

UN APPROCCIO ONE HEALTH ALLA VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO DELLE SOSTANZE USATE NELL'ALIMENTAZIONE ANIMALE



Francesco Cubadda¹, Alberto Mantovani¹, Gabriele Aquilina², e Francesca Marcon³

¹Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, ISS

²Centro Nazionale delle Sostanze Chimiche, Prodotti Cosmetici e Protezione del Consumatore, ISS

³Dipartimento di Ambiente e Salute, ISS

RIASSUNTO - La sicurezza e sostenibilità dei prodotti per l'alimentazione animale è un fondamento della strategia europea per la sicurezza alimentare "dai campi alla tavola". I criteri dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (European Food Safety Authority, EFSA) per valutare le sostanze utilizzate nei mangimi comprendono la salute umana (consumatori e utilizzatori), la salute e benessere animale e la sicurezza per l'ambiente. Si tratta di un processo coerente con i concetti *One Health*, secondo i quali è necessario un approccio integrato per garantire la salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi. Diversi casi-studio su sostanze impiegate in mangimistica indicano l'utilità della prospettiva *One Health* per una valutazione equilibrata di rischi e benefici.

Parole chiave: sicurezza alimentare; valutazione rischio-beneficio; *One Health*

SUMMARY (A *One Health* approach to risk-benefit assessment of substances used in animal feeds) - The safety and sustainability of animal feeds is a pillar of the European food safety strategy "from Farm to Fork". The European Food Safety Authority (EFSA) criteria to assess substances used in animal feeds incorporate human health (consumers and users), animal health and welfare, and the safety for the environment. The process is consistent with the *One Health* framework, as an integrated approach that aims to protect the health of people, animals and ecosystems. By considering selected feed additives as case studies, it is shown that the *One Health* perspective supports a balanced evaluation of risks and benefits.

Key words: food safety; risk-benefit assessment; *One Health*

francesco.cubadda@iss.it

La sicurezza e sostenibilità dei mangimi è un fondamento della strategia europea per la sicurezza alimentare denominata "dai campi alla tavola". Pertanto, sin dall'inizio delle sue attività l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha costituito un gruppo di esperti, il Panel FEEDAP (FEED additives and substances used in Animal Production), specificamente dedicato alla sicurezza delle sostanze da utilizzare in alimentazione animale: l'uso sicuro di additivi per i mangimi è uno dei fattori alla base della produzione di alimenti di origine animale salubri, nutrienti e sostenibili (Figura). Le valutazioni effettuate dal FEEDAP, infatti, comprendono:

- la salute umana (esposizione alimentare dei consumatori ai residui ed esposizione inalatoria e cutanea nelle aziende mangimistiche o agricole);
- la salute e benessere animale;
- gli effetti sull'ambiente dell'emissione delle sostanze attraverso i reflui di allevamento (1).

Pertanto, il processo di valutazione è coerente con i concetti della *One Health*, intesa quale approccio integrato alla salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi (2).

Diverse sostanze sono state proposte in mangimistica per i benefici sulla salute animale oppure per un possibile effetto protettivo contro contaminanti chimici o biologici; questo richiede una valutazione equilibrata dei benefici sulla salute (umana e/o animale e/o ambientale) rispetto ai probabili rischi e introduce un ulteriore elemento di complessità. La valutazione integrata dei benefici e dei rischi relativi, a un processo produttivo, a un alimento o a una sostanza è, infatti, uno sviluppo innovativo in ambito di sicurezza alimentare che è in grado di integrare e soppesare evidenze scientifiche diverse e contrastanti: un caso paradigmatico è rappresentato dal consumo di pesce, che pur essendo vantaggioso dal punto di vista nutrizionale (ad esempio, per l'apporto di ►

