



# Rapporti ISTISAN

12/50



**Modelli per la valutazione rischio-beneficio  
in sicurezza alimentare**



ISSN 1123-3117

A cura di A. Mantovani, F. Baldi,  
C. Frazzoli, S. Lorenzetti e F. Maranghi

[www.iss.it](http://www.iss.it)



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Modelli per la valutazione rischio-beneficio  
in sicurezza alimentare**

A cura di  
Alberto Mantovani, Francesca Baldi,  
Chiara Frazzoli, Stefano Lorenzetti e Francesca Maranghi  
*Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare*

ISSN 1123-3117  
**Rapporti ISTISAN**  
**12/50**

Istituto Superiore di Sanità

**Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare.**

A cura di Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli, Stefano Lorenzetti e Francesca Maranghi  
2012, 64 p. Rapporti ISTISAN 12/50

Lo sviluppo della nuova sicurezza alimentare parte dalla strategia europea “Dai campi alla tavola”. La valutazione del rischio è oramai un processo consolidato nelle sue grandi linee, anche se le sue applicazioni vanno modificate e aggiornate alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La valutazione rischio-beneficio rappresenta un ulteriore passo avanti, con l’ambizione di valutare l’alimento, o della filiera produttiva, *in toto*, in modo complessivo e bilanciato. Gli ambiti principali della valutazione rischio-beneficio identificati dalla Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (European Food Safety Authority, EFSA) riguardano alimenti, componenti alimentari o pratiche potenzialmente raccomandabili per la salute dei consumatori, o di gruppi vulnerabili; nel contempo, è necessario considerare fattori di rischio che possono compromettere tali benefici. Esempi sono: gli alimenti ricchi di nutrienti, ma altamente esposti a contaminanti esogeni; gli alimenti “salutistici” o fortificati, per i quali occorre valutare l’eventuale esposizione eccessiva a nutrienti o sostanze bioattive; gli interventi per abbattere il rischio microbiologico in determinate filiere produttive, che vanno commisurati con l’eventuale rischio tossicologico associato ai residui dei trattamenti stessi. La valutazione rischio-beneficio risponde, quindi, alla necessità di trovare una sintesi fra messaggi scientificamente fondati che vanno in direzioni opposte. Il rapporto illustra con esempi le metodologie e le possibili prospettive future di questo aspetto innovativo della sicurezza alimentare.

*Parole chiave:* Tossicologia; Nutrizione; Esposizione; Vulnerabilità

Istituto Superiore di Sanità

**Models for risk-to-benefit assessment in food safety.**

Edited by di Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli, Stefano Lorenzetti and Francesca Maranghi  
2012, 64 p. Rapporti ISTISAN 12/50 (in Italian)

The development of new food safety starts from the European strategy “from farm to fork”. Risk assessment is now a consolidated approach, even though applications need being modified and updated according to fresh experimental evidence. The risk-to-benefit assessment is a further step forward, aiming at a comprehensive and balanced evaluation of the whole food (or food production process). The main fields of risk-to-benefit assessment, as identified by the European Food Safety Authority concern foods, food components or processes that might be recommended for the health of consumers, or of vulnerable groups; in the meanwhile, there are factors that can plausibly jeopardize such benefits. Examples include: nutrient-rich foods that are highly liable to exogenous contaminants; “healthy” or fortified foods, where a potential excess exposure to nutrients or bioactive substances need being assessed; interventions to mitigate biological hazards in certain food production chains, that need to consider possible toxicological risks from treatment residues. Risk-to-benefit assessment supports, therefore, the synthesis between data on consumer’s safety issues that are both scientifically robust as well as contrasting. With the help of examples, the Report describes approaches and possible perspectives of this innovative field of food safety.

*Key words:* Toxicology; Nutrition; Exposure; Vulnerability

Per informazioni su questo documento scrivere a: [alberto.mantovani@iss.it](mailto:alberto.mantovani@iss.it)

Parte del lavoro presentato in questo Rapporto ISTISAN è stato prodotto nell’ambito del progetto ALERT (2011-14, bando *Made in Italy* 2010 del Ministero Sviluppo Economico).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). *Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50).

---

Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



# INDICE

## **Valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare: quando, perché, come**

*Alberto Mantovani*..... 1

## **Panoramica su diversi esempi di valutazione rischio-beneficio**

*Alberto Mantovani*..... 5

## **Consumo di pesce, raccomandazioni nutrizionali ed esposizioni a contaminanti persistenti: valutazione rischio-beneficio nell'esperienza del progetto europeo AQUAMAX**

*Francesca Maranghi, Roberta Tassinari, Eva Alessi, Paola Brizio, Marco Torselli,  
Pier Luigi Piras, Giulia Rabozzi, Morena Piumi* ..... 10

## **Valutazione rischio-beneficio di polifenoli e fitocomplessi**

*Stefano Lorenzetti, Pamela Bulzomi, Francesca Del Sole, Maria Maddalena Marconi,  
Laura Narciso, Antonella Smeriglio, Roberto Zena, Domenico Trombetta* ..... 23

## **Acido folico: rischio-beneficio di interventi di fortificazione degli alimenti**

*Francesca Baldi, Fabio Galvano, Alberto Mantovani, Valentina Pizzamiglio,  
Vincenzo Pontieri, Stefania Ruggeri* ..... 33

## **Elementi di valutazione del rischio da residui di antibiotici nel latte**

*Andrea Lombardo, Giovanni Pezzotti, Andrea Valiani, Tiziana Galli,  
Simonetta Amatiste, Claudia Guadagnoli, Luca Busani, Giovanni Brajon* ..... 47

## **Implicazioni del rischio-beneficio degli alimenti e della dieta sull'allattamento al seno in aree a rischio**

*Chiara Frazzoli, Maria Teresa Cristani, Leopoldo Gallo, Cristina Lopriore,  
Ferdinando Mancari, Meire Franca Martinez, Ilaria Proietti,  
Rosa Reddavide, Daniela Stuto* ..... 53

## **Prospettive della valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare**

*Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli,  
Stefano Lorenzetti, Francesca Maranghi* ..... 62



# VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO IN SICUREZZA ALIMENTARE: QUANDO, PERCHÉ, COME

Alberto Mantovani

*Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Il cibo è un elemento dell'esistenza carico di significato. Quando vengono risolti i problemi della penuria e del fabbisogno, nel cibo si tende a cercare qualcosa di più del sostentamento: è ovviamente piacere, ma anche rapporto col mondo esterno e uso delle risorse che può fornire legame con la propria cultura, nonché sostegno alla nostra salute. Questo accade anche in tradizioni molto diverse da quella "occidentale". Solo un esempio, il ritorno al "buon cibo Hopi" lasciando l'alimentazione dei bianchi ("che può andare bene per loro") di Sun Chief, l'indiano Hopi che dopo avere studiato in mezzo agli anglosassoni riscopri le proprie radici (1). Quando il riconoscimento del ruolo del cibo nella salute ("stato di completo benessere fisico, psichico e sociale") (2) avviene in modo equilibrato, consapevole e appropriato, questa esigenza può rappresentare un moderno recupero della medicina ippocratica e della sua attenzione all'ambiente e allo stile di vita.

Ma la moderna scienza della sicurezza alimentare richiede di valutare i possibili rischi nascosti dietro raccomandazioni salutistiche, anche ove queste siano giustificate; richiede altresì di andare molto oltre i controlli, pur necessari, di singoli fattori indesiderabili secondo le normative vigenti. Lo sviluppo della nuova sicurezza alimentare si integra con quello, parallelo, della strategia europea "Dai campi alla tavola" (3): la strategia richiede di considerare e tutelare l'alimento nel suo divenire, dall'ambiente in cui vivono gli organismi produttori di materie prime, ai processi di trasformazione sino alle modalità con cui lo consumiamo. La strategia stabilisce inoltre che la tutela della sicurezza alimentare venga indirizzata dall'analisi delle evidenze scientifiche, e quindi dalla valutazione del rischio. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA; <http://www.efsa.europa.eu>) è la struttura cui è demandata la valutazione del rischio nel campo della sicurezza alimentare in Europa, articolata in unità che si occupano della salute di animali e vegetali produttori di alimenti, di contaminanti chimici o biologici e di sostanze (pesticidi, additivi, mangimi, ecc.) il cui uso nella filiera produttiva alimentare è previsto e regolamentato.

La valutazione del rischio è un processo consolidato nelle sue grandi linee, ma le cui applicazioni vengono modificate e aggiornate alla luce delle nuove evidenze scientifiche (4). La valutazione rischio-beneficio rappresenta un ulteriore passo avanti, con l'ambizione di valutare l'alimento *in toto*, in modo complessivo e bilanciato: gli ambiti e i metodi sono tuttora oggetto di elaborazione (5). La valutazione costo-beneficio, cioè la valutazione dell'efficacia di un intervento sanitario (es. una vaccinazione) in rapporto ai costi, è un approccio importante e consolidato nel campo della sanità pubblica (6); riguardo invece alla valutazione rischio-beneficio, nel 2010, il Comitato Scientifico dell'EFSA ha definito alcuni paradigmi e aspetti critici (5):

- la valutazione rischio-beneficio è un punto di vista nuovo che riguarda la valutazione comparata di effetti avversi ed effetti favorevoli sulla salute indotti dallo stesso alimento o dallo stesso fattore. Ad esempio, un recente studio italiano ha valutato la pastorizzazione del latte umano, necessaria per la prevenzione dei rischi biologici, ma che può ridurre il contenuto di sostanze bioattive importanti dal punto di vista nutrizionale e immunologico (es. lattoferrina), identificando un metodo con minore impatto (7).

- la valutazione rischio-beneficio, in genere, non si effettua per quelle sostanze per le quali si prevede un impiego nella filiera alimentare; tale impiego, infatti, va effettuato previa valutazione di livelli d'uso privi di rischio evidenziabile sulla base dei dati disponibili. Esempi sono i limiti massimi di residui di pesticidi negli alimenti e le concentrazioni massime nei mangimi di sostanze usate in zootecnia. In questi casi, una eventuale impossibilità a definire livelli di uso sicuri ha la priorità a fronte di veri o presunti vantaggi "economici", come evidenziato da alcune valutazioni dell'EFSA: un esempio è la supplementazione con cromo nei mangimi (8), un altro esempio – che ha avuto forte ricaduta mediatica – è il caso del bisfenolo A, additivo delle plastiche in policarbonato utilizzate in particolare nei biberon (9). Nel caso del bisfenolo A, la presenza di effetti tossici a dosi basse in studi su organismi in via di sviluppo ha motivato il divieto precauzionale di utilizzo nei biberon in Europa nel 2011 (10).

Per contro, la valutazione rischio-beneficio parte dall'alimento *in toto* e/o dalla sua filiera produttiva, e in particolare dal fatto che certi alimenti o componenti alimentari sono di importanza primaria o comunque altamente raccomandabili per la salute della popolazione generale o per la tutela di gruppi di popolazione potenzialmente vulnerabili: pertanto, si tratta di alimenti o componenti alimentari che portano un beneficio per la salute, accertato o almeno plausibile.

Nel contempo, esistono fattori che possono plausibilmente compromettere questo beneficio. Un esempio paradigmatico, che verrà discusso in dettaglio in questo rapporto, è quello del pesce (5):

- il nutrizionista raccomanda il consumo di pesce, come fonte di nutrienti di alto valore biologico, quali gli acidi grassi omega-3;
- il tossicologo, nel contempo, raccomanda prudenza perché il pesce è un importante fonte di esposizione a contaminanti, quali il metilmercurio.

La valutazione rischio-beneficio nasce, quindi, dalla necessità di trovare una *sintesi fra messaggi scientificamente fondati che vanno in direzioni opposte*.

In sintesi, l'EFSA evidenzia tre situazioni critiche in cui scatta la necessità di una valutazione rischio-beneficio (5):

1. alimenti *in toto* che presentano sia un apporto di nutrienti importante per qualità e quantità sia un rischio significativo di assunzione contaminanti e/o di sostanze indesiderate naturali, come, rispettivamente, il pesce (11) e i vegetali ricchi di nitrati (12);
2. interventi sugli alimenti intesi a scopo salutistico, per arricchire e modulare una alimentazione magari ricca di calorie ma non equilibrata: esempi tipici sono gli interventi di fortificazione alimentare. Tuttavia, anche per molti nutrienti e sostanze bioattive occorre evitare livelli eccessivi: il parametro è la dose giornaliera massima tollerabile (*upper tolerable level*), definita, in genere, sulla base di dati clinici umani (13). Qualche autore, tuttavia, ipotizza che la cautela verso gli eccessi di nutrienti possa compromettere i benefici effetti di campagne di fortificazione degli alimenti nei Paesi in via di sviluppo, come nel caso della fortificazione con vitamina A (14). Dal nostro punto di vista, è indispensabile utilizzare gli stessi criteri di sicurezza a livello globale; in situazione concrete, il bilancio dei rischi e benefici dipende, però, effettivamente dal contesto ambientale e sanitario. Un aspetto particolarmente importante per gli interventi di fortificazione è la diversa distribuzione dei benefici e dei rischi in fasce diverse della popolazione, come nell'esempio paradigmatico dell'acido folico che viene discusso in dettaglio in questo rapporto (15).
3. interventi in filiera mirati ad abbattere determinati rischi, di carattere igienico (16) o anche tossicologico, come le micotossine (17): si tratta di un aspetto meno noto, ma in prospettiva di grande rilievo. Alcuni interventi potrebbero portare effetti indesiderati (es.

la presenza di residui di rilevanza tossicologica) che vanno confrontati con i benefici attesi. La questione è, quindi, sino a che punto valga la pena spingere l'abbattimento di determinati rischi.

L'EFSA sottolinea con forza che la chiara formulazione del problema è propedeutica alla valutazione rischio-beneficio. Inoltre occorre definire criteri e approcci comparabili per valutare rischi e benefici, caratterizzando le rispettive incertezze. Almeno in una prima fase, occorrerebbe una raccolta il più possibile generalizzata di studi e dati differenti, ma potenzialmente utili, in vista di una successiva selezione e valutazione. Naturalmente, non è sempre richiesta una dettagliata caratterizzazione quantitativa dei rischi e dei benefici: una iniziale valutazione può, in molti casi, definire che i benefici travalicano abbondantemente i rischi o viceversa. L'EFSA raccomanda infine di sviluppare nuovi modelli di studio per ridurre le attuali lacune conoscitive, ad esempio sulla presenza di gruppi particolarmente suscettibili ai rischi o ai benefici (5).

La valutazione rischio-beneficio si effettua, pertanto, in casi specifici e in seguito ad una "narrazione" che definisca l'origine e gli ambiti del problema e le domande cui occorre rispondere.

Questo rapporto è il risultato dell'elaborazione dei gruppi di lavoro del Workshop Rischio-beneficio e sicurezza alimentare "from farm to fork" nella realtà italiana tenutosi presso l'Istituto Superiore di Sanità il 14 febbraio 2011 (vedi <http://www.iss.it/inte/prog/cont.php?id=224&lang=1&tipo=3>).

## Bibliografia

1. Talayesva Don C. *Capo Sole. Sun Chief, autobiografia di un indiano Hopi*. Milano: Bompiani; 1969.
2. World Health Organization. *Declaration of Alma-Ata International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978*. Disponibile all'indirizzo: [http://www.who.int/publications/almaata\\_declaration\\_en.pdf](http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf); ultima consultazione 21/12/12.
3. Commissione delle Comunità Europee. *Libro bianco sulla sicurezza alimentare*. Bruxelles: Commissione delle Comunità Europee; 2000. (COM (1999) 719 def.). Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/saan/cont/white.1126612544.pdf>; ultima consultazione 21/12/12.
4. European Food Safety Authority. Transparency in risk assessment – scientific aspects. Guidance of the Scientific Committee on Transparency in the scientific aspects of risk assessments carried out by EFSA. Part 2: General Principles. *The EFSA Journal* 2009;1051:1-22.
5. European Food Safety Authority. Guidance on human health risk-benefit assessment of foods. *EFSA Journal* 2010;8(7):1673 (41 p.)
6. Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet*. 2007; 369(9559):389-96.
7. Baro C, Giribaldi M, Arslanoglu S, Giuffrida MG, Dellavalle G, Conti A, Tonetto P, Biasini A, Coscia A, Fabris C, Moro GE, Cavallarin L, Bertino E. Effect of two pasteurization methods on the protein content of human milk. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011;3:818-29.
8. European Food Safety Authority. Safety and efficacy of chromium methionine (Availa®Cr) as feed additive for all species. Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. *The EFSA Journal* 2009;1043:1-69.
9. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. *EFSA Journal* 2010;8(9):1829 (116 p.).

10. Unione Europea. Direttiva 2011/8/UE della Commissione del 28 gennaio 2011 che modifica la direttiva 2002/72/CE per quanto riguarda le restrizioni d'impiego del bisfenolo A nei biberon di plastica *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 26/11 del 29/1/2011.
11. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain (CONTAM) related to the safety assessment of wild and farmed fish. *The EFSA Journal* 2005;236:1-118.
12. European Food Safety Authority. Nitrate in vegetables - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. *The EFSA Journal* 2008;689:1-79.
13. Renwick AG, Walker R. Risk assessment of micronutrients. *Toxicol Lett* 2008;180(2):123-30.
14. Kraemer K, Waelti M, de Pee S, Moench-Pfanner R, Hathcock JN, Bloem MW, Semba RD. Are low tolerable upper intake levels for vitamin A undermining effective food fortification efforts? *Nutr Rev* 2008;66(9):517-25.
15. Taruscio D, Carbone P, Granata O, Baldi F, Mantovani A. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors* 2011;37(4):280-4.
16. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids. *The EFSA Journal* 2005;297:1-27.
17. European Food Safety Authority. Statement on the establishment of guidelines for the assessment of additives from the functional group 'substances for reduction of the contamination of feed by mycotoxins. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal* 2010;8(7):1693 (8 p).

## PANORAMICA SU DIVERSI ESEMPI DI VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO

Alberto Mantovani

*Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

La valutazione rischio-beneficio scaturisce da un percorso, da “una storia”: in genere avviene che un vero o presunto beneficio per la salute, od un intervento che si ritiene protettivo per la salute, suscita perplessità per possibili implicazioni negative. È evidente che il peso dei rischi e dei benefici per la salute può essere molto diverso a seconda del contesto, ad esempio, fra Paesi industrializzati e Paesi in via di sviluppo. Per questi ultimi un esempio famoso è rappresentato dal DDT, insetticida clorurato di riconosciuta efficacia per il controllo della trasmissione della malaria: il DDT è anche noto per la persistenza ambientale, la capacità di bioaccumulare e di alterare l’equilibrio endocrino, e pertanto non più autorizzato da decenni nei Paesi industrializzati. Anche nelle aree in via di sviluppo ove l’uso del DDT è considerato giustificato, recenti evidenze scientifiche e l’elevata esposizione di utilizzatori e catene alimentari motivano alcune preoccupazioni sui rischi a lungo termine: il controllo e la riduzione dell’esposizione e dell’uso ai livelli minimi indispensabili per mantenere i benefici per la salute pubblica è la via realistica per uscire dalla dicotomia sterile “DDT buono – DDT cattivo” (1). Di grande interesse è anche la valutazione di metodi di controllo alternativi, tenendo conto sia dell’efficacia immediata sia delle ricadute a lungo termine (2).

