N. CAS 117-81-7
<i>Dibutil-ftalato</i>	DBP	N. CAS 84-74-2
<i>Benzil butil-ftalato</i>	BBP	N. CAS 85-68-7
<i>Di isobutil-ftalato</i>	DIBP	N. CAS 84-69-5
<i>Di isononil-ftalato</i>	DINP	N. CAS 28553-12-0
<i>Di isodecil-ftalato</i>	DIDP	N. CAS 26761-40-0
<i>Di n-octil-ftalato</i>	DNOP	N. CAS 117-84-0

Questi ftalati erano consentiti in qualsiasi concentrazione in altri prodotti.

DEHP, DBP, BBP e DIBP sono soggetti ad autorizzazione REACH dal 21/02/2015 in qualsiasi prodotto (ECHA, 2014).

Tutti gli altri ftalati non sono soggetti a limitazioni.

Il **monitoraggio biologico** è lo strumento di elezione per effettuare una valutazione del rischio espositivo a ftalati, occupazionale e non.

La determinazione degli ftalati tal quali, sia in ambiente che nei fluidi biologici, comporta un rischio elevato di **contaminazione dei campioni** a causa della presenza quasi ubiquitaria di questi composti negli ambienti di vita

L'analisi dei **metaboliti urinari**, che sono molecole enzimaticamente modificate e quindi chimicamente diverse dai contaminanti studiati, non risente di eventuali contaminazioni del campione da parte di materiali in plastica e quindi evita eventuali **falsi positivi**.

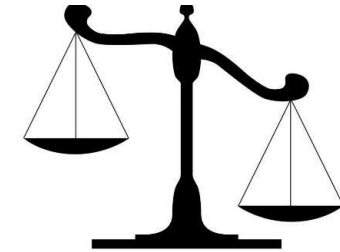
Il monitoraggio biologico è la misura di indicatori di esposizione

1. Indicatori di dose

1. Indicatori di effetto

2. Indicatori di suscettibilità

Indicatori biologici di dose



Indicano la dose di sostanza effettivamente assorbita dall'individuo nel corso dell'esposizione mediante la **misura della concentrazione in compartimenti biologici di soggetti esposti** (urine, sangue, saliva, capelli, aria espirata, ecc.) dello xenobiotico o di un suo metabolita o del prodotto dell'interazione del tossico/metabolita con un bersaglio biologico

Indispensabile per

- ✓ Sostanze non volatili
- ✓ Sostanze volatili assorbibili anche attraverso la pelle
- ✓ Ricostruire l'esposizione pregressa
- ✓ Definire l'esposizione non professionale
- ✓ Controllare l'efficacia dei dispositivi di protezione personali
- ✓ Verificare le pratiche lavorative
- ✓ Valutare differenze individuali



VALORI DI RIFERIMENTO

Sono i valori degli indicatori biologici di esposizione della popolazione generale per inquinanti diffusi:

benzene, IPA, piombo, cromo, fitofarmaci...



DIFFERENZE CONCETTUALI FRA VALORI LIMITE E VALORI DI RIFERIMENTO

<i>Parametro considerato</i>	Valore limite biologico	Valore di riferimento
<i>Modalità di definizione</i>	estrapolazione	misurazione
<i>Metodo di calcolo</i>	correlazione con limite ambientale	statistico (media \pm DS)
<i>Fattori di sicurezza</i>	presenti	assenti
<i>Esposizione occupazionale</i>	presente	assente
<i>Popolazione cui si riferisce</i>	lavoratori esposti	popolazione generale
<i>Significato ai fini della prevenzione</i>	gestione del rischio	valutazione del rischio

SOCIETY 5.0

"Una società centrata sull'uomo che bilancia il progresso economico con la risoluzione dei problemi sociali da un sistema che integra altamente il cyberspazio e lo spazio fisico".