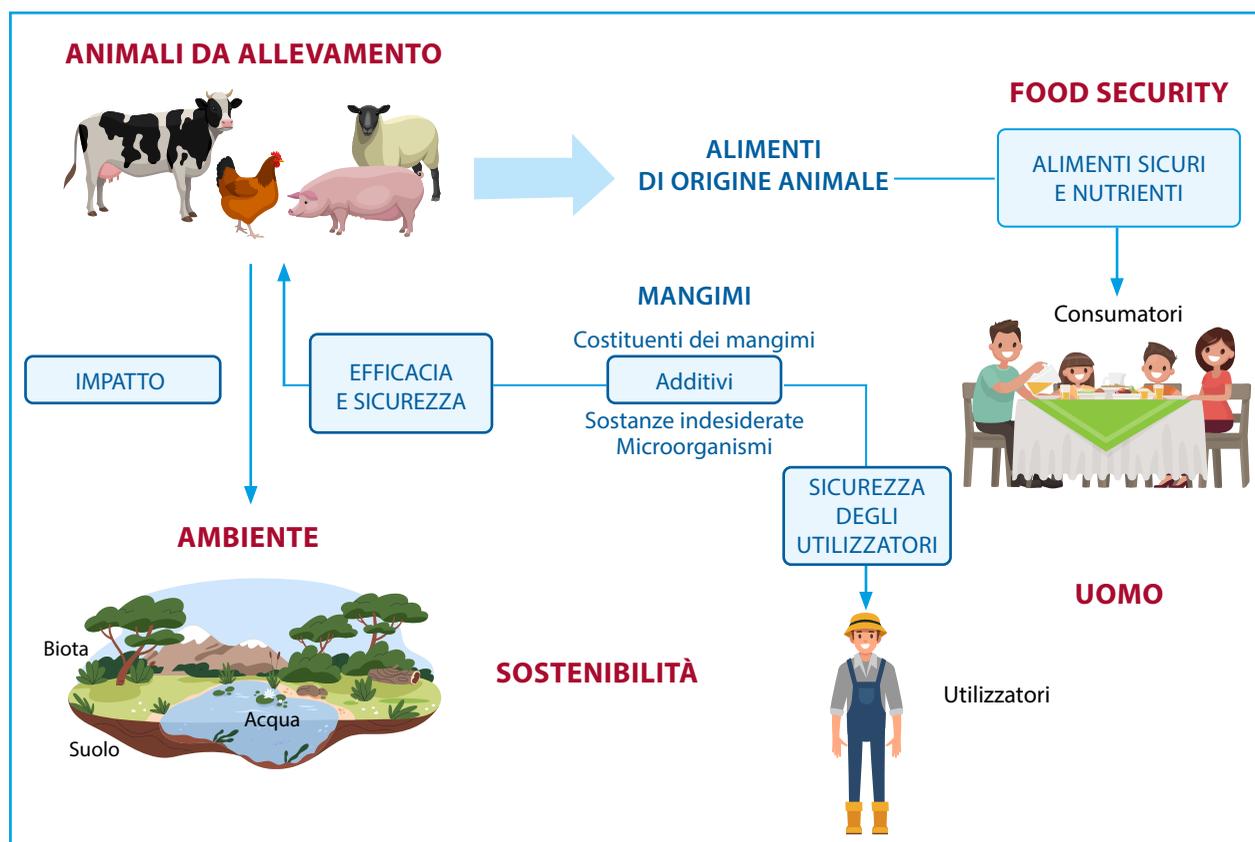


Figura - La sicurezza e sostenibilità degli additivi per i mangimi come pilastro della sicurezza dell'intera filiera alimentare in una prospettiva *One Health*: relazioni tra salute e benessere animale, sicurezza del consumatore, sicurezza degli utilizzatori e dell'ambiente

acidi grassi omega-3) tuttavia potrebbe anche essere una fonte importante di contaminanti (ad esempio, il metilmercurio) (3).

I ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sono impegnati da tempo, e a vario titolo, nelle attività di valutazione del rischio in sicurezza alimentare; vengono riportati alcuni casi-studio esemplificativi della valutazione rischio-beneficio di sostanze intese a tutelare la salute animale e/o la sicurezza dei mangimi secondo un approccio *One Health*.