Un esempio italiano fornisce molte indicazioni sull’importanza del “contesto” nella valutazione rischio-beneficio. La promozione dell’uso del sale iodato, un intervento che vede in prima linea l’Istituto Superiore di Sanità, è motivata dalla diffusa carenza subclinica di iodio nel nostro Paese, che a sua volta comporta un aumentato rischio di ipofunzionalità tiroidea, soprattutto nelle fasi vulnerabili dello sviluppo intrauterino e neonatale (3). L’efficacia della fortificazione del sale da cucina con iodio è dimostrata da esperienze positive in zone dell’arco alpino (Svizzera, Austria, Sud-Tirolo) in cui la carenza di iodio ha avuto conseguenze drammatiche sulla salute delle popolazioni: la prevalenza del gozzo era altissima, sino all’aspetto estremo del “cretinismo endemico”; tuttavia, lo spettro dei disordini da carenza di iodio è ampio, interessa soprattutto l’età evolutiva ed è tuttora un problema globale di sanità pubblica (4). Le strategie di fortificazione alimentare devono tenere dei possibili rischi da eccesso di nutrienti, considerando il limite massimo tollerabile di assunzione (*tolerable Upper intake Level*, UL): nel caso dello iodio, un superamento prolungato dell’UL (600 µg/giorno nell’adulto) potrebbe portare, nel medio-lungo periodo, ad un rischio di ipertiroidismo, nonché di tiroidite autoimmune nelle popolazioni che passano da uno stato di carenza ad uno stato di eccesso (5). Pertanto, il programma di fortificazione è stato avviato sulla base di una valutazione iniziale della possibile assunzione aggiuntiva attraverso il sale iodato, e inoltre sono state messe in atto strategie di monitoraggio degli alimenti e della ioduria in campioni di popolazione. Inoltre, la promozione del consumo di sale iodato potrebbe risultare in una promozione del consumo di sale *tout court*, un riconosciuto fattore di rischio per l’ipertensione e le patologie cardiovascolari. Pertanto, la comunicazione al cittadino si basa sul messaggio “consumare poco sale, ma iodato” (3). La promozione del consumo di sale iodato potrà fornire un apporto di fondo alla popolazione generale, ma un’assunzione adeguata ai fabbisogni richiede un consumo equilibrato e sufficiente di fonti alimentari di iodio, quali uova, latte e latticini, pesce e altri organismi eduli marini. Infine, affinché si realizzi pienamente il beneficio nutrizionale nella

comunità, è indispensabile promuovere l'uso del sale iodato anche nella industria alimentare (es. pane e prodotti da forno) e nella ristorazione.

Nei paragrafi seguenti vengono presentati sinteticamente, sulla base di documenti EFSA alcuni esempi significativi di diverse situazioni che richiedono una valutazione rischio-beneficio.

## Contaminanti e nutrienti nello stesso alimento

Contaminanti e nutrienti possono essere compresenti in certi alimenti, raccomandabili da un punto di vista nutrizionale e, nel contempo, fonte di preoccupazione dal punto di vista della sicurezza: inoltre, contaminanti e nutrienti possono interagire, spesso in modo complesso, come mostrano i lavori raccolti nel database EDID (*Endocrine disrupting chemicals - Diet Interactions Database*) dell'Istituto Superiore di Sanità (6, 7).

Il pesce rappresenta un caso paradigmatico, che verrà discusso in un capitolo successivo (8).

Un altro caso meno noto al pubblico, ma attentamente considerato dalla *European Food Safety Authority* (EFSA), è quello dei vegetali come fonte di nitrato (9). Il consumo di verdure come spinaci, lattuga, rucola è indubbiamente raccomandabile, in quanto fonte di fibra, vitamine ed elementi essenziali. Tuttavia il contenuto di nitrato è importante soprattutto nei vegetali a foglia, con dinamiche di accumulo influenzate da svariate fattori agronomici, biotici e/o abiotici. Nella popolazione generale europea l'uso di nitrati in salumeria e altri prodotti è strettamente regolamentato ed è limitato l'uso di acqua di pozzo; pertanto, proprio i vegetali a foglia rappresentano la principale fonte di esposizione alimentare umana. Di per sé i nitrati non hanno forte tossicità, ma diversi metaboliti (nitriti, composti N-nitrosi) mostrano, accanto ad azioni potenzialmente benefiche (antimicrobica, vasoregolatoria), preoccupanti implicazioni tossicologiche soprattutto per l'induzione di metemoglobinemia e gli effetti di promozione tumorale: sulla base di tali effetti è definita l'assunzione giornaliera accettabile (*Acceptable Daily Intake*, ADI) di 3,7 mg/kg p.c./giorno (222 mg per un adulto di 60 kg). Dati raccolti in tutta Europa indicano che le verdure a foglia sono determinanti per l'assunzione (la rucola può contenere 4-5000 mg/kg), mentre l'apporto dovuto ad alcuni legumi e ortaggi è molto più basso (1 mg/kg in piselli e cavoletti di Bruxelles). In tutti gli scenari di consumo l'ADI non viene ecceduta, anche considerando l'alta assunzione raccomandata di verdure (400 g/giorno) e altre fonti di nitrato (acqua potabile, salumi: 35-44 mg/persona/giorno), e senza tenere conto di possibili perdite (es. per la cottura). Pertanto, il quadro è assolutamente a favore del beneficio, con la possibile eccezione di piccole frazioni di forti consumatori di verdure a foglia in alcuni Stati, soprattutto se le verdure sono coltivate in condizioni sfavorevoli, che vanno valutate caso per caso. La prima valutazione dell'EFSA è stata però incentrata sugli adulti. Diverso può essere il problema nei bambini, una fascia particolarmente vulnerabile all'induzione di metemoglobinemia (10).

Secondo gli scenari valutati dall'EFSA, la lattuga non è determinante per l'assunzione di nitrato nell'infanzia, mentre possono esserci problemi per nicchie di bambini forti consumatori di spinaci (più di una porzione al giorno in media), considerando anche le altre fonti di esposizione. Pertanto il documento dell'EFSA conclude con alcune raccomandazioni sul consumo di spinaci durante l'infanzia: consumare quantità ragionevoli, conservare adeguatamente (si riduce la conversione *in situ* di nitrato in nitrito), evitare il consumo di nitrati in bambini con infezioni batteriche gastrointestinali in quanto più vulnerabili.

## Valutazione rischio-beneficio di un nutriente

In questi casi i rischi e i benefici sono associate ad una singola sostanza. La necessità della valutazione in genere scatta quando si prospetta un intervento nella filiera agro-alimentare teso ad aumentare e/o modificare le modalità di assunzione di un determinato nutriente.

Un caso interessante è stata la valutazione di un lievito selenizzato proposto come additivo nei mangimi allo scopo di arricchire il contenuto di selenio (Se) degli alimenti di origine animale (11).

Il lievito selenizzato è una fonte di composti organici di Se, principalmente selenometionina, maggiormente biodisponibili (12). Questa caratteristica è un vantaggio per gli animali, ma va considerata con attenzione dal punto di vista della sicurezza dei consumatori, soprattutto nel caso di elementi essenziali con una riconosciuta tossicità, come il Se che a dosi eccessive causa disturbi epatici, nervosi e cutanei (UL 300 µg/giorno nell'adulto e 60 µg/giorno nel bambino di 1-3 anni) (13). L'uso del lievito selenizzato era proposto sino alla concentrazione massima autorizzata di Se totale nei mangimi (0,5 mg/kg); numerosi studi prodotti hanno mostrato un aumento di Se nei tessuti significativamente maggiore rispetto a una fonte inorganica dell'elemento, nonché correlato alla dose aggiunta al mangime. Per la valutazione della sicurezza per i consumatori, l'EFSA ha utilizzato la sua nuova base di dati sui consumi alimentari: questa permette di valutare: la proporzione di consumatori di certi alimenti e l'assunzione mediana ed elevata (95 percentile) nella fascia dei consumatori. Inoltre la base di dati considera sia gli adulti sia i bambini piccoli (1-3 anni), quali fascia di popolazione con caratteristiche specifiche di consumo e di vulnerabilità (14). La valutazione dell'esposizione dei consumatori, basata sui dati di deposito di Se nei tessuti e prodotti edibili (latte, uova) e sugli scenari di consumo non ha evidenziato problemi per la popolazione adulta, considerando un'assunzione da alimenti di origine vegetale di 60 µg/giorno. Come per il nitrato, diverso è il caso nei bambini, che mangiano di più rispetto al peso corporeo ed hanno una diversa composizione della dieta, ad esempio, consumano più latte in proporzione. Nei bambini forti consumatori di alimenti a base di latte e di carne, considerando un background di 10 µg/die, lo UL è superato con un livello di supplementazione nel mangime di 0,3 mg/kg, e oltre. Pertanto, l'EFSA ritiene che occorra distinguere fra le diverse fonti di Se in alimentazione animale proprio per proteggere la fascia critica di consumatori vulnerabili rappresentata dall'infanzia: per i lieviti selenizzati si raccomanda un livello massimo di supplementazione di 0,2 mg/kg, nonché lo sviluppo e diffusione di metodi analitici di routine per i mangimi che distinguano la Se-metionina (composto marcatore del lievito selenizzato) dal background del Se inorganico.

## Interventi per tutelare la qualità igienica delle filiere

In questi casi occorre bilanciare la capacità di interventi mirati ad abbattere determinati rischi igienici con la presenza e la tossicità di eventuali residui. Spingere in maniera unilaterale verso l'abbattimento del rischio igienico senza considerare possibili ricadute indesiderate è un approccio assolutamente inefficace per la tutela della sicurezza degli alimenti.

Un documento EFSA ha considerato il trattamento delle carcasse di pollame con diversi biocidi (diossido di cloro, clorito di sodio acificato, trisodio fosfato, perossiacidi) (15). In condizioni di buona pratica, l'uso dei biocidi considerati porta ad una minima esposizione a residui, di insignificante rilievo tossicologico; non vi è inoltre alcun rischio di perossidazione dei grassi. L'EFSA raccomanda che i biocidi vengano usati mediante spray, per prevenire eventuali rischi di eccessiva contaminazione da residui: in ogni caso, i biocidi coadiuvano, ma non

sostituiscono in alcun modo il rispetto della buone pratiche igieniche, quali la regolare sostituzione delle acque di raffreddamento. Inoltre, non vi sono reali evidenze di una reale efficacia dei perossiacidi nell'abbattere la contaminazione da agenti patogeni importanti, quali *Campylobacter*, alle reali condizioni di uso (16). Una successiva opinione EFSA ha specificamente considerato l'uso di biocidi nelle carcasse di pollo in relazione all'aumento del rischio di antibiotico-resistenza, concludendo che non vi sono evidenze sufficienti per indicare un rischio significativo in condizioni di buona pratica, ma anche raccomandando ulteriori studi per una valutazione più accurata (17).

Un altro argomento più recente è l'uso di agenti capaci di ridurre la contaminazione di micotossine nei mangimi, riducendone l'assorbimento oppure favorendone la degradazione. In questo caso, i possibili rischi da valutare riguardano, a seconda del meccanismo d'azione dell'additivo, la possibile interferenza con l'assorbimento di farmaci o nutrienti, oppure la formazione di prodotti di degradazione dotati di una loro tossicità e con un potenziale trasferimento agli alimenti di origine animale (18). Ad esempio la bentonite, un'argilla legante le aflatossine, a concentrazioni poco superiori alla massima raccomandata (0.3%) può interferire con l'assorbimento di macrolidi in polli e bovini e di manganese, elemento essenziale per il pollame: pertanto, l'uso in mangimistica va monitorato (19). L'EFSA, tuttavia, ha dei dubbi sugli stessi benefici di questi additivi mangimistici nel contesto europeo: essi non vanno in alcun modo utilizzati per tentare di "recuperare" mangimi con livelli di micotossine al di sopra di quelli ammessi da regolamentazioni o linee guida, né possono in alcun modo sostituire la buona pratica in alimentazione animale (18). Tuttavia, non può essere completamente escluso un significativo beneficio, sempre nel contesto dei Paesi industrializzati, nei confronti di contaminazioni da micotossine "minori", come la patulina, per cui non esistono valori guida (20): benefici, comunque, sempre da bilanciare con i possibili rischi per gli animali e i consumatori e meramente complementari rispetto a quelli derivanti dallo sviluppo di buone pratiche.

Gli esempi presentati illustrano come la valutazione rischio-beneficio origini nella maggior parte dei casi da una narrazione in cui un'azione ritenuta positiva (cibo il cui consumo è "raccomandabile", intervento "protettivo" o "migliorativo") incontra delle controindicazioni di peso scientifico sufficiente da richiedere l'avvio della valutazione stessa: questa può essere generalmente sintetizzata come un percorso teso a superare la dicotomia "sì-no" (v. (1)) verso una sintesi che ottimizzi i benefici e minimizzi i rischi per la salute.

## Bibliografia

1. Bouwman H, van den Berg H, Kylin H. DDT and malaria prevention: addressing the paradox. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):744-7.
2. Pedercini M, Movilla Blanco S, Kopainsky B. Application of the malaria management model to the analysis of costs and benefits of DDT versus non-DDT malaria control. *PLoS One* 2011;6(11):e27771.
3. Olivieri A. *Il sale iodato*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/osnami/citt/cont.php?id=40&lang=1&tipo=13>; ultima consultazione al 13/09/2012.
4. Li M, Eastman CJ. The changing epidemiology of iodine deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(7):434-40.
5. European Commission - Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of iodine (expressed on 26 September 2002)*. Bruxelles: European Commission; 2002. (SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final). Disponibile all'indirizzo:

[http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out146\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out146_en.pdf); ultima consultazione 4/7/2012

6. Istituto Superiore di Sanità. *EDID: EDC Diet Interactions Database*. Roma: ISS. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/inte/edid/cont.php?id=109&lang=1&tipo=18>; ultima consultazione 21/12/12.
7. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2008;44(1):57-63.
8. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain (CONTAM) related to the safety assessment of wild and farmed fish. *The EFSA Journal* 2005;236:1-118.
9. European Food Safety Authority. Nitrate in vegetables - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. *The EFSA Journal* 2008;689:1-79.
10. European Food Safety Authority. Statement on possible public health risks for infants and young children from the presence of nitrates in leafy vegetables. *EFSA Journal* 2010;8(12):1935 (42 p.).
11. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Safety and efficacy of Sel-Plex® (organic form of selenium produced by *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3060) for all species. *EFSA Journal* 2011;9(4):2110 (52 p.).
12. Mantovani A, Frazzoli C, Cubadda F. Organic forms of trace elements as feed additives: Assessment of risks and benefits for farm animals and consumers. *Pure Appl Chem* 2010;82:393-407.
13. European Commission. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium*. Bruxelles: European Commission; 2000. (SCF/CS/NUT/UPPLEV/25 Final). Disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80g\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80g_en.pdf); ultima consultazione 21/12/12.
14. Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35).
15. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids. *The EFSA Journal* 2005;297:1-27.
16. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) on "Evaluation of the efficacy of peroxyacids for use as an antimicrobial substance applied on poultry carcasses"(1). *The EFSA Journal* 2005;306:1-10.
17. European Food Safety Authority. Assessment of the possible effect of the four antimicrobial treatment substances on the emergence of antimicrobial resistance - Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards. *The EFSA Journal* 2008;659:1-26.
18. European Food Safety Authority. Statement on the establishment of guidelines for the assessment of additives from the functional group 'substances for reduction of the contamination of feed by mycotoxins. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal* 2010;8(7):1693 (8 p.).
19. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the safety and efficacy of bentonite (dioctahedral montmorillonite) as feed additive for all species. *EFSA Journal* 2011;9(2):2007 (24 p.).
20. Castoria R, Mannina L, Durán-Patrón R, Maffei F, Sobolev AP, De Felice DV, Pinedo-Rivilla C, Ritieni A, Ferracane R, Wright SA. Conversion of the mycotoxin patulin to the less toxic desoxypatulic acid by the biocontrol yeast *Rhodosporidium kratochvilovae* strain LS11. *J Agric Food Chem* 2011;59(21):11571-8.

# **CONSUMO DI PESCE, RACCOMANDAZIONI NUTRIZIONALI ED ESPOSIZIONI A CONTAMINANTI PERSISTENTI: VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO NELL'ESPERIENZA DEL PROGETTO EUROPEO AQUAMAX**

Francesca Maranghi (a), Roberta Tassinari (a), Eva Alessi (b), Paola Brizio (c), Marco Torselli (d), Pier Luigi Piras (e), Giulia Rabozzi (f), Morena Piumi (g)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Ufficio Sostenibilità WWF Italia, Roma*

(c) *Istituto Zooprofilattico Sperimentale Piemonte, Lombardia e Veneto, Centro di Referenza Nazionale per la Sorveglianza e il Controllo degli Alimenti per gli Animali, Torino*

(d) *Servizio Veterinario Area B, Dipartimento di Prevenzione, ASL Brindisi, Brindisi*

(e) *Facoltà di Medicina Veterinaria, Dipartimento Medicina Veterinaria, Scuola di Ricerca in Produzione e Sicurezza degli Alimenti di Origine Animale, Università di Sassari, Sassari*

(f) *International Centre for Rural Health, WHO Collaborating Centre, Ospedale S. Paolo di Milano, Università degli Studi di Milano, Milano*

(g) *Servizio Veterinario, Dipartimento di Sanità Pubblica Azienda, ASL di Modena, Modena*

## **Introduzione: la valutazione rischio-beneficio legata al consumo di pesce**

Elaborata dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA: [www.efsa.europa.eu/it/](http://www.efsa.europa.eu/it/)) la valutazione rischio-beneficio fornisce risposte basate sull'evidenza scientifica sia in merito al "beneficio" derivante dall'assunzione di un alimento sia del "rischio" associato all'esposizione ad un determinato contaminante in esso contenuto, ove per rischio si intende anche il possibile effetto negativo sulla salute dovuto all'eliminazione dalla dieta di un determinato alimento e/o principio attivo. Infatti, nell'esposizione attraverso l'ambiente, si parlerà sempre di "rischio" associato ad un determinato xenobiotico con specifiche caratteristiche tossicologiche – individuate nel processo di valutazione del rischio – e potenzialmente riducibile. In sicurezza alimentare, invece, si deve tener conto del fatto che l'alimento in se stesso è, in prima istanza, veicolo di sostanze nutritive, biologicamente attive, la cui eliminazione o riduzione potrebbe provocare effetti avversi sulla salute. In sicurezza alimentare, dunque la possibile presenza di contaminanti o comunque di sostanze estranee all'alimento stesso rende necessaria, con un approccio basato sul principio del "caso per caso", una attenta valutazione sia del "beneficio" derivante dall'assunzione di tale alimento sia del "rischio" associato all'esposizione ad un determinato contaminante in esso contenuto (EFSA, 2006).

La valutazione del rischio tossicologico è un processo che ha lo scopo di calcolare o stimare il rischio per una determinata (sotto)popolazione, compresa l'identificazione delle incertezze concomitanti, relativo all'esposizione ad un particolare agente, tenendo in considerazione sia le caratteristiche intrinseche dell'agente che caratteristiche dello specifico sistema bersaglio (IPCS, 2004). La valutazione del rischio si articola in quattro fasi: identificazione del pericolo, caratterizzazione del pericolo, valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del rischio. La valutazione del beneficio è speculare alla valutazione del rischio comprendendo, infatti, l'identificazione dell'effetto positivo o riduzione dell'effetto avverso sulla salute, la

caratterizzazione dell'effetto positivo o riduzione dell'effetto avverso sulla salute, la valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del benefico. Le due procedure sono separate e indipendenti ma comparabili e hanno lo scopo di identificare, calcolare la probabilità e comparare l'entità sia del rischio che del benefico. Due documenti EFSA descrivono le modalità e definiscono metodi e/o modelli per effettuare tale valutazione al fine di gestire il dato da essa generato e consentire una comparazione sia qualitativa che quantitativa dei risultati (EFSA, 2006; EFSA, 2010).