Per una determinata sostanza chimica, le indagini HBM possono evidenziare tendenze spaziali, aiutare a scoprire fattori culturali e di stile di vita e **indicare specifici gruppi a rischio**, come ad esempio le coorti di età. I sondaggi possono anche essere ripetuti per rivelare quali livelli chimici sono in aumento o in diminuzione nel tempo e quindi fornire **una guida per azioni politiche**.

STUDI DI BIOMONITORAGGIO

National Center for Health Statistics

National Health and
Nutrition Examination
Survey



National Health and Nutrition Examination Survey



Il programma NHANES è iniziato nei primi anni '60 come una serie di indagini incentrate su diversi gruppi di popolazione o argomenti di salute e nutrizione. Nel 1999 è diventato un programma continuo che esamina un campione rappresentativo a livello nazionale di circa 5.000 persone ogni anno.

Il programma prevede la raccolta di campioni di sangue ed urina e l'analisi di circa 60 parametri
Fra i quali metalli pesanti, Composti organici volatili, pesticidi, ftalati, ormoni, virus



science and policy for a healthy future

COORDINATING AND ADVANCING HUMAN BIOMONITORING IN EUROPE TO PROVIDE EVIDENCE FOR CHEMICAL POLICY MAKING

CALENDAR | MAY 2019

M	T	W	T	F	S	S
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

HIGHLIGHTS

The European Commission has set out its revised strategy on endocrine disruptors.

New expert report from Directorate-General for Research and Innovation: A circular economy for plastics - Insights from research and innovation to inform policy and funding decisions

The 3rd HBM4EU Training School will be held on 17 - 21 June 2019 at Masaryk University in Brno, Czech Republic. The registration is open here between 15 April - 1 June 2019. Please notice the early bird registration deadline on 30 April 2019. Please find here the pre-announcement and the preliminary programme for further details. Questions that you may have can be sent to hbm4eutraining_hiv@gradboudumc.nl.

The 41st Mycotoxin Workshop in

HBM4EU è uno sforzo congiunto di 28 paesi, l'Agenzia Europea dell'Ambiente e la Commissione Europea, cofinanziati nell'ambito di Horizon 2020.

L'obiettivo è di raccogliere informazioni sull'esposizione di un campione della popolazione dal 2017 al 2021, generando conoscenze per la gestione sicura delle sostanze chimiche e quindi proteggere la salute umana in Europa.



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*



Article

Temporal Trends of Urinary Phthalate Concentrations in Two Populations: Effects of REACH Authorization after Five Years

Giovanna Tranfo, Lidia Caporossi *, Daniela Pignini, Silvia Capanna, Bruno Papaleo and Enrico Paci

Department of Occupational and Environmental Medicine, Epidemiology and Hygiene, INAIL-National Institute for Insurance against Accidents at Work, 00078 Monteporzio Catone, Italy; g.tranfo@inail.it (G.T.); d.pignini@inail.it (D.P.); s.capanna@inail.it (S.C.); b.papaleo@inail.it (B.P.); e.paci@inail.it (E.P.)