Primo caso studio: elementi in traccia

Gli elementi in traccia sono micronutrienti essenziali che devono essere assunti a livelli definiti per soddisfare i fabbisogni fisiologici degli animali. Lo iodio, ad esempio, è essenziale per la funzione tiroidea e la dieta di tutte le specie produttive può venire integrata, ove opportuno, con questo micronutriente. Tuttavia, anche assunzioni eccessive di iodio sono dannose per la funzione tiroidea, sia negli animali sia negli esseri

umani: come per altri nutrienti anche per lo iodio è definito un livello massimo di assunzione a lungo termine che non determini danni per la salute umana (tolerable upper intake level, UL) (Tabella). Si pone, quindi, il problema di determinare i livelli massimi di iodio nei mangimi che siano compatibili contemporaneamente con il soddisfacimento dei fabbisogni nutrizionali animali e con l'assenza di sovraesposizioni per il consumatore. Lo iodio viene attivamente escreto nel latte e nelle uova; considerando i livelli massimi di iodio autorizzati nei mangimi, una valutazione dell'esposizione secondo approcci progressivamente più raffinati identifica il latte, soprattutto vaccino, e, in misura minore, le uova quali fonti alimentari chiave per il raggiungimento di livelli espositivi superiori allo UL, specialmente nei bambini con elevati livelli di consumo (4, 5). D'altra parte, evidenze sulla rivalutazione dei fabbisogni delle specie da reddito ha permesso la riduzione dei livelli massimi di iodio nei mangimi per le vacche e gli altri ruminanti da latte e le galline ovaiole. Per questa via, e sulla base

Tabella - Linee di evidenza nella valutazione rischio-beneficio dell'uso dello iodio come additivo nutrizionale nei mangimi

Essenzialità negli animali da reddito	Lo iodio è un elemento essenziale in tutte le specie produttive
Fattori che determinano il rischio di carenza iodica negli animali da reddito	L'integrazione dei mangimi è frequente per i ridotti livelli ambientali in molte aree, la presenza di agenti goitrogenici, i più elevati fabbisogni in categorie di animali ad elevata produttività (ad esempio, vacche da latte)
Impatto della carenza iodica negli animali da reddito	La carenza iodica, anche subclinica, può influenzare significativamente la produttività e fertilità animale
Escrezione iodica nei prodotti di origine animale	Lo iodio viene escreto attivamente nel latte e nelle uova
Essenzialità ed eccesso dello iodio nell'uomo	Così come la carenza iodica, l'eccesso di iodio può danneggiare la funzione tiroidea nell'uomo: gli UL vanno dai 200 µg/die per i bambini ai 600 µg/die per gli adulti

di nuovi dati sulla relazione dose-risposta da iodio, è stato possibile delimitare i livelli di utilizzo dello iodio nell'alimentazione animale che pur rimanendo benefici in termini di prevenzione delle eventuali carenze possano, allo stesso tempo, minimizzare la possibilità di sovraesposizione per i consumatori di latte e uova e, in particolare, nei bambini che sono a maggiore rischio di superamento dell'UL (4, 5).

Un altro caso di interesse è quello del cobalto, un componente della cobalamina (vitamina B12). Sia i sali inorganici del cobalto divalente che la cobalamina sono utilizzati nell'alimentazione animale, ma i primi sono estremamente tossici, potenziali cancerogeni e genotossici per inalazione rappresentando quindi un rischio per la salute degli utilizzatori. In questo caso il quesito della valutazione rischio-beneficio può essere posto come segue: è possibile rimpiazzare il cobalto inorganico o ridurre i livelli impiegati onde gestire i rischi per gli utilizzatori senza aumentare i rischi di carenza negli animali? Il cobalto è essenziale solo come componente della cobalamina, la cui carenza pregiudica seriamente la crescita, la salute e la produttività animale. La cobalamina ha bassa tossicità e - diversamente dal cobalto inorganico - non pone rischi alla salute animale o umana. Gli animali monogastrici, come suini e polli, hanno necessità della vitamina preformata; i ruminanti utilizzano il cobalto, che viene convertito in cobalamina dalla microflora ruminale che, invece, degrada la cobalamina assunta direttamente. Anche due specie minori, conigli e cavalli, sono in grado di utilizzare i sali di cobalto. Pertanto, gli elementi essenziali della valutazione nell'ottica del rapporto rischio-beneficio sono:

- la restrizione dell'uso dei sali di cobalto alla sola alimentazione di ruminanti, conigli e cavalli;
- la rivalutazione dei fabbisogni di queste specie ;
- l'identificazione dei livelli massimi di cobalto inorganico nei mangimi sulla base dei minori fabbisogni accertati e dei livelli di fondo presenti delle materie prime mangimistiche.

In questo modo è stato possibile definire livelli di integrazione del cobalto inorganico benefici in termini di prevenzione delle carenze che allo stesso tempo minimizzassero il rischio per la salute degli utilizzatori (6, 7).

Secondo caso studio: leganti dell'aflatossina nei mangimi per ruminanti

Una paventata conseguenza dei cambiamenti climatici è l'aggravamento della contaminazione da aflatossine, potenziali cancerogeni prodotti da miceti del genere *Aspergillus*: la contaminazione dei mangimi da parte dell'aflatossina B1 (AFB1) porta alla comparsa del metabolita aflatossina M1 (AFM1) nel latte e alla sua persistenza e concentrazione nei latticini. EFSA ha recentemente evidenziato la necessità di ridurre l'esposizione a AFB1 e anche a AFM1: in particolare, gli attuali livelli di assunzione dell'AFM1, attraverso il latte e i prodotti lattiero-caseari nella popolazione europea non permettono di escludere rischi per la salute, soprattutto nelle fasce di età più giovani. La biodisponibilità dell'AFB1 nei mangimi può essere ridotta dall'uso di composti "leganti" in grado di legarla/adsorbirla. I leganti classici sono argille e altri minerali adsorbenti; nuovi additivi con analoghe proprietà comprendono componenti della parete cellulare del lievito, sottoprodotti agricoli e nanomateriali, che possono agire attraverso meccanismi diversi, tra ►

cui l'inibizione della biosintesi di AFB1 o la sua degradazione a metaboliti non tossici. Pertanto, il quesito sul rapporto rischio-beneficio può essere posto come segue: l'uso di leganti può ridurre il rischio per la salute umana dovuto alla presenza dell'AFM1 nel latte e nei prodotti caseari senza indurre effetti avversi impreveduti per gli animali o gli esseri umani? I leganti possono interferire con l'assorbimento di elementi essenziali o di farmaci, come gli antibiotici negli animali; tuttavia è stata identificata una concentrazione nei mangimi al di sotto della quale è improbabile che questi effetti si manifestino (10 mg/kg) (9). Studi di tossicità *in vitro* e *in vivo* non permettono di escludere che alcuni leganti possano alterare l'integrità degli epitelii del sistema digerente e favorire, così, l'esposizione dell'organismo animale agli agenti patogeni. Dal punto di vista valutativo, un punto fermo è che, in virtù delle loro differenti caratteristiche, i leganti debbano essere esaminati caso per caso. Ad esempio, l'impiego di nanomateriali non può prescindere dalla considerazione che il rischio tossicologico associato a materiali sulla nanoscala dipende, sia per gli animali che per il consumatore dei prodotti derivati, dalle specifiche caratteristiche fisico-chimiche. Per questo motivo, ogni nanomateriale proposto per l'impiego nella produzione agroalimentare, incluso l'impiego quale additivo nei mangimi, deve sottostare a una valutazione imperniata proprio sui rischi nano-specifici (10). Riguardo alla valutazione dei benefici, è necessario che l'efficacia venga dimostrata mediante studi validi sul campo.