Il pesce rappresenta un modello emblematico della valutazione di tipo rischio-benefico (EFSA, 2005). Infatti, mentre il consumo di pesce è raccomandato nelle diete bilanciate in tutte le fasce di popolazione, di contro l'ambiente acquatico può essere variamente contaminato da sostanze di origine antropica presenti nell'acqua stessa e/o nei sedimenti che possono talvolta concentrarsi nei tessuti di pesci e altri organismi usati nell'alimentazione, creando allarme per la sicurezza del consumatore (Loring *et al.*, 2011).

Fino a pochi anni fa nell'Unione Europea il pesce derivava quasi esclusivamente dalla pratica della pesca, ma di recente si è assistito all'aumentare della domanda e parallelamente al diminuire delle risorse ittiche naturali disponibili (FAO, 2010). Di qui la necessità di incrementare l'acquacoltura che è divenuta elemento essenziale in molti Paesi inclusi quelli del bacino del Mediterraneo. Ciò ha generato tuttavia perplessità e preoccupazione per le limitate risorse industriali di pesce da cui l'acquacoltura è strettamente dipendente per la produzione mangimistica (Bostock *et al.*, 2010).

I messaggi salutistici spingono la popolazione a mantenere alto il consumo di pesce, senza tenere conto della qualità e tipologia di pescato oltre che della sua origine in funzione del tipo di pescato, essendo scarsa la percezione di potenziali livelli di rischio nella popolazione generale; questi fattori tuttavia possono in larga misura influire sul contenuto di potenziali contaminanti (Genuis, 2008). Al fine di garantire la sicurezza del consumatore, per quanto riguarda il pesce pescato è importante la tracciabilità del prodotto mentre per il pesce di allevamento risulta chiave il controllo sulla filiera del mangime.

A tale proposito, la ricerca a livello internazionale ha dato un contributo importante con il finanziamento di un progetto europeo AQUAMAX "Sustainable Aquafeeds to Maximise the Health Benefits of Farmed Fish for Consumer" ([www.aquamaxip.eu](http://www.aquamaxip.eu)) che ha valutato la sicurezza, la sostenibilità ambientale e la salubrità del pesce allevato; scopo principale del progetto è stato quello di trovare il giusto equilibrio fra la necessità di diminuire la presenza di contaminanti nel pesce allevato, la sostenibilità ambientale legata all'utilizzo di risorse marine in acquacoltura e, nel contempo, la necessità di preservare i benefici per la salute del consumo di pesce. Quindi, obiettivo specifico di AQUAMAX è la sostituzione dell'olio e delle farine di pesce utilizzate nei mangimi tradizionali per l'acquacoltura con nuove risorse sostenibili, alternative e sicure.

## **Contaminanti potenzialmente presenti nel pesce pescato e allevato**

È indispensabile, a questo punto, introdurre alcuni concetti base della valutazione del rischio tossicologico. La TDI (*Tolerable Daily Intake* ovvero la dose tollerabile giornaliera) è una stima della quantità di sostanza in varie matrici (alimenti, aria, acqua) che può essere assunta giornalmente per tutta la vita senza effetti apprezzabili per la salute. Si può anche parlare di una TWI (*Tolerable Weekly Intake*, ovvero dose tollerabile settimanale) – con lo stesso significato della giornaliera – o di PTWI (*Provisional Tolerable Weekly Intake*) ove con il termine "provisional", si vuole enfatizzare il fatto che si tratta generalmente di sostanze che

bioaccumulano nell'organismo, che i dati a disposizione per la valutazione del rischio sono scarsi e di conseguenza tali valori vengono continuamente rivalutati e rimodulati (EFSA, 2010).

## Contaminanti “tradizionali” inseriti nel Piano Nazionale Integrato (2011-2014)

Il Piano Nazionale Integrato (PNI), ai sensi del Regolamento (CE) n. 882/2004, descrive i controlli ufficiali in materia di alimenti, mangimi, sanità e benessere animale e sanità delle piante ed è finalizzato alla razionalizzazione delle attività, mediante un'opportuna considerazione dei rischi ed un adeguato coordinamento di tutti i soggetti istituzionali coinvolti (<http://www.salute.gov.it/dettaglio/phPrimoPianoNew.jsp?id=345&area=ministero&colore=2>).

Il pesce, come altri alimenti di origine acquatica (molluschi, crostacei, ecc.), può contenere contaminanti inorganici quali il cadmio (Cd), il piombo (Pb) e il mercurio (Hg).

Il Hg organico è considerato la forma più tossica a seguito di esposizione attraverso gli alimenti. Il metilmercurio (MetHg) in particolare è la forma predominante di Hg nel pesce con valori compresi fra circa il 75 e il 100% di Hg totale nel tonno e nello squalo e superiori all'85% nelle sardine (Storelli, 2002). Il bersaglio primario e principale della tossicità del MetHg è il sistema nervoso, in particolare il cervello in via di sviluppo, con gravi conseguenze (ritardo mentale, danni cerebrali) a seguito di esposizioni *in utero* (Drouillet-Pinard *et al.*, 2010). Dunque, il sistema nervoso e la fase dello sviluppo intrauterino sono considerati come maggiormente suscettibili all'azione del MetHg da cui il più basso valore tollerabile stabilito a livello EFSA (PTWI) di 1,6 µg/kg body weight (b.w.)/settimana per proteggere appunto tale fasi vulnerabili. Ultimamente, tuttavia, anche l'aumentata esposizione dell'adulto a MetHg attraverso il pesce è stata associata ad un aumento di rischio di malattie cardiovascolari e mortalità da esse derivante (EFSA, 2004).

Per quanto riguarda gli altri elementi inorganici, il Cd induce numerosi effetti avversi sulla salute umana quali nefrotossicità, osteoporosi, neurotossicità, cancerogenicità, genotossicità e teratogenicità, effetti endocrini e riproduttivi. I livelli massimi di cadmio stabiliti dalla Unione Europea per il muscolo di pesce sono di 0,05 mg/kg per la maggior parte delle specie e di 0,1 mg/kg per altre specie, fino ad un massimo tollerabile di 0,30 mg/kg nelle acciughe e nel pesce spada – Regolamento (CE) n. 1881/2006 e Regolamento (CE) n. 629/2008. La PTWI è pari a 7 µg/kg b.w. (EFSA, 2009; Storelli *et al.*, 2008).

Gli effetti neurotossici dell'esposizione a Pb durante il periodo dello sviluppo sono ben documentati. Nell'adulto l'esposizione è associata ad effetti cardiovascolari, riproduttivi, renali e potenzialmente cancerogeni. I livelli massimi ammissibili di piombo nei filetti di pesce sono pari a 0,30 mg/kg per tutte le specie di pesce (Regolamento (CE) n. 1881/2006). Il PTWI è di 25 µg/kg b.w./settimana per i bambini poiché è importante evitarne l'accumulo (EFSA, 2010).

Tuttavia sia il Cd sia il Pb non accumulano nei tessuti edibili del pesce nella stessa misura del Hg, di qui i valori di PTWI superiori.

Fra i contaminanti organici, i più rappresentativi nelle matrici acquatiche sono i contaminanti organici persistenti (*Persistent Organic Pollutants*, POP), che includono i policlorobifenili (PCB), le diossine, i ritardanti di fiamma bromurati, gli insetticidi organoclorurati (DDT, chlordan, HCH), gli organostannici. Tali sostanze, oltre a possedere proprietà tossiche, sono resistenti alla degradazione chimica e biologica, sono lipofile, bioaccumulano e biomagnificano così da risultare persistenti nell'ambiente e nella catena alimentare. Pertanto, anche controllandone/riducendone le emissioni, i POP possono raggiungere livelli di concentrazione di cui è difficile valutare le conseguenze. Essi sono presenti principalmente nel pesce a più elevato

contenuto di grasso come aringhe, trote, sgombri, sardine, tonno fresco, salmone (Bushkin-Bedient & Carpenter, 2010).

I POP sono Interferenti Endocrini (IE), sostanze esogene (o una miscela di esse) che alterano la funzionalità del sistema endocrino – con diversi meccanismi e bersagli – causando effetti avversi alla salute di un organismo oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione (conclusioni e raccomandazioni tratte nel corso dello “European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife” tenutosi a Weybridge il 2-4 dicembre 1996). La fase più sensibile all’azione degli IE è quella riproduttiva intesa come il processo che va dalla produzione dei gameti al completamento dello sviluppo post-natale dell’individuo. Gli IE sono un argomento prioritario nella moderna scienza della valutazione del rischio tossicologico, anche in considerazione del fatto che la vulnerabilità ai loro effetti è modulata dallo status endocrino dell’organismo, quindi dal sesso e dall’età. Infatti, un concetto importante nella valutazione del rischio è che occorre assicurare un’adeguata protezione non solo ad un ipotetico “individuo medio”, ma ad eventuali fasce di popolazione maggiormente vulnerabili. Nella popolazione, infatti, esistono significative differenze legate al genere, allo stato fisiologico e all’età – fondamentali per la valutazione del rischio degli IE – nonché allo stato patologico o allo stile di vita (abitudini alimentari). L’incremento della conoscenza è fondamentale per capire il peso delle diverse vulnerabilità nei confronti di specifici fattori di rischio, quindi, per lo sviluppo di una prevenzione realmente inclusiva (EFSA, 2010b).

Tra i POP principalmente presenti nel pesce e negli organismi acquatici, i PCB diossina-simili (da decenni banditi dal mercato) e le diossine sono presenti sotto forma di congeneri ampiamente distribuiti nell’ambiente; essi condividono il meccanismo d’azione mediato dal legame con il recettore arilico e gli effetti a carico di fegato, tiroide, sistema immunitario, riproduttivo e neurocomportamentale. La loro presenza negli alimenti rappresenta la principale fonte di esposizione della popolazione generale. I PCB non diossina-simili hanno come bersaglio principale il sistema nervoso in via di sviluppo compresi i neurotrasmettitori. Essendo spesso presenti in miscela con i PCB diossina-simili, è difficile valutare singolarmente gli effetti. Il PTWI di 14 pg WHO-TEQ/kg (World Health Organization/Toxic Equivalents/kg) è stato stabilito per diossine e PCB diossina-simili. Attualmente, per i PCB non diossina-simili non esistono valori tollerabili ammissibili poiché la loro esposizione avviene sempre in simultanea con i composti diossina-simili inficiando la corretta interpretazione dei risultati (EFSA, 2005) (Tabella 1).

**Tabella 1. Limiti di diossine (PCDD/F) e PCDD/F-PCB fissati per i mangimi e i componenti dei mangimi. I valori sono espressi in equivalenti di tossicità utilizzando gli WHO-TEQ (fattori di tossicità equivalenti, 1997) (Direttiva 2006/13/CE)**

<b>Prodotto</b>	<b>Livelli massimi PCDD/F-DL-PCB (WHO-TEQ/kg) in ng</b>	<b>Livelli massimi PCDD/F-PCB (WHO-TEQ/kg) in ng</b>
Componenti di mangimi di origine vegetale, esclusi gli oli vegetali e i sottoprodotti	1,25	0,75
Oli vegetali e loro sottoprodotti	1,5	0,75
Oli di pesce	24,0	0,6
Pesce, altri animali acquatici, loro prodotti e sottoprodotti ad eccezione dell’olio di pesce e degli idrolisati di pesce contenenti oltre il 20% di grasso	4,5	1,25
Idrolisati di pesce con oltre il 20% di grasso	11,0	2,25
Mangimi per pesci/Mangimi per animali da compagnia	7,0	2,25

## Contaminanti “emergenti” non inseriti nel Piano Nazionale Integrato (2011-2014)

Fra i contaminanti inorganici, il pesce e altri alimenti acquatici possono contenere l'arsenico (As). L'As è classificato come cancerogeno umano dalla IARC (*International Agency for Research on Cancer*). I livelli di As negli organismi acquatici sono di solito più elevati rispetto a quelli misurati negli organismi terrestri. Tuttavia, esso viene accumulato sotto forma di arsenobetaine e arsenocholine: tali composti organici dell'As non vengono convertiti *in vivo* in As inorganico (più tossico) bensì vengono eliminati come tali dall'organismo. Per questi motivi non vengono considerati come un rischio significativo per la salute umana. Il livello massimo di As nel pesce è stabilito in 6 mg/kg e, per la forma inorganica, a 2 mg/kg. (European Community, 2002). Il PTWI per l'As inorganico è stabilito in 15 µg/kg b.w./settimana (EFSA, 2009).

I ritardanti di fiamma polibromurati, quali il tetrabromobisfenolo A, l'esabromociclododecano (HBCD) e i polibromo difenil eteri (PBDE) che sono composti presenti nelle componenti plastiche di televisori, computer, tappezzerie, aggiunti alla gommapiuma e a tutti quei materiali ove esiste la possibilità che si sviluppi un incendio allo scopo di ridurre l'infiammabilità e rallentarne la velocità di combustione. I ritardanti di fiamma sono POP e, per le loro caratteristiche tossicologiche, IE. Presenti sotto forma di miscela, vengono incorporati prima o durante il processo di polimerizzazione ma, non essendo legati covalentemente alle materie plastiche, facilmente vengono rilasciati nell'ambiente (quelli a basso peso molecolare evaporano facilmente) e per tale motivo si ritrovano come residui in svariate matrici. Tra i principali bersagli dell'effetto dei ritardanti di fiamma troviamo la tiroide dell'organismo in via di sviluppo con effetti neurocomportamentali potenzialmente mediati dalla diminuzione di ormoni tiroidei circolanti. Inoltre, i metaboliti idrossilati dei ritardanti di fiamma hanno effetti estrogeno-simili (Shaw *et al.*, 2010).

Gli organostannici, ad esempio il tributilstagno (TBT) e il trifenilstagno (TFT), si accumulano nella catena alimentare in particolare nel pesce e in altri alimenti di origine marina (molluschi). Essi vengono usati come biocidi, conservanti e antivegetativi nelle carene dalle imbarcazioni e come pesticidi. Sono principalmente immunotossici. La TDI è di 0.25 µg/kg b.w. per tutti gli organostannici (TBT, DBT, TPT, ecc.) (EFSA, 2006).

## Nutrienti essenziali presenti nel pesce e possibili interazioni con i contaminanti

Per il pesce pescato, a differenza di quanto accade per quello proveniente dalle pratiche di acquacoltura, la qualità nutrizionale è condizionata dall'ambiente e dalle fasi del ciclo vitale; ciò implica che una stessa specie, pescata e consumata in diversi periodi dell'anno, oltre a possedere valori nutrizionali diversi, può presentare caratteristiche organolettiche diverse per quanto riguarda, ad esempio, la consistenza delle carni, il loro aspetto, il gusto al palato. A seconda del periodo dell'anno, infatti, i pesci possono risultare più magri, con maggiore contenuto di acqua e minore di proteine e lipidi (periodo riproduttivo dall'1% al 25%). Nei pesci a carne bianca catturati nel periodo sfavorevole, le carni risultano spesso essere prive di consistenza e di sapore. Da notare che durante queste modificazioni il peso rimane costante perché ad un aumento dei lipidi corrisponde una diminuzione del contenuto in acqua e viceversa (Ravasin *et al.*, 2010).

Il pesce, sia pescato sia allevato, viene consigliato in tutti i regimi dietetici e nelle differenti fasce di età come fonte di nutrienti essenziali.

In particolare, le principali indicazioni salutistiche (*health claim*) sul consumo di pesce derivano dalla ricerca sugli acidi grassi poli-insaturi (*Poli Unsaturated Fatty Acids*, PUFA) della famiglia n-3: l'acido eicosapentaenoico (EPA) e il docosahexaenoico (DHA). Entrambi sono presenti nel pesce sia pescato sia allevato soprattutto nella carne dei pesci grassi ma anche in quella dei più magri. L'essere umano non ha sorgenti endogene di PUFA. Esiste una consolidata evidenza scientifica sugli effetti benefici a carico del sistema cardiovascolare (Wennberg *et al.*, 2012) sebbene ultimamente i PUFA sembrano agire anche nella prevenzione dell'artrite, dell'Alzheimer, dell'asma e di alcuni tipi di tumore (Solfrizzi *et al.*, 2011). Inoltre, sembrano anche esercitare effetti benefici durante lo sviluppo fetale, in particolare sul sistema nervoso (Coletta *et al.*, 2010).

Di contro, nel pesce, il contenuto di PUFA n-6 è generalmente inferiore a quello degli organismi terrestri eccetto che per i pesci allevati, dove i mangimi per acquacoltura possono contenerne livelli elevati.

Le proteine del pesce sono presenti nel tessuto muscolare in quantità variabile dal 15-20 g/100 g di peso, sebbene tale contenuto possa talvolta diminuire a favore dei lipidi all'aumentare dell'età del pesce. Esse hanno un elevato valore biologico, il contenuto in aminoacidi essenziali è maggiore rispetto alla carne e sono più facilmente digeribili rispetto a quelle derivate dal consumo di animali terrestri.

Fra le vitamine, il pesce è ricco di vitamina D (importante nel metabolismo osseo) e vitamina A (importante per la crescita e la salute cellulare e nella trasmissione degli impulsi nel nervo ottico, ecc.) e – fra le idrosolubili – la vitamina B12 (protettiva nei confronti dello stress ossidativo). Il pesce di acqua dolce contiene inoltre da 5 a 15 µg di iodio per 100 g di parte fresca edibile mentre il pesce di mare da 8 a 1210 µg per 100 g. Il consumo ottimale suggerito di due porzioni di pesce marino a settimana supplisce al fabbisogno raccomandato di iodio per l'individuo adulto. Tutte le specie di pesce contengono discrete quantità di selenio (tra 0,02 e 0,06 mg per 100 g di muscolo di pesce) sebbene esistano dati controversi sulla biodisponibilità del selenio derivante dagli alimenti di origine acquatica. Lo iodio è elemento chiave per il corretto funzionamento della tiroide e il selenio è il cofattore di enzimi legati a sequenze di reazioni (*pathway*) legate allo stress ossidativo (*vedi* sito web AQUAMAX, [www.aquamaxip.eu](http://www.aquamaxip.eu))

Interessante notare come i meccanismi d'azione dei contaminanti e dei principi nutritivi presenti nel pesce possano talvolta coinvolgere gli stessi *pathway*: ad esempio, i ritardanti di fiamma hanno come bersaglio principale la tiroide, e lo iodio contenuto nel pesce rappresenta un elemento essenziale per l'omeostasi tiroidea. Inoltre, i POP sembrano essere coinvolti nel danno mitocondriale (stress ossidativo) alla base della sindrome metabolica (Lim *et al.*, 2010): il selenio e i PUFA agiscono proprio come antiossidanti di origine naturale (Ayotte *et al.*, 2011; Strom *et al.*, 2011). Altri studi hanno evidenziato un potenziale effetto antagonistico del selenio nei confronti di mercurio e arsenico presenti nei prodotti ittici (Li *et al.*, 2008). Inoltre, lo iodio contenuto nel pesce sembra avere un effetto protettivo nei confronti degli effetti tossici indotti da composti organoclorurati a seguito di esposizione *in utero* (Dallaire *et al.*, 2008).