* Correspondence: l.caporossi@inail.it; Tel.: +39-06-9418-1277

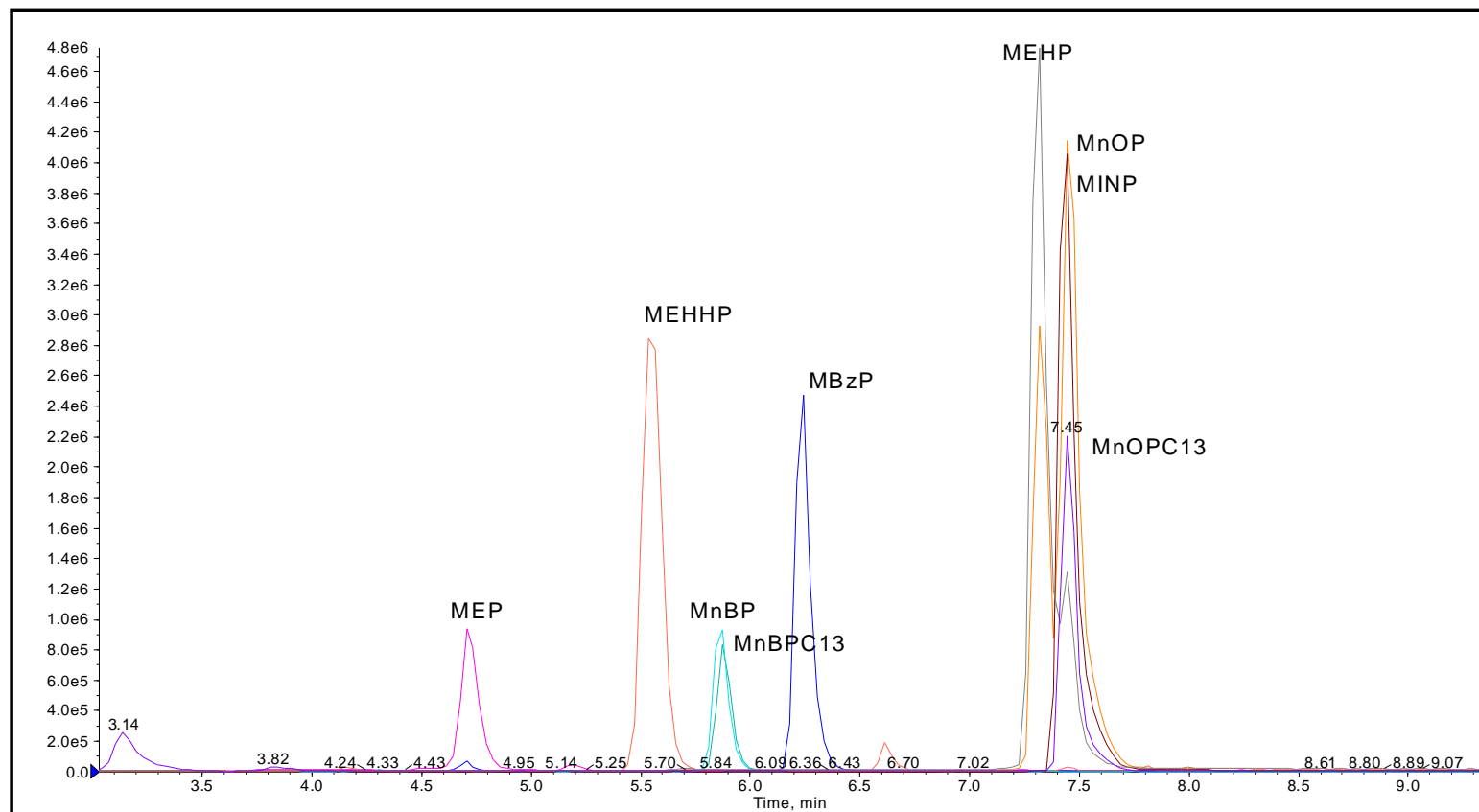
Received: 11 July 2018; Accepted: 31 August 2018; Published: 6 September 2018



check for
updates

Abstract: Phthalates are widely used in the industrial manufacture of many products. Some