I benefici per la salute umana derivano dalla riduzione dell'esposizione all'AFM1. I dati disponibili per le sostanze sinora valutate da EFSA mostrano che i benefici, ove sostenuti da evidenze valide, superano largamente i possibili rischi. La normativa europea richiede che i "leganti" vengano utilizzati solo su mangimi in cui la contaminazione con AFB1 non eccede i limiti legali; gli additivi debbono completare, non certo sostituire, le buone pratiche agricole e zootecniche, applicando un approccio dal campo alla tavola, per ridurre al minimo il rischio tossicologico per la salute umana.

Caso studio 3: uso della formaldeide come conservante in mangimi per prevenire la contaminazione microbica

La formaldeide (FA) è un biocida efficace ed economico, in grado di prevenire la contaminazione microbica dei mangimi, anche da agenti zoonotici (ad

esempio, *Salmonella* spp.); tuttavia questa sostanza manifesta anche elevati effetti tossici, che includono la cancerogenicità. Il quesito, in questo caso, è: il beneficio per la riduzione dei rischi microbiologici è superiore ai possibili rischi per la salute delle specie animali bersaglio, del consumatore e dell'utilizzatore?

Gli animali da reddito sono esposti innanzitutto per via orale, ma, considerando la volatilità della FA, anche l'esposizione respiratoria deve essere tenuta in considerazione. Le evidenze esaminate da EFSA non sono completamente rassicuranti: studi su polli, suinetti e vitelli non hanno mostrato effetti avversi sui parametri zootecnici, ematologici e biochimico-clinici, mentre ne sono stati osservati sull'apparato riproduttivo di polli, quaglie e suinetti a concentrazioni non lontane dai massimi livelli utilizzati nel mangime; per i vitelli non è stato possibile definire un livello di concentrazione privo di rischio a causa della carenza di studi.

Circa i rischi per il consumatore, l'uso di FA nei mangimi porta a un aumento delle concentrazioni di FA nella carne e nel latte; tuttavia, tali concentrazioni restano entro i limiti dei livelli di fondo riportati nel cibo. Pertanto la FA, nelle condizioni d'uso proposte, non sembrerebbe costituire un rischio apprezzabile per il consumatore.

Diversa è la situazione per quanto riguarda i rischi per l'utilizzatore. La manipolazione e la miscelazione dei mangimi con FA comporterebbero l'esposizione dell'operatore in azienda alla sostanza attraverso la via inalatoria e anche attraverso la pelle e gli occhi. La FA è un potente sensibilizzante cutaneo e respiratorio, associato anche con l'asma occupazionale; è inoltre dimostrata la cancerogenicità della FA in seguito a esposizione inalatoria, pertanto la FA è classificata come cancerogeno umano dall'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA) e dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC). Il meccanismo di cancerogenesi non è del tutto chiarito, anche se è potenzialmente genotossico, e attualmente non è identificabile una soglia per l'induzione di tumore così come non è definibile un livello privo di rischi per l'esposizione inalatoria a lungo termine alla FA.

Inoltre i benefici della FA sulla qualità igienica dei mangimi presentano dei limiti: gli effetti su *Escherichia coli* si osservano solo a concentrazioni superiori a quelle raccomandate, mentre quelli su *Salmonella typhimurium* non sono sempre evidenti e l'efficacia nei confronti di *Campylobacter jejuni* non è dimostrata.

In conclusione, sebbene l'utilizzo di FA come conservante nei mangimi non comporterebbe rischi aggiuntivi per il consumatore, tuttavia:

- non sarebbe possibile identificare un livello di esposizione privo di rischi per tutte le specie e categorie animali;
- l'operatore sarebbe esposto a rischi associati con l'esposizione respiratoria, oculare e cutanea, che richiederebbero quantomeno l'utilizzo di dispositivi e misure protettive appropriate (anche ove fosse dimostrata una soglia per l'effetto tumorale).

Inoltre, l'efficacia antimicrobica della FA presenta alcune limitazioni. Tutto considerato, i rischi potenziali associati con l'uso di FA come conservante nei mangimi sono di gran lunga superiori ai possibili benefici per la salute umana e animale.