Come evidenziato da studi epidemiologici e metanalisi, il corretto consumo di pesce nella dieta (due porzioni/settimana) è considerato un elemento chiave per il corretto sviluppo intrauterino del sistema nervoso centrale del concepito e nelle prime fasi di vita post-natale. Anche il sistema visivo trae giovamento dall'apporto di PUFA-3. Passando alla fase adulta, numerosi studi evidenziano i benefici del consumo di pesce sull'insorgenza di malattie metaboliche (Baik *et al.*, 2010) e cardiovascolari, nonché il potenziale effetto protettivo nei confronti di alcuni tipi di tumore (cancro colon-retto); nessun effetto evidente è stato riscontrato

nei confronti del tumore al seno e alla prostata. Inoltre, risultati non conclusivi derivano da studi effettuati sul consumo di pesce associato a malattie neurodegenerative e salute mentale; un effetto positivo sembrerebbe essere invece associato alla degenerazione maculare legata all'età (AFSSA, 2010).

## **Strumenti legislativi, sicurezza del consumatore e consumo di pesce nella popolazione italiana: specie allevate e pescate**

Con l'espressione "prodotti della pesca" si intendono in senso lato "tutti gli animali marini o di acqua dolce (ad eccezione dei molluschi bivalvi, echinodermi, tunicati, gasteropodi marini vivi e dei mammiferi, rettili e rane), selvatici o di allevamento nonché tutte le forme, parti e prodotti commestibili di tali animali" (Regolamento CE 853/2004).

La "filiera dei prodotti della pesca" è l'insieme delle fasi cui i prodotti della pesca o di allevamento sono sottoposti per giungere al consumatore. Tale percorso ha inizio in modo differente in funzione della modalità di reperimento del prodotto, se la materia prima provenga da attività di pesca o di allevamento (acquacoltura) (Ravasin *et al.*, 2010).

Al fine di tutelare il consumatore, i prodotti ittici, pescati o allevati, sono sottoposti al controllo delle Autorità Sanitarie competenti e degli operatori della filiera. I controlli sanitari vengono eseguiti da ogni stato membro della Comunità Europea (CE). La politica a livello CE inoltre prevede il rispetto del principio di "rintracciabilità" ovvero, tutte le fasi che accompagnano l'alimento dall'acqua alla tavola devono essere rintracciabili; la normativa stabilisce che debbano rispondere ai requisiti comunitari anche gli alimenti provenienti da Paesi terzi e commercializzati nel territorio comunitario. I controlli sanitari vengono effettuati a più livelli della filiera: gli stock catturati mediante battute di pesca, dopo lo sbarco, vengono sottoposti ai primi accertamenti. Nella maggior parte dei casi il pescato viene inviato ai mercati ittici e agli impianti deputati alle aste. Queste strutture rappresentano non solo il primo luogo di commercializzazione degli alimenti, ma anche la sede del controllo sanitario grazie al quale viene verificata la corrispondenza degli animali ai requisiti previsti dalla normativa.

Strumenti legislativi in merito alla pesca e all'allevamento del pesce sono:

- Decreto Ministeriale del 27/03/2002, che definisce i requisiti obbligatori di etichettatura relativi ai prodotti della pesca e dell'acquacoltura, con riferimento al Regolamento CE n. 104/2000 e al Regolamento CE 2065/2001 della Commissione Europea;
- Circolare del 27/5/2002 n. 21329 del Ministero delle Politiche Agricole e forestali (MIPAF), finalizzata all'informazione ai consumatori sulle disposizioni relative ai prodotti della pesca e dell'acquacoltura;
- Decreto Ministeriale del 14/3/2005, (e successiva circolare del 23/3/2005) finalizzato all'aggiornamento della denominazione commerciale dei prodotti ittici;
- DL.vo del 9/11/2007, relativo ai controlli in materia di sicurezza alimentare, con riferimento particolare all'immissione nel mercato dei molluschi bivalvi
- Disegno di Legge del 30 giugno 2009, approvato dal Parlamento, che all'articolo 18 prevede azioni mirate alla tutela della qualità delle produzioni agroalimentari, della pesca, dell'acquacoltura (Ravasin *et al.*, 2010).

Inoltre il Piano Nazionale dei Residui negli animali e nei prodotti di origine animale del 2012 (DL.vo 158/2006, Allegato I), prevede che vengano monitorate nei pesci di allevamento le seguenti sostanze:

- *Categoria A - Sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate*
  - 1) Stilbeni, loro derivati e loro sali ed esteri,
  - 2) Agenti antitiroidei,
  - 3) Steroidi,
  - 4) Lattoni dell'acido resorcilico (compreso lo zeranolo),
  - 5)  $\beta$ -agonisti,
  - 6) Sostanze incluse nell'All. IV del Regolamento CE n. 2377/90 del Consiglio, del 26 giugno 1990.
- *Categoria B - Medicinali veterinari e agenti contaminanti*
  - 1) Sostanze antibatteriche, compresi sulfamidici e chinolonici;
  - 2) Altri prodotti medicinali veterinari: a) Antielmintici, b) Coccidiostatici, compresi i nitroimidazoli, c) Carbammati e Piretroidi, d) Tranquillanti, e) Antinfiammatori non steroidei (AINS), f) Altre sostanze esercitanti un'attività farmacologica;
  - 3) Altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente: a) Composti organoclorurati, compresi i PCB (diossina- e non diossina-simili), b) Composti organofosforati, c) Elementi chimici (cadmio, piombo, mercurio), d) Micotossine, e) Coloranti, f) Altri.

Per quanto riguarda la produzione ittica in Italia e gli andamenti negli ultimi anni, l'Unione Europea è la terza produttrice mondiale di pesce dopo la Cina e il Perù. La produzione ittica italiana nel 2007 è stata pari a 465 mila tonnellate, mostrando tuttavia una tendenza alla diminuzione dei quantitativi. Secondo le stime dell'Istituto di Servizi per il Mercato Agricolo Alimentare (ISMEA), la produzione ha segnato anche nel 2010 una modesta crescita (intorno all'1%), dopo il +2,2% del 2009. Negli ultimi due anni, quindi, il comparto non sarebbe stato in grado di recuperare la netta flessione del 2008 (-11,3%), anno in cui il livello produttivo in Italia ha toccato la quota più bassa dall'inizio del 2000. L'aumento registrato nel 2009 è riconducibile all'attività di pesca nelle acque del Mediterraneo (+8,1%), mentre si registra una nuova contrazione della produzione proveniente dall'acquacoltura (-2,3%) che segue il -3,9% del 2008. La riduzione accusata dalla molluschicoltura (-4,2%) è stata determinante, mentre la produzione di pesci allevati ha continuato invece ad aumentare anche nel 2009 (+2,3%), incidendo sui volumi complessivi provenienti dall'acquacoltura per quasi il 32%. Analizzando l'andamento della produzione nel periodo 2004-2009, emerge tuttavia una flessione media del pescato del 5,6% e, all'opposto, un incremento medio annuo del 2% del prodotto da acquacoltura (*vedi* <http://www.ismea.it/>).

Circa il 38% della produzione complessiva è costituito da prodotti di allevamento. Questa produzione non è sufficiente a soddisfare le richieste di mercato, nonostante il consumo pro-capite annuo di prodotti ittici si aggiri attorno ai 24,10 kg, un valore leggermente inferiore alla media europea (25,60 kg/anno). Secondo dati dell'Istituto Ricerche Economiche Pesca e Acquacoltura (IREPA), il consumo annuo nel terzo trimestre del 2009 è stato di 5,5 kg *pro capite*. Infatti, l'importazione rappresenta un'importante quota di mercato (oltre 5 miliardi di dollari), tanto che l'Italia risulta essere il quinto Paese importatore di prodotti ittici a livello globale, mentre il valore dei prodotti ittici esportati nel 2007 è pari a poco più di 700 milioni di dollari. Le specie più pescate nel corso del terzo trimestre del 2009 sono state le acciughe e le sardine seguite da vongole, naselli, pesce spada e gamberi bianchi (*vedi* <http://www.irepa.org/>).

Per quanto riguarda l'acquacoltura, nel nostro Paese le trote sono allevate nelle regione del Nord-Est e del Centro Italia (circa 40.000 t/anno), le spigole, le orate e i saraghi nelle aree tirreniche (circa 20.000 t/anno), i muggini e le anguille in Sardegna con i seguenti quantitativi annui: branzino/spigola 9.800 t, ombrina 320 t, orata 9.600 t, ictaluridi (pesceggato europeo e americano) 550 t, ciprinidi (carpa, tinca, ecc.) 750 t, anguilla 1.400 t, trote (iridea, fario, ecc.)

41.000 t, acipenseridi (storione) 1.350 t, altri (sarago, tonno, cefalame, persico spigola, luccio, salmerino, ecc.) 7.000 t (<http://www.api-online.it/>).

## Nuove frontiere in acquacoltura: il progetto AQUAMAX

Attualmente, circa i due terzi del pesce consumato all'interno della Comunità Europea deriva dalla pesca.

Fattori legati alla specie, alla stagione, alla dieta, alla localizzazione geografica e allo stadio del ciclo vitale possono condizionare in maniera significativa sia i livelli di nutrienti che di potenziali contaminanti presenti nel pesce. Questi livelli possono anche variare ampiamente all'interno della stessa specie e tra specie diverse sia nel pesce pescato che allevato. Tuttavia, tenendo conto di tali fattori, le differenze fra specie pescate e allevate sono di norma piuttosto basse fatta eccezione per la localizzazione geografica ove possono incorrere fenomeni di particolare contaminazione ambientale (es. il mar Baltico).

I contaminanti nel pesce derivano principalmente dalla dieta e i livelli di POP sono maggiori nei pesci che si trovano ai gradini più alti della catena alimentare. Nel pesce allevato è possibile influire sia sui nutrienti, ma soprattutto sui contaminanti attraverso il controllo del mangime. Infatti, la carne e l'olio di pesce utilizzati nella produzione dei mangimi per acquacoltura rappresentano la principale fonte di contaminazione, soprattutto per quanto riguarda i POP.

L'obiettivo strategico del progetto finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del VI Programma Quadro AQUAMAX (<http://www.aquamaxip.eu/>) è stato quello di sostituire per quanto possibile le farine e l'olio di pesce attualmente utilizzati per mangimi di acquacoltura con altre matrici derivate da risorse sostenibili e alternative che fossero nel contempo il più possibile prive di contaminanti indesiderati e che portassero a massimizzare le performance di crescita, l'efficienza di conversione del cibo nonché i benefici nutrizionali, la sicurezza, la qualità e la palatabilità del prodotto finale (pesce allevato) per il consumatore.

Tre i principali temi che AQUAMAX ha affrontato nei tre anni di attività:

- a causa dell'aumento della richiesta di pesce allevato, il progressivo depauperamento delle risorse marine naturali per fornire materie prime destinate all'acquacoltura;
- per l'espansione a livello internazionale dell'allevamento di pesce, la necessità di sviluppare metodologie mangimistiche sostenibili;
- nell'ambito della valorizzazione del prodotto allevato, la necessità di sviluppare e potenziare strategie di valutazione rischio-beneficio atte a massimizzare i nutrienti naturalmente presenti nel pesce e minimizzarne i rischi associati alla possibile presenza di contaminanti.

Quattro i programmi di ricerca in cui si è articolato il progetto:

- i) sviluppo di mangimi basati su risorse alternative alla carne e all'olio di pesce sostenibili dal punto di vista ambientale;
- ii) benefici per la salute derivanti dal consumo di pesce, focalizzandosi su donne in gravidanza e bambini;
- iii) sicurezza del pesce allevato con nuovi mangimi sviluppati nell'ambito di AQUAMAX;
- iv) percezione del pesce allevato per il consumatore e la comunità scientifica.

Quindi lo scopo principale di AQUAMAX è stato quello di sviluppare mangimi basati su risorse alternative alle farine e all'olio di pesce che risultassero sostenibili da un punto di vista ambientale e salubri in merito ai potenziali contaminanti. Inoltre, la ricerca di AQUAMAX ha focalizzato l'interesse non solo sui benefici per la salute umana derivanti del consumo regolare di pesce nella popolazione generale ma soprattutto su gruppi vulnerabili di popolazione come le donne in gravidanza (importanza dei fattori presenti nel pesce per lo sviluppo del concepito) e i

bambini (focus sullo sviluppo di allergie). Largo spazio anche alla comunicazione, con studi sulla percezione dell'impatto che il pesce allevato può avere a livello del pubblico/consumatore e della comunità scientifica.

Nell'ambito del programma 3, sicurezza del pesce allevato, interessanti risultati sono derivati dalla caratterizzazione attraverso un modello murino di effetti istopatologici e molecolari di una dieta a base di pesce contenente contaminanti tradizionali o emergenti considerati prioritari per la sicurezza del pesce sia pescato che allevato. Le sostanze selezionate da AQUAMAX come modello di studio sono state: le diossine (la diossina di Seveso come modello), i PCB (il CB 153 come modello), i BFR (*Brominated Flame Retardants*) (HBCD e BDE47 come modelli). Tutti questi composti rientrano nel gruppo dei POP e sono IE. Gli effetti di tali contaminanti sono stati valutati sullo stesso modello animale e sugli stessi bersagli utilizzando però "novel feeds" ovvero mangimi a base di pesce sviluppato all'interno di AQUAMAX. Le ricerche hanno riguardato anche le possibili interazioni fra differenti matrici ittiche nei mangimi come fonte proteica, ad esempio pesce magro o a più elevato contenuto lipidico e differenti matrici proteiche, ad esempio pesce e caseina per valutarne il possibile impatto sulla tossicità dei contaminanti e sulla salute della specie bersaglio. I test tossicologici sono stati effettuati su animali immaturi per meglio rappresentare la fase del ciclo vitale di maggiore vulnerabilità/suscettibilità agli IE. Inoltre, i livelli di dose utilizzati nella sperimentazione animale sono stati selezionati in modo da essere compatibili con l'esposizione umana a tali contaminanti ovvero, le dosi più basse corrispondono al più alto livello di contaminante ritrovato nei filetti di pesce – in particolare il salmone (secondo il database elaborato nell'ambito di AQUAMAX) – mentre le dosi più alte corrispondono alla più bassa concentrazione in grado di indurre effetti tossici nella specie bersaglio, il topo (*Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL*).

Dagli studi sono emersi effetti sottili su organi-tessuti bersaglio, ad esempio effetti sulla tiroide (bersaglio critico dei POP) e sui marcatori tiroidei, che sottolineano la differente potenza delle sostanze testate e un potenziale effetto protettivo delle diete a base di pesce rispetto a diete con differenti fonti proteiche (caseina). Fra gli altri sistemi interessati, il sistema riproduttivo ha mostrato alterazioni dei marcatori steroidei ai livelli di dose maggiori; il fegato ha mostrato un aumento di vacuolizzazione degli epatociti, potenzialmente associato ad un alterato metabolismo dei lipidi che si manifesta anche a seguito di esposizione a breve termine e a basse dosi. Infine, gli effetti su timo e milza identificano il sistema immunitario come bersaglio dei POP.

## Conclusioni e raccomandazioni

Numerosi studi suggeriscono che una alimentazione "sana" possa controbilanciare i rischi per la salute umana derivati dall'esposizione a miscele di contaminanti ambientali. La ricerca corrente – non solo nell'ambito della sicurezza alimentare – è sempre più orientata a considerare le relazioni fra nutrizione e stili di vita, inquinamento e patologie ad esso potenzialmente associabili. Infatti, gli interventi nutrizionali potrebbero rappresentare uno strumento prezioso e sensibile per sviluppare strategie di prevenzione primaria in sicurezza alimentare, abbassando notevolmente i costi a carico del sistema sanitario nazionale dovuti all'incidenza di patologie a lungo termine legate alla presenza di sostanze potenzialmente dannose negli alimenti e nell'ambiente.

Attualmente l'acquacoltura incide per circa il 30% sulla produzione ittica mondiale. Secondo le previsioni della *Food and Agriculture Organization (FAO)*, nel 2030 la produzione di pesce oltrepasserà i 150 milioni di t mentre già a partire dal 2020 il pesce allevato supererà di gran

lunga quello proveniente dalla pesca. Per quanto riguarda la domanda di pesce, le previsioni elaborate dalla FAO variano a seconda dell'ipotesi di base: che si sia già raggiunto il limite massimo di crescita dei consumi nel 1999 (ipotesi ritenuta scarsamente probabile) oppure che, viceversa, essi continuino ad aumentare. Le previsioni per il 2030 oscillano tra una domanda di 123 (nel primo scenario) e 245 milioni di t (nel secondo scenario) (FAO, 2010).

La valutazione rischio/beneficio dell'EFSA raccomanda e sostiene l'assunto che il consumo regolare di pesce possa contribuire in maniera positiva alla prevenzione di malattie cardiovascolari e allo sviluppo del feto, sebbene – per quest'ultimo caso – non sia stato ancora stabilito nel dettaglio il consumo ottimale. Il pesce tuttavia può contribuire in maniera significativa all'*intake* di contaminanti persistenti soprattutto se proveniente da siti particolarmente a rischio (Mar Baltico). Di conseguenza le donne in gravidanza dovrebbero porre particolare attenzione a non superare il PTWI per i composti clorurati quali i PCB diossina-simili. Nessuna differenza viene registrata fra pesce pescato e allevato (EFSA, 2005).

Stabilito che per il *pesce pescato* importante è la tracciabilità del prodotto, valutata attraverso strumenti specifici elaborati in ambito Comunitario, per il *pesce di allevamento* risulta invece chiave il controllo sulla filiera del mangime per modulare la presenza di contaminanti nel prodotto finito, garantendo al consumatore un prodotto sano e sicuro. Inoltre, importante in questo ambito la comunicazione, ovvero fornire informazioni al consumatore sulle differenze che esistono nei diversi tipi di pesce in quanto a presenza sia di fattori nutrizionali che di potenziali contaminanti; infatti, si è visto che – a parte fattori di natura ambientale e legati al ciclo vitale – anche le caratteristiche intrinseche del pesce ad esempio maggiore o minore contenuto lipidico nelle carni possono modularne la presenza. Da non sottovalutare inoltre il trattamento “domestico” del pesce: rimozione di parti particolarmente grasse, come la pelle, possono diminuire notevolmente l'impatto dei contaminanti senza alterare il contenuto di nutrienti essenziali.

Dalla ricerca in sicurezza alimentare emergono inoltre messaggi importanti quali l'importanza di inserire contaminanti “emergenti” (es. i PBDE) nei programmi di monitoraggio di mangimi e alimenti di origine animale. Gli effetti sottili registrati ai livelli di dose compatibili con l'esposizione umana e in un modello animale che ricalca le fasi del ciclo vitale più vulnerabili e suscettibili agli effetti di contaminanti – evidenziati come prioritari nell'ambito dei prodotti ittici – forniscono solide basi scientifiche per allargare gli orizzonti del controllo in vista di una migliore e più mirata valutazione delle conseguenze per la salute del consumatore.

## Bibliografia

- AFSSA ( Agence Française de sécurité sanitaire des aliments). – *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux bénéfices / risques liés à la consommation de poissons*. Parigi: AFSSA; 2010. (Saisine n° 2008-SA-0123. 1-31).
- Ayotte P, Carrier A, Ouellet N, Boiteau V, Abdous B, Sidi EA, Château-Degat ML, Dewailly E. Relation between methylmercury exposure and plasma paraoxonase activity in inuit adults from Nunavik. *Environ Health Perspect* 2011;119(8):1077-83.
- Baik I, Abbott RD, Curb JD, Shin C. Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1018-26.
- Bostock J, McAndrew B, Richards R, Jauncey K, Telfer T, Lorenzen K, Little D, Ross L, Handisyde N, Gatward I, Corner R. Aquaculture: global status and trends. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;27(1554):2897-912.
- Bushkin-Bedient S, Carpenter DO. Benefits versus risks associated with consumption of fish and other seafood. *Rev Environ Health* 2010;25(3):161-91.

- Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 Fatty acids and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2010;3(4):163-71.
- Dallaire R, Dewailly E, Ayotte P, Muckle G, Laliberté C, Bruneau S. Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns from two remote coastal regions in Québec, Canada. *Environ Res* 2008; 108(3):387-92.
- Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V, Thiébauges O, Foliguet B, Magnin G, Kaminski M, Cordier S, Charles MA. Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the 'EDEN mother-child' cohort. *Br J Nutr* 2010;104(8):1096-100.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific opinion of CONTAM Panel: opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain (CONTAM) to assess the health risks to consumers associated with exposure to organotins in foodstuffs. *The EFSA Journal* 2004a;102:1-119.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of CONTAM Panel: opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain (CONTAM) related to mercury and methylmercury in food. 2004. *The EFSA Journal* 2004b;34:1-14.
- EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain on a request from the European Parliament related to the safety assessment of wild and farmed fish. *EFSA Journal* 2005a;236:1-118.
- EFSA (European Food Safety Authority). Opinion Of The Scientific Panel On Contaminants in the Food Chain On A Request from the Commission related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (Pcb) in feed and food (Question N° EFSA-Q-2003-114) Adopted on 8 November 2005. *The EFSA Journal* 2005b;284:1-137.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of CONTAM Panel: Cadmium in food - Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *The EFSA Journal* 2009a;980:1-139.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of CONTAM Panel: Scientific opinion on arsenic in food. *EFSA Journal* 2009b;7(10):1351:1-199.
- EFSA (European Food Safety Authority). *Summary Report EFSA Scientific Colloquium 6, 13-14 July 2006 - Tabiano (Province of Parma), Italy. Risk-benefit analysis of foods. Methods and approaches.* Parma: EFSA; 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/colloquiariskbenefit.pdf>; ultima consultazione 19/07/2011.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of CONTAM Panel: Scientific opinion on lead in food. *EFSA Journal* 2010a;8(4):1570:1-147.
- EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Committee. Scientific opinion guidance on human health risk-benefit assessment of foods. *EFSA Journal* 2010b;8(7):1673.
- EFSA (European Food Safety Authority). EFSA scientific report on Endocrine Active Substances. *EFSA Journal* 2010c;8(11):1932 (59 p.).
- FAO (Food and Agriculture Organization). *The state of world fisheries and aquaculture.* Rome: FAO; 2010.
- Genius SJ. To sea or not to sea: Benefits and risks of gestational fish consumption. *Repr Toxicol* 2008; 6:81-5.
- Li L, Wu G, Sun J, Li B, Li Y, Chen C, Chai Z, Iida A, Gao Y. Detection of mercury-, arsenic-, and selenium-containing proteins in fish liver from a mercury polluted area of Guizhou Province, China. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71(18):1266-9.
- Lim S, Cho YM, Park KS, Lee HK. Persistent organic pollutants, mitochondrial dysfunction, and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010;1201:166-76.

- Loring PA, Duffy LK. Managing environmental risks: the benefits of a place-based approach. *Rural Remote Health* 2011;11(3):1800.
- Ravasin D, Flavia Verginella F, Giovanna Capuzzo G. *Conoscere e consumare il nostro pesce*. 2010. Federconsumatori – Federazione Nazionale Consumatori ed Utenti (Regione Veneto); 2010(Regione Veneto) 1-44. Disponibile all'indirizzo [http://www.federconsveneto.it/files/pesce\\_2010.pdf](http://www.federconsveneto.it/files/pesce_2010.pdf); ultima consultazione 17/12/12.
- Shaw SD, Blum A, Weber R, Kannan K, Rich D, Lucas D, Koshland CP, Dobraca D, Hanson S, Birnbaum LS Halogenated flame retardants: do the fire safety benefits justify the risks? *Rev Environ Health* 2010;25(4):261-305.
- Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, Pilotto A. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother* 2011;11(5):677-708.
- Storelli MM, Giacomini-Stuffler R, Marcotrigiano GO. Total and methylmercury residues in cartilaginous fish from Mediterranean Sea. *Mar Pollut Bull* 2002; 44(12):1354-8.
- Storelli MM. Potential human health risks from metals (Hg, Cd, and Pb) and polychlorinated biphenyls (PCBs) via seafood consumption: estimation of target hazard quotients (THQs) and toxic equivalents (TEQs). *Food Chem Toxicol* 2008;46(8):2782-8.
- Ström S, Helmfrid I, Glynn A, Berglund M Nutritional and toxicological aspects of seafood consumption--an integrated exposure and risk assessment of methylmercury and polyunsaturated fatty acids. *Environ Res* 2011;111(2):274-80.
- Wennberg M, Strömberg U, Bergdahl IA, Jansson J-H, Kauhanen J, Norberg M, Salonen JT, Skerfving S, Tuomainen T-P, Vessby B, Virtanen JK. Myocardial infarction in relation to mercury and fatty acids from fish: a risk-benefit analysis based on pooled Finnish and Swedish data in men. *Am J Clin Nutr* 2012;15:1-8.

# VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO DI POLIFENOLI E FITOCOMPLESSI

Stefano Lorenzetti (a), Pamela Bulzomi (b), Francesca Del Sole (c), Maria Maddalena Marconi (c), Laura Narciso (a), Antonella Smeriglio (d), Roberto Zena (d), Domenico Trombetta (d)  
 (a) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma  
 (b) Dipartimento di Fisiologia Cellulare e Animale, Università di RomaTre, Roma  
 (c) Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione, ASL Teramo, Teramo  
 (d) Dipartimento farmaco-biologico, Facoltà di Farmacia, Messina

## Introduzione

Gli alimenti di origine vegetale contengono numerose molecole non nutrienti comunemente definite, per la loro somiglianza strutturale con gli ormoni steroidei, fito-estrogeni (Branca & Lorenzetti, 2005; COT, 2003; Lóránd *et al.*, 2010; Lorenzetti, 2005): essi sono composti polifenolici normalmente prodotti dagli organismi vegetali per la difesa da stress ambientale e/o da attacchi di organismi patogeni. Sono stati finora identificati più di 8000 composti fenolici che possiedono caratteristiche estrogeno-simili, sebbene poche unità siano state effettivamente caratterizzate per un'attività ormone-simile che oggi è riconosciuta essere non necessariamente e non solo estrogeno-simile. Tali composti fenolici, che da qui in avanti chiameremo polifenoli, sono generalmente suddivisi in due classi chimiche principali, quella dei flavonoidi (comprendente isoflavoni, flavoni, flavanoli, prenil flavonoidi, coumestani e stilbeni) e non flavonoidi (comprendenti i lignani) (Lóránd *et al.*, 2010; Lorenzetti, 2005).

I polifenoli ad attività ormone-simile agiscono mediante un meccanismo d'azione che coinvolge l'attivazione di recettori nucleari quali i recettori per gli estrogeni ER $\alpha$  e ER $\beta$  (Moggs & Orphanides, 2001), ma anche i recettori per gli ormoni tiroidei THR (Xiao *et al.*, 2004), il recettore androgeno AR (Fritz *et al.*, 2002) nonché i recettori che regolano il metabolismo dei lipidi e dei carboidrati quali PXR (*Pregnane X Receptor*), LXR (*Liver X Receptor*), PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) e CAR (*Constitutive Androstane Receptor*) (Kluth *et al.*, 2007; Marion-Letellier *et al.*, 2009; Ronis *et al.*, 2009; Yao *et al.*, 2010).

Oltre al legame con i recettori nucleari, l'altra attività biologica descritta per polifenoli è quella di poter agire come antiossidanti (Hollman *et al.*, 2011): in realtà, molti potenziali effetti benefici dei polifenoli sulla salute umana sono spesso ascritti alla presenza dei gruppi idrossilici presenti sugli anelli fenolici (Rice-Evans *et al.*, 1997), sebbene l'ipotesi di un'azione antiossidante diretta sulle macromolecole cellulari sia alquanto controversa e sia più plausibile che il potenziamento dell'omeostasi ossido-riduttiva avvenga tramite l'attivazione di vie di trasduzione del segnale che inducono una maggior espressione degli enzimi deputati al ruolo di *scavenger* (Vina *et al.*, 2011).

Tradizionalmente, molte erbe e piante contenenti polifenoli ad attività estrogeno-simile (l'attività più documentata nella letteratura scientifica) sono usate come medicine naturali per la salute della donna (in particolare, i sintomi della menopausa e l'osteoporosi) e per la cura di malattie croniche ormone-dipendenti (quali i tumori della mammella e della prostata). Poiché l'attrattività della fito-medicina e della terapie sostitutive naturali è in crescendo nell'opinione pubblica, l'impatto dei polifenoli in termini di valutazione del rischio-beneficio deve essere affrontato con particolare cautela stante l'accortezza di fondo che naturale non è sinonimo di sicuro e che gli studi epidemiologici sui benefici dei vegetali contenenti polifenoli ad azione

ormone-simile riguardano miscele – estratti vegetali o fitocomplessi (e quindi non singoli composti chimici) – con livelli di esposizione ad ogni singolo polifenolo molto bassi e assolutamente non comparabili in termini sia di effetti biologici che di sicurezza d'uso agli integratori alimentari apparsi da anni sul mercato (Coppens *et al.*, 2006; Messina, 2006; Speijers *et al.*, 2010).

## Valutazione del rischio dei prodotti e dei preparati botanici

Recentemente l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) ha pubblicato un'opinione scientifica (EFSA Scientific Committee, 2009) relativa alla valutazione della sicurezza dei prodotti e preparati botanici destinati ad essere usati come ingredienti di integratori alimentari, in cui si propone un *quadro concettuale integrato su due livelli* comprendente: i) una valutazione di sicurezza basata sull'informazione già disponibile, ii) un successivo livello di approfondimento sperimentale laddove i dati esistenti siano lacunosi. Le principali conclusioni di tale documento sono state recentemente revisionate e discusse da Speijers *et al.* (Speijers *et al.*, 2010) e possono essere così riassunte: a) gli ingredienti botanici devono essere identificati mediante il nome scientifico della pianta fino al livello di sottospecie e, se possibile, anche di varietà e *cultivar*; b) un'adeguata caratterizzazione e descrizione delle parti botaniche e delle metodologie di preparazione usate è necessaria e la sicurezza d'uso di un ingrediente botanico non può essere assunto sulla sicurezza a lungo termine ottenuta da altre preparazioni della stessa specie botanica; c) un adeguato controllo qualità è necessario per evitare eventuali alterazioni, errori di classificazione, adulterazioni; d) la solidità delle evidenze a supporto di preoccupazioni sulla sicurezza devono essere incluse nella valutazione stessa; e) l'effetto matrice deve essere preso in considerazione caso per caso; f) la valutazione dell'adeguatezza dei dati e dell'uso di appropriati metodi di quantificazione dell'esposizione deve essere inclusa; g) la valutazione dei rischi derivanti da contaminanti tossici deve essere rispettata.

## Evidenze epidemiologiche ed effetto matrice

La dieta mediterranea ricca di alimenti vegetali è dimostrato proteggere l'organismo da moltissime patologie: cardiovascolari, gastrointestinali, neurodegenerative, tumorali, oculari, metaboliche, e avere effetti positivi sulla risposta immunitaria in genere (Sofi *et al.*, 2010). Alimento base della cultura mediterranea è l'olio d'oliva (La Vecchia, 2009), il quale è associato ad un ridotto rischio di malattie coronariche, e la frutta è in generale considerata un importante veicolo di polifenoli, in particolare i frutti rossi (uva, mirtilli e frutti di bosco in genere, prugne), ricchi in antocianine e catechine quali il ben noto resveratrolo, le arance, ricche di potenti flavonoidi quali naringenina ed esperidina, e le mele, ricche del flavonoide più ubiquitario la quercetina (Branca & Lorenzetti, 2005).

Numerosi studi osservazionali hanno esaminato l'associazione tra consumo di alimenti (es. mele, cipolle, olio d'oliva, vino rosso, tè e cioccolato) ricchi in polifenoli e/o la supplementazione con singoli polifenoli con l'insorgenza di molte patologie croniche e nella modulazione della biodisponibilità di molti macro- e micro-nutrienti (Arts & Hollman, 2005). Le evidenze epidemiologiche più consistenti sembrano essere quelle sull'effetto protettivo dei polifenoli sulle malattie cardiovascolari, in cui appropriati studi di intervento (*randomized*

*clinical trials*) condotti sull'uomo usando alimenti arricchiti in polifenoli sono supportati da rilevanti effetti su numerosi biomarcatori funzionali e clinici tipici delle malattie cardiovascolari (Hooper *et al.*, 2008). Sebbene l'esposizione umana sia essenzialmente una esposizione a fito-complessi, la comprensione dei modi e meccanismi di azione dei polifenoli deve necessariamente passare attraverso studi sull'uomo con polifenoli isolati: tali evidenze, però, sono assai scarse (Geleijnse & Hollman, 2008).

È da sottolineare, infine, come gli esperimenti condotti con composti purificati sarebbero comunque da interpretare con cautela poiché l'esposizione umana ai polifenoli avviene attraverso la dieta e quindi in presenza di matrici alimentari complesse contenenti altre molecole nutrienti e non nutrienti. In una matrice alimentare complessa, quindi, le interazioni tra molecole diverse possono determinare la diversa biodisponibilità di ogni singola componente alimentare, polifenoli inclusi (Rietjens *et al.*, 2011). Per esempio, un incompleto o lento rilascio di un dato polifenolo da una determinata matrice alimentare potrebbe risultare in una ridotta biodisponibilità rispetto al composto purificato o, attraverso l'interazione con altre molecole della matrice alimentare stessa, risultare più o meno efficace nella sua attività biologica o, infine essere diversamente attivato/disattivato a livello metabolico e/o a livello di detossificazione.

## **Attività biologica ed effetti sulla salute umana con particolare attenzione alle specie autoctone**

Un'accurata informazione sul contenuto polifenolico degli alimenti, è fondamentale per conoscere gli effetti sulla salute umana. Il contenuto in polifenoli delle piante è variabile e dipende non solo dai determinanti genetici ma anche da fattori ambientali, di crescita, raccolta e lavorazione delle stesse (Kuhnle *et al.*, 2009). Questa grande variabilità, che si riscontra per lo più a livello metabolico, è potenzialmente significativa clinicamente e può sicuramente influenzare le risposte biologiche (Albertazzi & Purdie, 2008). Le scelte dietetiche nonché le caratteristiche genomiche individuali, hanno pertanto, un grande impatto sull'*intake* di tali composti (Ferguson, 2009).

I polifenoli, infatti, possono essere rinvenuti in molti alimenti, in particolare nelle leguminose, nei semi, nella frutta secca, nei frutti di bosco nonché negli agrumi, nell'olio d'oliva, nel vino e nei prodotti caseari, alimenti questi tipici della dieta mediterranea. Quest'ultima si è dimostrata un utile strumento per contrastare l'insorgenza di numerose patologie e per l'aver effetti positivi sulla risposta immunitaria in genere.

Alimento base della cultura mediterranea è l'olio d'oliva che sembra essere associato, grazie alla presenza del polifenolo oleuropeina, ad un ridotto rischio di insorgenza di malattia coronarica.

Numerosi studi clinici ed epidemiologici, hanno ad oggi valutato e correlato il consumo di polifenoli con gli esiti di varie patologie, ma i risultati non hanno ancora chiarito se questi composti possano o meno avere effetti potenzialmente terapeutici. La dose, le scelte dietetiche, la tipologia di polifenoli assunti e la durata di tale assunzione, variano considerevolmente esaminando i vari studi epidemiologici, rendendo più difficoltosa l'interpolazione dei dati.

Recenti studi hanno dimostrato, inoltre, tutta una serie di correlazioni tra esposizione a polifenoli e aumentato rischio di insorgenza di polimorfismi a carico dei geni codificanti per i recettori estrogenici, per l'ormone sessuale legante la globulina e per l'aromatasi, con il risultato di determinare un'alterazione dell'attività degli stessi.

Nonostante ciò, esiste un interesse pubblico sempre crescente nella legittimazione delle asserzioni effettuate in merito agli effetti benefici che tali composti possono avere sulla salute umana.

Sfortunatamente, i dati supportanti queste affermazioni, in molti casi, non sono così forti, per cui il grado di *intake* polifenolico che possa conferire significativi effetti benefici per la salute, resta sconosciuto (Patisaul & Jefferson, 2010).

## Meccanismi d'azione e interazione con i recettori nucleari

Come menzionato, la più nota e studiata attività dei polifenoli è l'attività antiossidante (Virgili & Marino, 2008) sebbene sia stata riportata anche una spiccata attività pro-ossidante (Galati *et al.*, 2000). Tuttavia è stato dimostrato che i polifenoli sono in grado di agire inibendo l'attività di diverse proteine ed enzimi coinvolte in importanti vie di trasduzione del segnale all'interno della cellula (Virgili & Marino, 2008); tali vie di trasduzione del segnale sono le stesse che diversi contaminanti ambientali alterano promuovendo il metabolismo cellulare con conseguente incremento della produzione di radicali liberi o *Reactive Oxygen Species* (ROS), i quali causano alterazioni dell'omeostasi cellulare alla base dell'insorgenza e lo sviluppo di diverse patologie croniche (tumori e endocrino-correlate). Altri esempi di inibizione polifenoli-mediata sono il blocco dell'ingresso di glucosio all'interno della cellula dovuta al legame diretto dei polifenoli al trasportatore 4 del glucosio (GLUT-4) (Nomura *et al.*, 2008) o la modulazione dell'attività di alcuni recettori nucleari (es. PPAR, LXR, PXR) (Virgili & Marino, 2008), del recettore arilico (AhR) (Kang *et al.*, 1999) o dei recettori per gli estrogeni (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) e androgeni (AR) (Marino & Bulzomi, 2009). La capacità dei polifenoli di attivare i PPAR (Virgili & Marino, 2008 e refs incluse), insieme al blocco dell'attività del GLUT-4 (Nomura *et al.*, 2008), è alla base dell'azione antagonista e protettiva dei polifenoli contro l'attività "obesogena" riportata per diversi contaminanti ambientali quali il bisfenolo A (BPA), gli ftalati, e i composti diossina-simile quali i polibrominati difenile eteri (PBDE) (Grun, 2010, Soto & Sonnenschein, 2010). Alla stessa maniera, la capacità antitumorale dei polifenoli (es. naringenina delle arance e quercetina delle mele) in tessuti endocrino-regolati sembra essere dovuta alla loro capacità di agire come antagonisti del recettore ER $\alpha$  o agonisti del recettore ER $\beta$  (es. naringenina, quercetina) (Bulzomi *et al.*, 2010; Galluzzo *et al.*, 2009).

## Latte di soia artificiale

Il latte di soia artificiale (*soy infant formula*) contiene proteine di soia isolate (Behr *et al.*, 2011) ed è utilizzato per l'alimentazione dell'infanzia o come supplemento o come sostituto del latte materno e/o del latte vaccino (in quanto privo di lattosio). Le principali indicazioni per l'uso del latte di soia in sostituzione delle formule con latte vaccino sono per i bambini affetti da galattosemia e deficienza di lattasi ereditaria e per coloro che adottano una dieta vegetariana (O'Connor, 2009). Tuttavia, il 10-14% dei bambini sensibili agli antigeni del latte di mucca sono predisposti anche alle allergie per le proteine di soia e quindi a coliti ed enteropatia (Odze *et al.*, 1993). Infatti, la somministrazione del latte di soia, dopo che la mucosa intestinale è stata danneggiata dal latte vaccino, favorisce un aumento dell'assorbimento dell'antigene della soia e un'attivazione della risposta immunitaria. Per questi bambini è consigliabile l'uso di formule di proteine idrolizzate. L'uso del latte di soia, inoltre, è indicato in casi di diarrea. Le proteine

contenute nelle *soy formula* non sono raccomandate per i bambini nati pretermine perché presentano un maggior grado di osteopenia (Patisaul & Jefferson, 2010). Sono stati svolti numerosi studi sull'uso delle proteine della soia per prevenire le allergie, ma finora nessuno di questi ha dimostrato un reale effetto nel prevenire le patologie allergiche topiche (O'Connor, 2009). Inoltre sono stati riportati alcuni casi di anafilassi dopo esposizione alle proteine di soia specialmente negli infanti (Foucard & Malmheden-Yman, 2001).