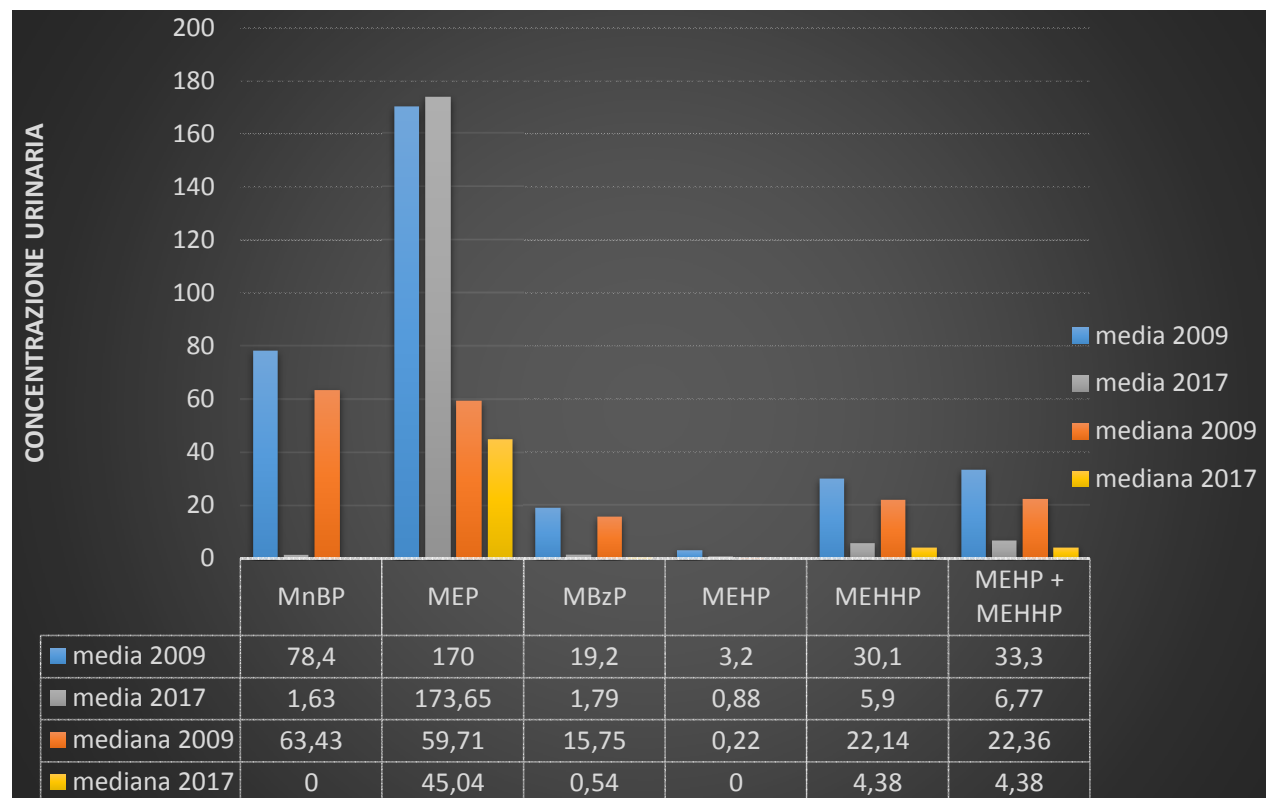
Cromatogramma



Cromatogramma campione di urina

Confronto risultati 2017 - 2009

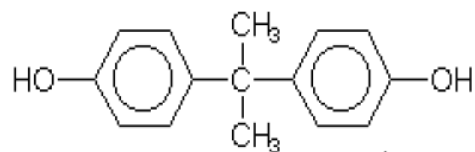
- ✓ I valori medi e mediani dei metaboliti analizzati nel 2017 sono sensibilmente inferiori a quelli misurati nel 2009 tranne che per MEP
- ✓ I valori di MEHP e MEHHP sono considerati anche come somma perché metaboliti della stessa molecola



- ✓ Il **MnOP** non è stato rilevato in alcun campione.
- ✓ Il **MiNP** mostra valori inferiori al LOQ (*non è stato possibile fare un confronto perché non analizzato nel 2009*).