Conclusioni

I casi studio sviluppati indicano l'efficacia e l'utilità di integrare il processo della valutazione rischio-beneficio e l'approccio *One Health* per organizzare le evidenze scientifiche tenendo conto della complessità. Nell'ambito della sicurezza dei mangimi, in particolare, la complessità deriva anche dall'esigenza di considerare rischi e benefici per specie diverse, o, nel caso della salute umana, per gruppi diversi (consumatori *vs* utilizzatori) (1). Pertanto, ove la prima fase del processo di valutazione non mostri una netta prevalenza dei benefici sui rischi (o viceversa), può essere necessario sviluppare "metriche" che permettano la comparazione quantitativa degli effetti su popolazioni differenti. Infine, gli aspetti ambientali hanno sempre maggiore importanza per lo sviluppo di approcci *One Health*. È possibile quindi che l'impatto (positivo o negativo) delle emissioni degli allevamenti diventi un parametro sempre più importante nelle valutazioni rischio-beneficio di sostanze utilizzate in zootecnia. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Mantovani A, Aquilina G, Cubadda F, Marcon F. Risk-Benefit Assessment of Feed Additives in the One Health Perspective. *Front Nutr* 2022;9:843124 (doi: 10.3389/fnut.2022.843124).
2. Joint Tripartite (FAO, OIE, WHO) and UNEP Statement. "Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of "One Health" 1 December 2021 (<https://www.fao.org/3/cb7869en/cb7869en.pdf>).
3. Thomsen ST, Assunção R, Afonso C, *et al.* Human health risk-benefit assessment of fish and other seafood: a scoping review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;6:1-22 (doi: 10.1080/10408398.2021.1915240).
4. EFSA FEEDAP Panel. Opinion on the request from the Commission on the use of iodine in feedingstuffs. *EFSA J* 2005;168:1-42 (doi: 10.2903/j.efsa.2005.168).
5. EFSA FEEDAP Panel. Scientific Opinion on safety and efficacy of iodine compounds (E2) as feed additives for all species: calcium iodate anhydrous and potassium iodide, based on a dossier submitted by HELM AG. *EFSA J* 2013; 11:3101 (doi: 10.2903/j.efsa.2013.3101).
6. EFSA FEEDAP Panel. Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. *EFSA J* 2009;7:1383 (doi: 10.2903/j.efsa.2009.1383).
7. EFSA FEEDAP Panel. Scientific Opinion on safety and efficacy of cobalt carbonate as feed additive for ruminants, horses and rabbits. *EFSA J* 2012;10:2727 (doi: 10.2903/j.efsa.2012.2727).
8. EFSA CONTAM Panel. Scientific opinion–Risk assessment of aflatoxins in food. *EFSA J* 2020;18:6040 (doi: 10.2903/j.efsa.2020.6040).
9. Elliott CT, Connolly L, Kolawole O. Potential adverse effects on animal health and performance caused by the addition of mineral adsorbents to feeds to reduce mycotoxin exposure. *Mycotoxin Res* 2020;36:115-26 (doi: 10.1007/s12550-019-00375-7).
10. EFSA Scientific Committee, More S, Bampidis V, *et al.* Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain: human and animal health. *EFSA J* 2021;19:6768 (doi: 10.2903/j.efsa.2021.6768).

TAKE HOME MESSAGES

La sicurezza e sostenibilità dei prodotti per l'alimentazione animale è un fondamento della strategia europea per la sicurezza alimentare "dai campi alla tavola".

La valutazione delle sostanze utilizzate nei mangimi deve considerare la salute umana (consumatori e utilizzatori), la salute e benessere animale e la sicurezza per l'ambiente.

Il processo è coerente con i concetti della *One Health*, intesa quale approccio integrato alla salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi.

La prospettiva *One Health* è destinata ad avere sempre maggiore rilevanza nelle valutazioni rischio-beneficio di sostanze utilizzate in zootecnia.