L'interesse pubblico sugli effetti per la salute umana delle proteine di soia isolate sono dovute al fatto che queste contengono sostanze estrogeniche quali gli isoflavoni della soia (genisteina, daidzeina e gliciteina) e destano quindi preoccupazione sui potenziali effetti sulla riproduzione, sullo sviluppo fetale-neonatale e dell'infanzia. Recentemente negli USA, il *National Toxicology Program* (NTP), *Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction* (CERHR), ha incaricato un gruppo di 14 esperti di valutare la potenziale tossicità durante le fasi dello sviluppo umano del latte di soia artificiale (McCarver *et al.*, 2011) sulla base di i) evidenze scientifiche derivanti da studi *in vitro* e *in vivo* con latte di soia artificiale o con almeno uno dei suoi costituenti, ii) il tempo dell'esposizione degli infanti al latte di soia artificiale e alla valutazione se tale durata dell'esposizione sia associabile agli effetti avversi sullo sviluppo, e iii) individuazione delle priorità di ricerca per ridurre le incertezze della valutazione rischio-beneficio. Le conclusioni del gruppo di esperti e dello staff dell'NTP indicano che esiste una preoccupazione minima sugli effetti avversi del latte di soia artificiale sullo sviluppo degli infanti.

Nel 2006, invece, un precedente gruppo di esperti dell'NTP-CERHR aveva escluso che la genisteina provocasse effetti avversi sulla riproduzione dopo esposizione della popolazione adulta in età riproduttiva (<http://cerhr.niehs.nih.gov/>). In conclusione, sebbene gli infanti alimentati con latte di soia artificiale siano esposti a livelli di isoflavoni molto maggiori di quelli alimentati con latte materno o vaccino e di circa 163 volte maggiori della popolazione adulta, gli studi finora condotti su piccoli numeri di popolazione infantile non hanno evidenziato, sulla base di misurazioni antropometriche, alterazioni della crescita. Malgrado ciò, bisogna comunque tener conto che molti studi condotti su animali suggeriscono dei potenziali effetti avversi sia sulla riproduzione che sullo sviluppo ma tali osservazioni non sono supportate da un'adeguata sperimentazione clinica (McCarver *et al.*, 2011).

## **Integratori e interazioni con farmaci e sostanze dopanti**

Un'adeguata ricerca pre-marketing sulla sicurezza ed efficacia degli integratori alimentari, dovrebbe includere la caratterizzazione metabolica dei principi attivi in essi presenti e lo studio delle interazioni tra questi e altri xenobiotici che possono in qualche modo inficiare la sicurezza e l'efficacia di tali prodotti.

Gli integratori alimentari, possono determinare reazioni non prevedibili sulla base delle loro proprietà biologiche, generalmente non dose-dipendenti, con esito serio o addirittura infausto; si parla in tal caso di tossicità idiosincrasica.

Le interazioni farmacocinetiche sono le più comuni e comportano per lo più alterazioni dell'attività enzimatica e dei meccanismi di trasporto proteici.

Degli enzimi metabolici, sicuramente il citocromo P450 (CYP450) con tutte le sue isoforme, rappresenta il più importante enzima coinvolto nel metabolismo delle sostanze bioattive.

Test di screening *in vitro*, utilizzando bevande o alimenti quali birra, aglio, vino rosso, ecc., hanno messo in evidenza, inoltre, la capacità, di uno o più costituenti di questi prodotti, di inibire una via metabolica o un meccanismo di trasporto proteina-mediato.

Molti fattori, intrinseci (età, sesso, stato di salute, peso, razza) ed estrinseci (dieta e *intake* di nutrienti, durata delle somministrazioni, prodotti d'abuso), possono influire sul grado di esposizione di un soggetto o di un'intera popolazione al rischio di sviluppare interazioni che portino all'insorgenza di un evento avverso. Ciò può compromettere la sicurezza e l'efficacia di questi prodotti che spesso sono percepiti come "naturali" e come tali sicuri (MacDonald *et al.*, 2009).

Le molecole bioattive quali i polifenoli presenti negli integratori alimentari, nonché contaminanti come pesticidi, metalli pesanti ecc. possono mimare o modulare il metabolismo endocrino mediante legame ai recettori nucleari. Tale evento, ad esempio, può portare ad un riscontro positivo nel test antidoping dovuto alla presenza di metaboliti urinari di sostanze vietate, non realmente assunte dall'atleta e che pertanto non permettono di discernere tra uso intenzionale e inconsapevole delle stesse.

Inoltre, bisogna anche tener conto che alcuni integratori, possono essere contaminati con sostanze proibite, incluse nella lista della *World Anti-Doping Agency* (WADA), non dichiarate in etichetta (de Hon & Coumans, 2007).

Il rischio di sviluppare eventi avversi seri dovuti ad interazioni con prodotti terapeutici è reale, ma resta comunque dipendente dal numero e dalla tipologia dei prodotti assunti, nonché dallo stato di salute dell'individuo.

## **Integratori, nutraceutici, alimenti funzionali e raccomandazioni salutistiche**

Gli integratori alimentari sono prodotti, generalmente assunti per via orale, intesi ad integrare, l'*intake* giornaliero di determinati nutrienti. Questi prodotti, possono contenere vitamine, minerali, erbe, amminoacidi e altre sostanze quali enzimi, metaboliti ecc. Gli integratori alimentari, sono regolamentati dal 1994, negli Stati Uniti, dalla "Dietary Supplement Health and Education Act" (DSHEA) che ne delinea i requisiti di etichettatura e ne regola la commercializzazione (James *et al.*, 2010).

I nutraceutici, invece, sono considerati agenti terapeutici complementari dalle comprovate caratteristiche benefiche e protettive sulla salute sia fisica che psicologica dell'individuo. Si tratta nella fattispecie di sostanze biologiche, solitamente concentrate, contenute in alcuni alimenti; tra questi, possiamo annoverare l'uva rossa (che contiene resveratrolo), i broccoli (che contengono isotiocianati) e il pesce azzurro (contenente acidi grassi polinsaturi omega-3) (Lockwood, 2010).

Gli alimenti funzionali, invece, associano ai fattori nutrizionali, le proprietà farmacologiche di principi attivi naturali, integrando al meglio l'alimentazione e parimenti completandola, fornendo molecole utili a combattere patologie e invecchiamento.

Le caratteristiche che definiscono un alimento come funzionale sono: 1) essere un alimento convenzionale o di uso quotidiano; 2) essere parte integrante della dieta; 3) contenere principi nutritivi naturali assenti, o presenti in basse concentrazioni, in altri alimenti; 4) avere comunque un effetto positivo su particolari funzioni dell'organismo al di là dell'entità dello stesso; 5) essere in grado di migliorare lo stato di benessere e di salute; 6) ridurre il rischio di malattie o comunque apportare effetti benefici.

Gli alimenti funzionali sono riconosciuti come alimenti con proprietà salutistiche e recentemente è stata varata dall'unione europea la "Regulation 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods" che ne regola l'utilizzo (Verhagen *et al.*, 2010).

Pertanto, la differenza fondamentale tra i termini “nutraceutico” e “funzionale”, risiede nel fatto che il primo si riferisce al singolo componente con proprietà terapeutiche presente nell’alimento, mentre il secondo identifica l’alimento vero e proprio nel suo complesso che mostra specifici effetti biologici.

Sebbene recentemente si ponga sempre maggiore attenzione alla qualità e integrità di tali prodotti, persistono numerosi dubbi sui loro effetti benefici e soprattutto sugli eventuali effetti collaterali che possono potenzialmente insorgere. Solo con un’attenta vigilanza clinica e un’approfondita ricerca scientifica sarà possibile migliorare l’approccio della comunità a tali prodotti.

## Conclusioni

I polifenoli, con la definizione di fitoestrogeni o antiossidanti, sono commercializzati in tutto il mondo come integratori salutistici *over the counter*. L’uso dei suddetti, come fonte naturale di estrogeni è ampiamente accettato dai consumatori a scopo sia preventivo che curativo. Numerosi studi epidemiologici e clinici, hanno valutato il consumo di polifenoli e gli effetti sulla salute dell’uomo, ma i risultati ottenuti non hanno chiarito se i suddetti possiedano o meno un potenziale terapeutico (North American Menopause Society, 2011).

Studi clinici condotti con integratori alimentari a base di polifenoli hanno mostrato effetti collaterali a carico dell’apparato gastrointestinale, oltre che mialgia e insonnia; non è stata, invece, evidenziata alcuna correlazione tra assunzione di polifenoli e aumento dell’incidenza di cancro alla mammella o all’endometrio. Altri studi epidemiologici, inoltre, hanno evidenziato differenze per quanto concerne gli effetti collaterali tra le diverse etnie (sud-est asiatici ed europei occidentali o statunitensi) prese in considerazione nonché differenze di genere; l’incidenza è maggiore nelle donne con età superiore a 55 anni. Non è stata evidenziata alcuna associazione tra la durata dello studio e l’incidenza degli effetti collaterali, suggerendo che tali composti non mostrano un effetto cumulativo nel tempo.

Nonostante i numerosi studi preclinici, osservazionali, randomizzati ed epidemiologici, l’interpretazione dei dati risulta di difficile comprensione a causa della scarsa qualità degli studi, del ridotto numero dei pazienti arruolati e della breve durata degli stessi che non consente una valutazione obiettiva sia degli effetti collaterali sia degli effetti benefici. Inoltre, un altro aspetto importante da tenere in considerazione, è che nei vari alimenti, integratori alimentari e preparazioni da banco, i polifenoli non sono standardizzati o non sono citati in etichetta e ciò rappresenta un ulteriore fattore che complica l’interpretazione dei dati clinici.

Le ragioni per le quali non si riscontrano sempre i medesimi effetti sono numerose. È noto che l’assorbimento intestinale dei polifenoli e la loro conversione a metaboliti con maggiore attività estrogenica è suscettibile di una variazione individuale e ciò complica ulteriormente l’interpretazione dei dati soprattutto per quanto concerne gli eventuali effetti placebo osservati.

In conclusione, sono necessari dei *trial* a lungo termine, controllati, prospettici e randomizzati (*randomized clinical trials*) per stabilire l’entità e l’importanza degli effetti dei polifenoli, la loro tossicità e le interazioni farmacologiche cui danno luogo, in particolare per quanto concerne le formulazioni contenenti estratti concentrati degli stessi, al fine di poter effettuare una adeguata valutazione rischio/benefico e quindi di poterli utilizzare con sicurezza e appropriatezza.

## Bibliografia

- Albertazzi P, Purdie DW. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2008;61(1-2):214-26.
- Arts ICW, Hollman PCH. Polyphenols and disease risk in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:S317-25.
- Behr M, Oehlmann J, Wagner M. Estrogens in the daily diet: in vitro analysis indicates that estrogenic activity is omnipresent in foodstuff and infant formula. *Food Chem Toxicol* 2011;49(10):2681-8.
- Branca F, Lorenzetti S. Health effects of phytoestrogens. *Forum Nutr* 2005;57:100-11.
- Bulzomi P, Bolli A, Galluzzo P, Leone S, Acconcia F, Marino M. Naringenin and 17beta-estradiol coadministration prevents hormone-induced human cancer cell growth. *IUBMB Life* 2010;62(1):51-60.
- COT (Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and Environment). *COT Report on phytoestrogens and health. Report of the Working Group on phytoestrogens and health*. London: The Food Standards Agency; 2003.
- Coppens P, Delmulle L, Gulati O, Richardson D, Ruthsatz M, Sievers H, Sidani S; European Botanical Forum. Use of botanicals in food supplements. Regulatory scope, scientific risk assessment and claim substantiation. 2005. *Ann Nutr Metab* 2006;50(6):538-54.
- de Hon O, Coumans B. The continuing story of nutritional supplements and doping infractions. *Br J Sports Med* 2007;41(11):800-5.
- EFSA Scientific Committee. Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA Journal* 2009;7(9):1249.
- Foucard T, Malmheden-Yman I. Food-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(Suppl 14):97-101.
- Ferguson LR. Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc* 2009;109(3):452-8.
- Fritz WA, Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. *Mol Cell Endocrinol* 2002;186(1):89-99.
- Galati G, Teng S, Moridani MY, Chan TS, O'Brien PJ. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenolics. *Drug Metabol Drug Interact* 2000;17(1-4):311-49.
- Galluzzo P, Martini C, Bulzomi P, Leone S, Bolli A, Pallottini V, Marino M. Quercetin-induced apoptotic cascade in cancer cells: antioxidant versus estrogen receptor alpha-dependent mechanisms. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(6):699-708.
- Geleijnse JM, Hollman PCH. Flavonoids and cardiovascular health: which compounds, what mechanisms? *Am J Clin Nutr* 2008;88:12-3.
- Grün F. Obesogens. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(5):453-9.
- Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, Serafini M, Scalbert A, Sies H, Vidry S. The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr* 2011;141(5):989S-1009S.
- Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, Ryder JJ, Hall WL, Cassidy A. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88:38-50.
- James R, Naughton DP, Petróczi A. Promoting functional foods as acceptable alternatives to doping: potential for information-based social marketing approach. *J Int Soc Sports Nutr* 2010;7:37.
- Kang ZC, Tsai SJ, Lee H. Quercetin inhibits benzo(a)pyrene-induced DNA adducts in human HepG2 cells by altering cytochrome P-450 1A1 expression. *Nutr Cancer* 1999;35(2):175-9.

- Kluth D, Banning A, Paur I, Blomhoff R, Brigelius-Flohé R. Modulation of pregnane X receptor- and electrophile responsive element-mediated gene expression by dietary polyphenolic compounds. *Free Radic Biol Med* 2007;42(3):315-25.
- Kuhnle GG, Dell'Aquila C, Runswick SA, Bingham SA. Variability of phytoestrogen content in foods from different sources. *Food Chem* 2009;113:1184-7.
- La Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. *Nutr Rev* 2009;67 Suppl 1:S126-9.
- Lockwood GB. The quality of commercially available nutraceutical supplements and food sources. *J Pharm Pharmacol* 2011;63(1):3-10.
- Lóránd T, Vigh E, Garai J. Hormonal action of plant derived and anthropogenic non-steroidal estrogenic compounds: phytoestrogens and xenoestrogens. *Curr Med Chem* 2010;17(30):3542-74.
- Lorenzetti S. Estrogenic potency and beyond: assays to characterize phytoestrogens. *NUTRAfoods* 2005;4(4):29-44.
- MacDonald L, Foster BC, Akhtar H. Food and therapeutic product interactions - a therapeutic perspective. *J Pharm Pharm Sci* 2009;12(3):367-77.
- Marino M, Bulzomi P. Mechanisms at the root of flavonoid action in cancer: a step toward solving the Rubik's cube. Chapter 7. In: Keller RB (Ed.). *Flavonoids: biosynthesis, biological effects and dietary sources*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers; 2009. p. 231-248.
- Marion-Letellier R, Déchelotte P, Iacucci M, Ghosh S. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gut* 2009;58(4):586-93.
- McCarver G, Bhatia J, Chambers C, Clarke R, Etzel R, Foster W, Hoyer P, Leeder JS, Peters JM, Rissman E, Rybak M, Sherman C, Toppari J, Turner K. NTP-CERHR expert panel report on the developmental toxicity of soy infant formula. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011;92(5):421-68.
- Messina BA. Herbal supplements: Facts and myths--talking to your patients about herbal supplements. *J Perianesth Nurs* 2006;21(4):268-78.
- Moggs JG, Orphanides G. Estrogen receptors: orchestrators of pleiotropic cellular responses. *EMBO Rep* 2001;2(9):775-81.
- Nomura M, Takahashi T, Nagata N, Tsutsumi K, Kobayashi S, Akiba T, Yokogawa K, Moritani S, Miyamoto K. Inhibitory mechanisms of flavonoids on insulin-stimulated glucose uptake in MC3T3-G2/PA6 adipose cells. *Biol Pharm Bull* 2008;31(7):1403-9.
- North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18(7):732-53.
- O'Connor NR. Infant formula. *Am Fam Physician* 2009;79(7):565-70.
- Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24(6):668-74.
- Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 2010;31(4):400-19.
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant Sci*. 1997;2:152-9.
- Rietjens IM, Al Huseiny W, Boersma MG. Flavonoids and alkenylbenzenes: New concepts in bioactivation studies. *Chem Biol Interact* 2011;192(1-2):87-95.
- Ronis MJ, Chen Y, Badeaux J, Badger TM. Dietary soy protein isolate attenuates metabolic syndrome in rats via effects on PPAR, LXR, and SREBP signaling. *J Nutr* 2009;139(8):1431-8.

- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1189-96.
- Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(7):363-70.
- Speijers G, Böttex B, Dusemund B, Lugasi A, Tóth J, Amberg-Müller J, Galli CL, Silano V, Rietjens IM. Safety assessment of botanicals and botanical preparations used as ingredients in food supplements: testing a European Food Safety Authority-tiered approach. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(2):175-85.
- Verhagen H, Vos E, Franci S, Heinonen M, van Loveren H. Status of nutrition and health claims in Europe. *Arch Biochem Biophys* 2010;501(1):6-15.
- Vina J, Gambini J, Lopez-Gruoso R, Abdelaziz KM, Jove M, Borras C. Females live longer than males: role of oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2011;17(36):3959-65.
- Virgili F, Marino M. Regulation of cellular signals from nutritional molecules: a specific role for phytochemicals, beyond antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2008;45(9):1205-16.
- Yao R, Yasuoka A, Kamei A, Kitagawa Y, Tateishi N, Tsuruoka N, Kiso Y, Sueyoshi T, Negishi M, Misaka T, Abe K. Dietary flavonoids activate the constitutive androstane receptor (CAR). *J Agric Food Chem* 2010;58(4):2168-73.
- Xiao CW, L'Abbé MR, Gilani GS, Cooke GM, Curran IH, Papademetriou SA. Dietary soy protein isolate and isoflavones modulate hepatic thyroid hormone receptors in rats. *J Nutr* 2004;134(4):743-9.

# ACIDO FOLICO: RISCHIO-BENEFICIO DI INTERVENTI DI FORTIFICAZIONE DEGLI ALIMENTI

Francesca Baldi (a), Fabio Galvano (b), Alberto Mantovani (a), Valentina Pizzamiglio (c), Vincenzo Pontieri (d), Stefania Ruggeri (e)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Scienze del Farmaco, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Catania*

(c) *Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Bologna*

(d) *Servizio Igiene degli Alimenti e Nutrizione, Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta, Caserta*

(e) *Area Scienze degli Alimenti, Consiglio per la Ricerca e Sperimentazione in Agricoltura, Istituto Nazionale di Ricerca per Alimenti e la Nutrizione, Roma*

## Introduzione

Gli interventi di prevenzione primaria basati sulla fortificazione di alimenti con nutrienti essenziali (oligoelementi, vitamine), vanno valutati anche per i possibili rischi derivanti da un'eccessiva assunzione di tali nutrienti in gruppi di popolazione vulnerabili.