Gli Alchilfenoli

I composti maggiormente impiegati a livello industriale sono il bisfenolo A, il nonilfenolo, lineare e ramificato, e l'ottilfenolo

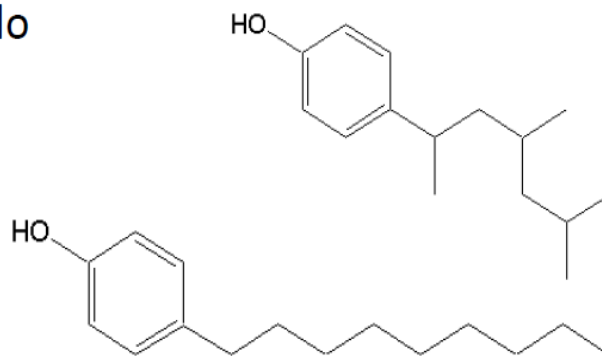


Meccanismi BPA

Attiva lo stesso fattore di trascrizione (CREB) del 17 β -estradiolo, interagisce con i recettori di membrana anche a basse dosi. [Quesada et al, 2002]

Evidenziate strette corrispondenze con il testosterone sia totale che libero.

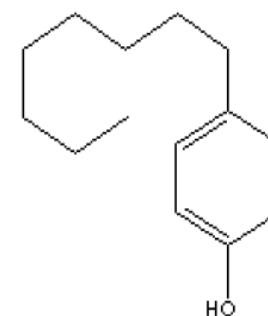
Metabolismo fortemente legato agli ormoni maschili [Takeuchi et al, 2002, Schönfelder et al, 2002].



Meccanismi nonilfenolo

Antagonista per i recettori estrogenici [Kwack et al, 2002].

Inibisce il metabolismo dell'acido arachidonico e ha effetti anche sulla cicloossigenasi [Fujimoto et al, 2003].

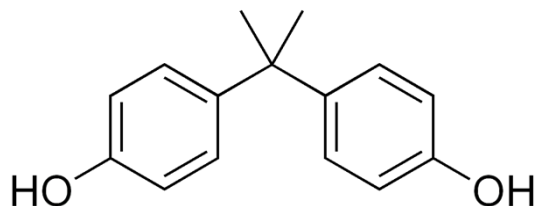


Meccanismo ottilfenolo

Antagonista dei recettori estrogenici [Kwack, 2002].

Il bisfenolo A è un prodotto con estrogenicità ben documentata che rappresenta un rischio significativo per la salute pubblica, sia per i possibili effetti sulla riproduzione sia per altri tipi di effetti sulla salute come le sindromi metaboliche. Viene utilizzato in numerosi cicli produttivi, nella sintesi polimerica di plastiche policarbonate e resine epossidiche, e quindi può anche contaminare alimenti e bevande grazie all'utilizzo di resine epossidiche per il rivestimento interno di lattine o contenitori per alimenti.

In particolare il regolamento UE 2016/2235 vieta l'immissione sul mercato nella carta termica contenente Bisfenolo A in una concentrazione uguale o superiore allo 0,02 % in peso dal **2 Gennaio 2020**



Sono in corso studi di Monitoraggio Biologico per l'esposizione a Bisfenolo A per valutare la variazione temporale dei valori espositivi della popolazione

96 uomini e 102 donne sono state reclutate, nella fascia d'età 20-40, residenti nel nord Italia. I livelli urinari totali del BPA sono stati analizzati mediante HPLC-MS/MS

media geometrica della concentrazione urinaria di BPA per **gli uomini era 0,11 µg/g di creat** (valore di riferimento 95th- RV95 di 1,41 µg/g di creat)

e **per le donne 0,29 µg / g di creat** (RV95 di 1,76 µg / g di creat)

senza alcuna differenza statisticamente significativa tra i sessi.

Conclusioni

- ❖ **La sensibile diminuzione dei metaboliti degli ftalati dal 2009 al 2017 può essere messa in relazione con la limitazione d'uso degli interferenti endocrini prevista dal REACH**

Questi dati sottolineano l'importanza di un **biomonitoraggio periodico**, anche nella stessa area geografica, per comprendere la tendenza dell'esposizione chimica per la popolazione generale.

I risultati ottenuti mostrano l'utilità del monitoraggio biologico quale mezzo di controllo dell'esposizione di una popolazione generale ad inquinanti ubiquitari e quale valore di riferimento per la valutazione e la gestione del rischio di esposizione occupazionale

Grazie per l'attenzione....

...domande?

g.tranfo@inail.it