Forti evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'Acido Folico (AF) assunto come supplemento epoca periconcezionale gioca un ruolo primario nella riduzione dell'incidenza di malformazioni congenite, principalmente dei Difetti del Tubo Neurale (DTN). Per un approfondimento dei diversi aspetti dell'AF, soprattutto riguardo alla prevenzione dei difetti congeniti (*vedi*: Area tematica ISS dedicata al Network Italiano Acido Folico: [www.iss.it/cnmr/acid](http://www.iss.it/cnmr/acid)) (1-3). Paesi come gli Stati Uniti, Canada e circa altri 50 Paesi extraeuropei hanno adottato la fortificazione obbligatoria delle farine di frumento con l'intento di migliorare lo stato di nutrizione della popolazione e ridurre l'incidenza dei DTN e altre malformazioni congenite.

Il documento del gruppo di lavoro EFSA (*European Food Safety Authority*) sulla fortificazione degli alimenti con AF ha evidenziato, quale aspetto particolarmente importante, la possibile diversa distribuzione di rischi e benefici in diverse fasce di popolazione (4). Nelle sue valutazioni il comitato degli esperti dell'EFSA si è basato sul livello di apporto massimo tollerabile (*Upper Level*, UL) di 1 mg al giorno di folati totali (folati naturali e AF) definito nel 2000 dal *Scientific Committee on Food* (5). Lo UL è stato definito tenendo conto della possibilità che un'alta assunzione di AF, in modo particolare negli anziani, potrebbe mascherare gli effetti ematologici di una carenza di vitamina B12 con la conseguenza che la patologia venga riconosciuta più tardivamente in forma più severa con elevati danni neurologici. Per contro, lo UL è stato definito prima della discussione su una eventuale promozione tumorale indotta da un eccesso di AF, che è stata il fulcro della susseguente valutazione rischio-beneficio dell'AF.

## I folati come nutrienti essenziali

I termini "acido folico" e "folati" derivano dal latino "folium" poiché identificati per la prima volta negli spinaci e in altri vegetali a foglia. Spesso i termini AF e folati vengono erroneamente usati come sinonimi, anche se indicano composti chimici diversi.

L'AF o acido pteroilmonoglutammico, o vitamina B9, è la molecola generata dalla coniugazione di residui di acido glutammico con acido pteroico, (anello pteridinico legato all'acido paraminobenzoico). Quasi del tutto assente negli alimenti, l'AF è un composto di sintesi, utilizzato per la fortificazione alimentare e nelle supplementazioni vitaminiche in virtù della sua maggiore stabilità chimica.

Il termine folati genericamente indica diversi composti, naturalmente presenti negli alimenti soprattutto di origine vegetale (6), di formula chimica simile all'AF, con attività vitaminica analoga, in quanto aventi funzione di trasferimento dell'unità monocarboniosa nel metabolismo degli acidi nucleici e degli aminoacidi. I folati sono nutrienti essenziali poiché devono essere introdotti con la dieta, non essendo l'essere umano in grado di sintetizzare l'acido paraminobenzoico, né di legare i residui di glutammato all'acido pteroico. I folati prodotti dalla flora batterica intestinale non sono disponibili all'assorbimento. Sono composti poliglutammati, cioè possiedono diverse molecole di acido glutammico e per essere assorbiti devono essere idrolizzati a monoglutammati ad opera dell'enzima pteroilpoliglutammati idrolasi, presente sulla membrana baso-laterale degli enterociti del tenue. L'assorbimento avviene prevalentemente nel digiuno con un meccanismo di trasporto attivo a concentrazioni fisiologiche e di trasporto passivo, maggiore a pH lievemente acido, ad alte concentrazioni.

All'interno dell'enterocita entrambe le forme sono metabolizzate dalla diidrofolato reductasi formando L-5-metiltetraidrofolato (5-MTHF), che essendo l'unica forma di folato circolante perviene ai tessuti periferici e svolge le funzioni metaboliche. Il tetraidrofolato ha un importante ruolo nella biosintesi delle purine e delle pirimidine nonché nel ciclo della metilazione, mediando reazioni che portano alla formazione di metionina. Dal tetraidrofolato originano infatti i coenzimi folici, tra loro interconvertibili e fattori chiave nel metabolismo degli aminoacidi e nella sintesi degli acidi nucleici. Ne consegue che gli effetti di una carenza di folati sono avvertiti principalmente nei tessuti in fase proliferativa e di differenziazione, come nell'embriogenesi e nell'emopoiesi.

Un'ultima forma è il sale calcico di MTHF che pur avendo biodisponibilità e attività fisiologiche sovrapponibili a quelle dell'AF, presenta rispetto ad esso il vantaggio di non mascherare potenziali carenze di vitamina B12 e di non subire interferenze dai farmaci in grado di inibire la diidrofolato reductasi (7). Al momento l'elevato costo ostacola il suo utilizzo sia nella supplementazione che nella fortificazione.

## **AF: Rischio di carenza e rischio di eccesso**

La carenza di folati può avvenire per apporto inadeguato con la dieta, diminuito assorbimento, fabbisogno, presenza del diabete di tipo I, trattamento con alcuni farmaci (es. anticonvulsivanti, metotrexate, contraccettivi orali), polimorfismi genetici. Le principali conseguenze di una prolungata carenza di folati sono lo sviluppo di anemia megaloblastica e l'iperomocisteinemia (8).

L'omocisteina è un aminoacido solforato che costituisce un prodotto intermedio del metabolismo dell'aminoacido essenziale metionina. Tale processo prevede la riconversione dell'omocisteina in metionina da parte dell'enzima metionina-sintetasi (vitamina B12-dipendente) che utilizza, come donatore di metile, il 5-metiltetraidrofolato. Un'altra via metabolica è quella che prevede l'unione di una molecola di omocisteina con una di serina, a formare cistationina, reazione catalizzata dall'enzima cistationinab-sintetasi (vitamina B6-dipendente). L'omocisteina plasmatica riflette il bilancio tra produzione e utilizzazione intracellulare: un aumento dei livelli plasmatici di omocisteina è potenzialmente associato con una maggiore incidenza di patologie cardiovascolari e neurologiche, tuttavia non è ancora

chiaro se l'iperomocisteinemia sia un fattore di rischio o, più semplicemente, un biomarcatore di queste patologie (9).

L'effetto benefico dell'AF più noto è la riduzione del rischio di malformazioni congenite. L'assunzione di AF prima del concepimento e durante le prime fasi della gravidanza gioca un ruolo importante nella prevenzione dei DTN e altre malformazioni, quali le anomalie cardiache, patologie del tratto urinario, oro-facciali e degli arti. L'effetto è particolarmente evidente nelle popolazioni con alta incidenza di DTN. Il Network Italiano Promozione Acido Folico, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, ha elaborato e diffuso una raccomandazione per la supplementazione periconcezionale con AF: "Si raccomanda che le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di acido folico per ridurre il rischio di difetti congeniti. È fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza" (10).

Considerando che una buona percentuale delle gravidanze non viene pianificata, molte nazioni hanno intrapreso campagne di fortificazione delle farine di cereali con AF in modo da aumentarne l'apporto quotidiano. La fortificazione obbligatoria, presente in molti Paesi extraeuropei, ad oggi non è stata introdotta in nessuno Stato della Comunità Europea.

Infatti, mentre i benefici apportati dall'AF nel ridurre il rischio di DTN e altre malformazioni prevenibili sono indiscussi nei Paesi in cui è attiva la *mandatory fortification*, studi *in vitro* e su animali da laboratorio suggeriscono una relazione tra un elevato consumo di AF e promozione maligna di lesioni benigne pre-cancerose, del tratto colon-rettale. I risultati controversi degli studi sull'uomo non permettono ancora conclusioni sul rischio di promozione tumorale. L'EFSA, alla luce di tali incertezze, ha sottolineato la necessità di ulteriori studi. Un recente studio ha mostrato come sia la carenza che l'eccesso di AF alterino i meccanismi immunitari nell'epitelio del colon umano, effetto potenzialmente correlato alla promozione tumorale (11). Uno studio interessante svolto negli Stati Uniti ha evidenziato in una coorte di bambini di 1-8 anni di età, una bassa incidenza di carenza di folati, e alto rischio di superamento dell'UL, soprattutto in relazione al consumo concomitante di supplementi vitaminici e alimenti fortificati (12), suggerendo la necessità di ulteriori indagini sui possibili effetti avversi di un eccesso di AF in bambini e adolescenti.

La valutazione degli effetti benefici dell'AF andrebbe inoltre riconsiderata nel contesto più ampio della dieta e degli stili di vita, congiuntamente all'azione di altri nutrienti coinvolti nei maggiori processi di metilazione e, quindi, del metabolismo dell'AF stesso.

## Interazioni con altre sostanze presenti negli alimenti

Il metabolismo intracellulare aminoacidico e quello nucleotidico (*One-carbon metabolism*) sono mediati da numerosi nutrienti essenziali, in particolare dall'AF, ma anche dalle vitamine B12, B6, B2, nonché dall'apporto di metionina; ne consegue l'importanza dello status ottimale dei fattori dietetici i quali modulano il corretto utilizzo nell'organismo e non solo il corretto apporto di AF.

Interferenze nel metabolismo di unità monocarboniose (*one-carbon metabolism*), causate da squilibri nutrizionali o polimorfismi genetici degli enzimi coinvolti, possono risultare in una compromissione dei processi di sintesi/riparazione del DNA nonché in una espressione genica aberrante (13). Inoltre, la biodisponibilità dei folati potrebbe essere influenzata dallo status dello zinco in quanto gli enzimi sono zinco-dipendenti. Tuttavia, i meccanismi e le conseguenze derivanti dalla possibile interazione fra zinco e folati e/o AF non sono ancora stati chiariti (14). Recenti dati indicano anche l'importanza delle interazioni fra AF, vitamina B12 e acido

docosaesaenoico nella regolazione della metilazione del DNA durante lo sviluppo intrauterino (15, 16). Alcuni alimenti possono modulare la biodisponibilità dei folati, ad esempio il consumo di latte bovino la aumenta (17), mentre le catechine contenute nel tè verde, inibendo l'attività dell'enzima diidrofolato reductasi, riducono la sintesi della forma attiva circolante (18).

Infine, il fabbisogno di AF potrebbe essere aumentato dalla presenza di contaminanti alimentari. L'AF velocizza i processi di metilazione che sono alla base della detossificazione dell'arsenico, soprattutto se somministrato assieme alla vitamina B12 (19); inoltre quest'ultima facilita il primo passo della metilazione dell'arsenico in soggetti con sufficiente apporto di folati (20). Le fumonisine, micotossine che contaminano i cereali soprattutto il mais, possono interferire con l'assorbimento dei folati e aumentare il rischio di DTN (21).

## **Nuove evidenze e implicazioni sulla biodisponibilità dei folati**

La biodisponibilità dei folati dipende da diversi fattori tra cui la matrice alimentare, la loro ridotta stabilità, la presenza di alcuni costituenti della dieta che potrebbero aumentarne la stabilità durante la digestione ed, infine, il metodo di cottura e conservazione (22). La biodisponibilità dipende inoltre da fattori individuali, stati fisiologici dell'organismo (gravidanza, allattamento) e dai genotipi.

Dall'analisi e dalla revisione degli studi condotti tra gli anni '80 e gli anni '90 si era giunti alla conclusione che la biodisponibilità dei folati provenienti da fonti alimentari poteva essere stimata al 50% rispetto a quella dell'AF sintetico e che quella dell'AF aggiunto agli alimenti fortificati fosse circa dell'85% (23, 24), mentre l'AF presente nei supplementi vitaminici si dimostrava in tutti gli studi completamente biodisponibile. Sulla base di queste considerazioni nel 1998 l'*Institute of Medicine* decise di adottare come unità di misura per l'indicazione dei livelli di assunzione raccomandati (25) il sistema dei folati equivalenti nel quale: 1 µg di folati da fonti alimentari corrisponde ad 1 µg di folati equivalenti, 1 µg di AF presente come fortificante negli alimenti ad 1,7 µg di Folati Equivalenti e 1 µg di AF da supplementi a 2 µg di folati equivalenti. In seguito alle raccomandazioni statunitensi, altri documenti come i D-A-CH redatti per la Germania, Austria e Svizzera (26), le raccomandazioni dei Paesi Nord europei (27) e il documento europeo WHO/FAO (28) hanno deciso di esprimere le raccomandazioni in termini di folati equivalenti.

Recentemente, però, l'uso dei folati equivalenti è oggetto di discussione: alcuni trial clinici hanno dimostrato che diete ricche in alimenti fonti di folati quali frutta e verdura, sono in grado di aumentare la folatemia plasmatica ed eritrocitaria e di ridurre l'omocisteinemia plasmatica con la stessa efficacia del supplemento vitaminico a base di AF (29-31). Inoltre, altri lavori scientifici (32, 33) hanno evidenziato che, nei Paesi Bassi, le donne che seguono un'alimentazione di tipo "mediterraneo (basata principalmente sul consumo di frutta, verdura, cereali integrali e pesce) hanno un rischio ridotto per i DTN e malformazioni cardiache.

Da questi studi si evince che il concetto di biodisponibilità dei folati non può essere limitato alla valutazione degli effetti di un singolo alimento, bensì all'intera dieta, sistema più complesso che può modificare, anche in modo determinante, la biodisponibilità di questi composti (18).

I nutrizionisti e i medici italiani sono orientati a non adottare il concetto di folati equivalenti nell'espressione di livelli di assunzione raccomandati in folati, allo scopo di promuovere l'apporto di folati attraverso fonti naturali, limitando l'uso degli alimenti fortificati e dei supplementi vitaminici a particolari condizioni fisiologiche o in vista di una gravidanza.

## Effetti benefici e effetti avversi nelle diverse fasce di popolazione di dosi elevate di AF

I folati sono nutrienti essenziali alle funzioni primarie dell'organismo e la loro carenza può portare a serie complicazioni.

In questa sezione consideriamo l'evidenza di effetti protettivi dell'AF nei confronti del rischio di alcune patologie e dei possibili effetti avversi nel caso di sovradosaggio. Mentre l'assunzione di AF nelle dosi e nei tempi raccomandati per le donne in età fertile porta a benefici inconfutabili, alte dosi di AF al di sopra dell'UL, soprattutto in determinate fasce di popolazione, non sembrano sortire alcun beneficio aggiuntivo; anzi, l'esposizione prolungata porta alla comparsa di AF non metabolizzato nel plasma associato all'aumento di rischio di altre patologie che si pensava potessero essere prevenute se non addirittura curate con la supplementazione di AF.

La validità della supplementazione periconcezionale con AF per la riduzione dei DTN è indiscussa; l'effetto sulla riduzione di altre malformazioni è meno evidente, ma sostenuto comunque da evidenze scientifiche. La supplementazione con acido folico dove è presente la fortificazione non offre ulteriori benefici nella riduzione di incidenza della spina bifida, mentre l'assunzione di folati naturali della dieta offre benefici aggiuntivi (34). Gli eventuali effetti protettivi dell'AF a lungo termine sullo sviluppo possono rappresentare un nuovo campo di indagine: un recente studio sperimentale sui ratti ha mostrato come la supplementazione con AF in gravidanza può avere effetti positivi sul metabolismo di glucidi e grassi e modula la espressione di recettori nucleari coinvolti nel metabolismo energetico (PPAR e LXR) nel fegato. Gli effetti osservati sono comunque modulati dalla dieta post-natale, ma non vi è una chiara correlazione fra la espressione genica e il fenotipo (35).

Appaiono ancora deboli le evidenze epidemiologiche sui possibili effetti protettivi di AF nei confronti di patologie cronico-degenerative dell'adulto quali quelle cardiovascolari (*CardioVascular Disease*, CVD), i deficit dei processi cognitivi legati all'età, la depressione, le neuropatie e i tumori. Numerosi studi osservazionali hanno associato una dieta basata sul consumo prevalente di alimenti di origine vegetale con un ridotto rischio di CVD e di alcuni tumori quali il cancro del colon-retto. Sulla base di queste evidenze epidemiologiche, diversi studi randomizzati e controllati sono stati avviati per valutare l'effetto delle vitamine del gruppo B, tra cui l'AF, e rischio di tumori. L'AF sembra essere inversamente associato al rischio di cancro del colon-retto solo nei primi stadi pre-adenoma (36). Un effetto protettivo dei folati nella dieta è stato osservato anche per il carcinoma pancreatico limitatamente, però, ai gruppi di popolazione con uno status insufficiente (37).

Data la capacità dell'AF di abbassare i livelli ematici di omocisteina è stata a lungo ipotizzata una sua possibile azione benefica nei confronti di varie patologie croniche. Tuttavia la riduzione di omocisteinemia e la maggiore disponibilità di composti metilici forniti da supplementi vitaminici non sembra essere sufficiente per influenzare la metilazione del DNA genomico (38). Pertanto, la riduzione dell'omocisteinemia sembra essere un biomarcatore piuttosto che un fattore diretto di riduzione del rischio.

Nei Paesi come USA e Canada, la fortificazione obbligatoria e facoltativa con AF ha migliorato lo stato di nutrizione per i folati di una grande parte della popolazione. Secondo i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), circa il 40% degli anziani ( $\geq 60$  anni) negli Stati Uniti presenta AF non metabolizzato nel plasma, che persiste anche dopo il digiuno, soprattutto in soggetti con concomitante assunzione di supplementi e cibi fortificati. Data la possibilità che l'eccessiva esposizione all'AF possa essere correlata a rischio di promozione tumorale, il monitoraggio dei livelli di AF non metabolizzato è auspicabile nelle

popolazioni soggette a fortificazione obbligatoria (39). Anche in un Paese europeo come l'Irlanda ove la fortificazione obbligatoria non è presente ma vi è un'alta diffusione di integratori e alimenti fortificati, la presenza di AF non metabolizzato nella popolazione over 60 è pari al 94% rappresentando in media l'1.3% dei folati plasmatici totali (40).

A tale proposito, diversi studi che hanno valutato gli effetti della supplementazione hanno contribuito all'aumento delle incertezze riguardanti l'assunzione di dosi elevate di AF: uno studio (41) condotto su circa 7000 cardiopatici ha mostrato come nel gruppo che ha ricevuto un'integrazione di AF e vitamina B12 (a dosi, rispettivamente, di 0,8 mg/d e 0,4 mg/d) in associazione con vitamina B6 o B12 è stato osservato un incremento dell'incidenza e della mortalità in particolare per tumori ematologici e polmonari, e nessun beneficio a carico della riduzione di CVD.

Lo AF sembra essere inversamente associato ad un aumento del rischio cancro del colon-retto nel caso di lesioni precancerose pre-esistenti, suggerendo così un duplice ruolo dell'AF dipendente dalla dose e dal tempo in cui è somministrato (36). I dati più preoccupanti sul possibile rischio di eccesso di AF provengono da studi riguardanti popolazioni esposte a fortificazione obbligatoria, soprattutto se concomitante con l'uso di integratori vitaminici capaci di modificare l'associazione tra geni implicati nel metabolismo dei folati e rischio di cancro colon-rettale (42). 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 (43). Un'ipotesi di grande interesse è che l'eccesso di AF interferisca con l'immunità dell'organismo nei confronti dei processi tumorali: in donne in menopausa i livelli plasmatici di AF non metabolizzato sono inversamente associati all'attività delle cellule Natural Killer (44). Sia l'eccesso che la carenza di AF possono alterare i processi immunitari nell'epitelio del colon (11).

Una seria lacuna conoscitiva riguarda i possibili effetti dell'eccesso di AF nell'organismo in via di sviluppo. AF non metabolizzato è stato trovato anche in campioni di sangue del cordone ombelicale, sebbene non sembrerebbe accumularsi nel feto (46). Negli USA, AF non metabolizzato è regolarmente presente anche nel latte materno, rappresentando circa l'8% dei folati totali (47). Nel ratto, un'alta esposizione intrauterina associata all'esposizione attraverso la dieta nello svezzamento aumenta il rischio di tumori mammari nella prole; tale promozione tumorale potrebbe essere mediata in parte dall'alterazione della metilazione del DNA e dell'attività della metiltrasferasi (48). Anche se, date le differenze nel metabolismo, è difficile estrapolare direttamente questi dati all'essere umano (49).

Il rapporto fra folati e cancro mammario è oggetto di crescente interesse, ma gli studi disponibili non consentono ancora di raggiungere conclusioni. Tali studi sono stati effettuati in popolazioni diverse dal punto di vista genetico, degli stili alimentari e dell'assunzione di alimenti fortificati (Cina, Giappone, USA, Scandinavia); mentre si è data attenzione alla tipizzazione clinica (tumore pre- o post-menopausa, istotipo), purtroppo l'assunzione di "folati" è stata misurata generalmente in modo indiretto tramite questionario. Fra gli studi effettuati in Europa, in due consistenti coorti svedesi è stato osservato un effetto protettivo a lungo termine di alte assunzioni di folati nella dieta verso le assunzioni basse, al limite del fabbisogno; tuttavia i risultati erano parzialmente contraddittori riguardo all'istotipo, rispettivamente positivo (50) e negativo per l'espressione dei recettori estrogeni (51). Per contro un modesto, ma 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 (52); interessanti i risultati di uno studio caso-controllo svedese, in cui i folati plasmatici totali sono associati ad un maggiore rischio di tumore, limitatamente al tipo positivo per il recettore estrogeno beta (53). Purtroppo, sinora nessuno studio ha valutato un eventuale rischio di cancro mammario in relazione ai livelli di AF libero. Tuttavia, gli studi disponibili indicano che il

tumore mammario va ulteriormente indagato come patologia potenzialmente importante per la valutazione rischio-beneficio di AF.

Un importante aspetto della valutazione dei possibili rischi derivanti da AF non metabolizzato è l'incidenza dei polimorfismi dei geni del metabolismo dei folati quali la metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), la diidrofolato reduttasi (DHFR) e il trasportatore dei folati (*Reduced Folate Carrier*, RFC). È possibile che l'AF non metabolizzato possa accumularsi, in particolare nei soggetti con comuni polimorfismi genetici associati a ridotta attività della DHFR. Infatti, nell'essere umano la conversione di AF in THF, che avviene nel fegato ad opera della DHFR, è un processo lento: i possibili benefici derivanti dall'assunzione di dosi elevate di AF potrebbero essere limitati dalla saturazione della DHFR, soprattutto in soggetti con ridotta attività enzimatica (49, 54).

In fasce di popolazione diverse dalle donne in età riproduttiva, ovvero bambini, uomini, donne oltre l'età fertile e 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.

Le attuali evidenze scientifiche non sono ancora in grado di chiarire i complessi meccanismi di azione dell'AF sia per quanto riguarda gli effetti protettivi che quelli avversi; il ruolo duale dell'AF sembra essere legato a tre variabili: la dose, la durata e la finestra dell'esposizione e le caratteristiche dei gruppi e/o dei soggetti esposti.

## Livelli di folati nella popolazione italiana

Dall'analisi della bibliografia più recente emerge una forte carenza di dati sullo stato di nutrizione per i folati della popolazione italiana. I valori riportati da tutti gli studi non soddisfano la raccomandazione WHO/CDC (28) per gli adulti in cui viene indicato un livello medio di 400 µg/pro capite/die.

Attualmente è in corso la valutazione dei livelli di assunzione sulla base dell'indagine INRAN-SCAI (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione – Studio sui Consumi Alimentari in Italia) riguardante i consumi alimentari in Italia (55) e sulla base di un nuovo database con dati analitici sul contenuto in folati negli alimenti più frequentemente consumati in Italia, tipici delle nostre produzioni e presenti sui nostri mercati. Questo studio fornirà dati sull'assunzione non solo di folati naturali dagli alimenti, ma dell'AF da supplementi e da alimenti fortificati. Dati preliminari dimostrano che il contributo all'apporto medio in folati da parte degli alimenti fortificati e degli integratori vitaminici nella popolazione italiana è molto ridotto (secondo i dati preliminari non ancora pubblicati di un'indagine del CRSA-INRAN in corso).

Tutti gli studi in Italia condotti su gruppi di popolazione riportano livelli medi di assunzione inferiori a quelli raccomandati per le donne in età fertile (56, 57). Lo studio INCHIANTI (58), condotto in una coorte piuttosto ampia (> 1300 soggetti), riporta livelli medi di assunzione di folati piuttosto bassi (254 µg/die) che si riflettono in bassi livelli di folati circolanti, particolarmente nei soggetti omozigoti per la variante TT del gene della MTHFR 677, che quindi costituiscono una sottopopolazione particolarmente a rischio di carenza. Il polimorfismo MTHFR-TT677, che rende meno efficiente l'enzima, ha una frequenza intorno al 20% (59).

Sarebbe interessante verificare possibili stati subcarenziali di zinco, B6 e B12 nella popolazione anziana italiana, in quanto elementi importanti in relazione a possibili strategie di promozione nutrizionale. In questo ambito andrebbero considerate le caratteristiche demografiche della popolazione italiana con bassissima natalità e crescente percentuale di popolazione anziana (60); inoltre in Italia la popolazione è composta ormai anche da consistenti gruppi di immigrati di provenienze molto diverse risultanti in stili alimentari e suscettibilità diverse. In genere la popolazione immigrata, almeno quella di prima generazione, presenta uno status socio-economico più basso e una minore conoscenza delle strategie di prevenzione.

Un altro aspetto da approfondire è l'aumento dell'uso di integratori vitaminici che interessa soprattutto donne di livello socio-culturale medio alto, persone che praticano assiduamente attività sportiva e persone con stili alimentari salutisti; è interessante notare come l'uso di integratori sia più presente in gruppi di popolazione verosimilmente con minore rischio di stati carenziali.

## **Strategie alternative alla fortificazione obbligatoria: arricchimento e biofortificazione degli alimenti**

Alla luce delle tante incertezze sollevate dalle evidenze scientifiche (4) la fortificazione obbligatoria delle farine non è al momento una strategia praticabile in Europa e in Italia. Tuttavia anche la promozione dell'uso volontario di alimenti fortificati e di integratori ha le stesse controindicazioni della fortificazione obbligatoria, forse con rischi anche maggiori di superare l'UL di AF in alcuni gruppi.

Alcune alternative volte ad incrementare l'assunzione di folati sono l'arricchimento degli alimenti attraverso la mangimistica, intervenendo su matrici alimentari idonee quali latte e uova, e la biofortificazione degli alimenti.

È necessario fare una distinzione tra fortificazione, arricchimento e biofortificazione di alimenti:

- fortificare significa aggiungere nutrienti non presenti (o presenti in quantità modeste) in origine in quantità maggiori rispetto a quelle presenti prima dei processi di lavorazione/raffinamento: un esempio è il sale iodato, il cui uso è promosso in Italia (61);
- arricchire vuol dire ripristinare i nutrienti che erano presenti in origine (e nelle stesse quantità) che sono andati persi durante i processi di lavorazione.
- biofortificare significa ingegnerizzare piante edibili per aumentarne i nutrienti presenti in origine.

L'arricchimento è una strategia attraente ma debbono venire considerate alcune problematiche quali l'identificazione di alimenti carrier o matrici alimentari in grado di aumentarne la biodisponibilità e adeguati per consumo, ovvero in grado di garantire l'apporto necessario a coprire il fabbisogno; l'identificazione della tipologia del consumatore degli alimenti ovvero arricchire alimenti che siano abitualmente consumati dai gruppi di popolazione più a rischio di carenza: ad esempio negli USA la fortificazione della farina di grano non ha raggiunto efficacemente la popolazione di origine latino-americana in quanto consumatrice soprattutto di farina di mais (62). In ultimo la promozione degli alimenti fortificati o arricchiti potrebbe essere fuorviante, indicandoli come "sostituti" di una dieta sana ed equilibrata.

La supplementazione con AF dei mangimi porta ad un modesto arricchimento del contenuto di folati totali nelle uova senza presentare il rischio di superare l'UL (63). Tuttavia il beneficio aggiuntivo che si ottiene è minimo: 25 µg die pari ad 1/16 della dose raccomandata alle donne che non escludono attivamente la gravidanza (64).

È ben nota la capacità di alcuni ceppi di batteri lattici (lattobacilli) di sintetizzare vitamine idrosolubili tra cui folati, riboflavina e vitamina B12; la possibile elaborazione di cibi funzionali fermentati, ottenuti con i lattobacilli aumentando il contenuto e la biodisponibilità delle vitamine del gruppo B, potrebbe rappresentare una alternativa alla fortificazione (65).

Alcuni ceppi producono 5-MTHF, forma biologicamente attiva che non maschera la carenza di vitamina B12 e non è influenzata da eventuali polimorfismi genetici dell'enzima 5MTHF riduttasi; ad esempio, lo *Streptococcus thermophilus* da cui si può ottenere uno yogurt con un contenuto di 5-MTHF sei volte maggiore rispetto al controllo dopo 12 ore di fermentazione (66). Inoltre i probiotici sono già largamente utilizzati per i loro benefici sulla flora batterica intestinale, il sistema immunitario e la riduzione del colesterolo. La selezione e la combinazione dei ceppi microbici è fondamentale perché, mentre alcune specie producono folati altre (come il *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*) sono consumatrici di folati. Una molecola di folato contiene una parte di pterina, originatasi dal 6-idrossimetil-7,8-dihydropterin pirofosfato (DHPPP), legata al para-aminobenzoico (pABA, vitamina B10). Quindi la biosintesi de novo richiede entrambi i precursori, DHPPP e pABA. Essendo in grado di produrre DHPPP, diversi lattobacilli (es. *L. plantarum*, *L. sakei*, *L. delbrueckii*, *L. reuteri*, *L. helveticus*, e *L. fermentum*) potrebbero essere considerati come potenziali produttori di folati se coltivati in presenza di pABA (67). La limitazione relativa alla presenza di pABA potrebbe precludere l'utilizzo dei lattobacilli per la produzione di cibi funzionali. Ratti alimentati con bifidobatteri produttori di folati hanno mostrato un aumento dei livelli plasmatici di folato, confermando che la vitamina viene prodotta in vivo e assorbita. Uno studio sull'uomo con gli stessi ceppi ha mostrato un significativo aumento della concentrazione di folati nelle feci, indicando un aumento della produzione intestinale (68); tuttavia mancano ancora dati su un eventuale effetto sul livello plasmatico.

Una ulteriore alternativa potrebbe essere fornita dalla biofortificazione, ovvero il potenziamento di un alimento già di per sé ricco di folati. Un esempio può essere rappresentato dagli spinaci che presentano notevoli differenze tra le diverse cultivar (69). L'uso della genomica per creare cultivar arricchite in folati presenta ad oggi molte incognite soprattutto in relazione ai processi di omeostasi, catabolismo, trasporto di membrana e stoccaggio vacuolare. La comprensione di tali processi, che richiedono approfondimenti di biochimica e -omiche, dovrebbe portare a miglioramenti nelle attuali strategie di biofortificazione (70).

Infine, la promozione di corretti stili alimentari deve essere necessariamente integrata con la conoscenza di metodi di preparazione dei cibi volti a preservarne i benefici nutrizionali: la perdita di folati, che in casi estremi può arrivare sino al 99%, dipende dal tipo di alimento, dal metodo e dalla durata di cottura (71). Ad esempio la cottura al vapore, anche se prolungata, è la più indicata al fine di ridurre le perdite di folati in spinaci e broccoli (72). Essendo i folati idrosolubili si raccomanda di bollire in poca acqua e per un tempo ridotto (73).

## Conclusioni e raccomandazioni

Nell'attesa di ulteriori sviluppi della ricerca nel campo dell'innovazione alimentare e agronomica, è indispensabile continuare a promuovere la supplementazione periconcezionale dell'acido folico, principalmente nelle fasce di popolazione più esposte a carenze derivanti da abitudini alimentari e status socio-economico disagiato.

La promozione di un'adeguata assunzione di folati deve avvenire nel contesto del miglioramento degli stili alimentari e presuppone l'educazione del cittadino e degli operatori della ristorazione collettiva. È importante diffondere la conoscenza di metodi di cottura e conservazione volti a preservare al meglio il contenuto di folati negli alimenti.

Le campagne di educazione alimentare dovranno essere mirate sia alle donne in età fertile, che alla popolazione generale, con particolare riguardo ai bambini: occorre aumentare il consumo di alimenti di origine vegetale, attraverso la proposta di modelli semplici e pratici da adottare, che siano facilmente perseguibili all'interno del nostro stile di vita, che ci riportino ad un legame con il nostro territorio, e a riavvicinarci ad alla tradizione culturale della "Dieta Mediterranea".

## Bibliografia

1. Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D. (Ed.). *Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34).
2. Salerno P, Bianchi F, Pierini A, Baldi F, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies. *Ann Ig* 2008;20(6):519-30.
3. Taruscio D, Carbone P, Granata O, Baldi F, Mantovani A. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors* 2011;37(4):280-4.
4. EFSA (European Food Safety Authority). *ESCO Report on analysis of risks and benefits of fortification of food with folic acid*. Parma: EFSA; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/3e.pdf>; ultima consultazione al 13/09/2012.
5. European Commission - Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate*. Brussel: European Commission; 2000. (SCF/CS/NUT/UPPLEV/18). Disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf); ultima consultazione 10/10/2012.
6. Istituto Superiore di Sanità – Centro Nazionale Malattie Rare. *Tabella alimenti ricchi in folati*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: [www.iss.it/binary/acid/cont/tabella.1154705795.pdf](http://www.iss.it/binary/acid/cont/tabella.1154705795.pdf); ultima consultazione 10/10/2012.
7. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(8):535-48.
8. Giorgino F. L'acido folico in ostetricia e ginecologia. 2009. Disponibile all'indirizzo: [www.cybermedica.org/ecm/db/scripts/sys/show\\_htmlpage.php?hp=home%2Fginecologo2003%2Fattualita%2F08\\_giorgino\\_acido\\_folico.html](http://www.cybermedica.org/ecm/db/scripts/sys/show_htmlpage.php?hp=home%2Fginecologo2003%2Fattualita%2F08_giorgino_acido_folico.html); ultima consultazione 13/09/2012.
9. Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32(1):82-8.
10. Istituto Superiore di Sanità – Centro Nazionale Malattie Rare. *Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: [www.iss.it/binary/acid/cont/raccomandazione.1154944407.pdf](http://www.iss.it/binary/acid/cont/raccomandazione.1154944407.pdf); ultima consultazione 13/09/2012.
11. Protiva P, Mason JB, Liu Z, Hopkins ME, Nelson C, Marshall JR, Lambrecht RW, Pendyala S, Kopelovich L, Kim M, Kleinstein SH, Laird PW, Lipkin M, Holt PR. Altered folate availability modifies the molecular environment of the human colorectum: implications for colorectal carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(4):530-43.
12. Yeung LF, Cogswell ME, Carriquiry AL, Bailey LB, Pfeiffer CM, Berry RJ. Contributions of enriched cereal-grain products, ready-to-eat cereals, and supplements to folic acid and vitamin B-12 usual intake and folate and vitamin B-12 status in US children: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2003-2006. *Am J Clin Nutr* 2011;93(1):172-85.
13. Lim U, Wang SS, Hartge P, Cozen W, Kelemen LE, Chanock S, Davis S, Blair A, Schenk M, Rothman N, Lan Q. Gene-nutrient interactions among determinants of folate and one-carbon metabolism on the risk of non-Hodgkin lymphoma: NCI-SEER case-control study. *Blood* 2007;109(7):3050-9.

14. Król E, Krejpcio Z, Chmurzynska A. Folic acid and protein content in maternal diet and postnatal high-fat feeding affect the tissue levels of iron, zinc, and copper in the rat. *Biol Trace Elem Res* 2011;144(1-3):885-93.
15. Kulkarni A, Dangat K, Kale A, Sable P, Chavan-Gautam P, Joshi S Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats. *PLoS One* 2011;10;6(3):e17706.
16. Roy S, Kale A, Dangat K, Sable P, Kulkarni A, Joshi S. Maternal micronutrients (folic acid and vitamin B(12)) and omega 3 fatty acids: Implications for neurodevelopmental risk in the rat offspring. *Brain Dev* 2012;34(1):64-71.
17. Picciano MF, West SG, Ruch AL, Kris-Etherton PM, Zhao G, Johnston KE, Maddox DH, Fishell VK, Dirienzo DB, Tamura T. Effect of cow milk on food folate bioavailability in young women. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1565-9.
18. Ye R, Ren A, Zhang L, Li Z, Liu J, Pei L, Zheng X. Tea drinking as a risk factor for neural tube defects in northern china. *Epidemiology* 2011;22(4):491-6.
19. Hall MN, Liu X, Slavkovich V, Ilievski V, Mi Z, Alam S, Factor-Litvak P, Ahsan H, Graziano JH, Gamble MV. Influence of cobalamin on arsenic metabolism in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2009;117(11):1724-9.
20. Majumdar S, Maiti A, Karmakar S, Das AS, Mukherjee S, Das D, Mitra C. Antiapoptotic efficacy of folic acid and vitamin B(12) against arsenic-induced toxicity. *Environ Toxicol* 2012;27(6):351-63.
21. Gelineau-van Waes J, Voss KA, Stevens VL, Speer MC, Riley RT. Maternal fumonisin exposure as a risk factor for neural tube defects. *Adv Food Nutr Res* 2009;56:145-81.
22. McNulty H, Pentieva K. Folate bioavailability. *Proc Nutr Soc* 2004;63:529-36.
23. Gregory JF, 3rd. Bioavailability of folate. *Eur J Clin Nutr* 1997;51 Suppl 1: S54-9.
24. Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF, 3rd. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(6):1388-97.
25. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. National Academy Press (Ed.). Washington DC; 1998. p. 196-305.
26. German Nutrition Society, Austrian Nutrition Society, Swiss Society for Nutrition Research, Swiss Nutrition Association: *Reference Values for Nutrient Intake (D-A-CH)*. Frankfurt am Main, Umschau/Braus, 2000.
27. Nordic Nutrition Recommendations. Folate. In: Nordic Council of Ministers (Ed.). *Integrating nutrition and physical activity*. 4th edition., Copenhagen; 2004. p. 287-96.
28. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition*. Geneve, Roma: WHO, FAO; 2004. Disponibile all'indirizzo: [www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/index.html); ultima consultazione 10/10/2012.
29. Brouwer IA, van Dusseldorp M, West CE, et al. Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in humans in a dietary controlled trial. *J Nutr* 1999;129:1135-9.
30. Ruggeri S, Vahteristo LT, Aguzzi A, Finglas P, Carnovale E. Determination of folate vitamers in food and in Italian reference diet by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 1999;855(1):237-45.

31. Winkels RM, Brouwer IA, Siebelink E, Katan MB, Verhoef P. Bioavailability of food folates is 80% of that of folic acid. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2):465-73.
32. Vujkovic M, Steegers EA, Looman CW, Ocké MC, van der Spek PJ, Steegers-Theunissen RP. The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring. *BJOG* 2009;116(3):408-15.
33. Obermann-Borst S, Vujkovic M, de Vries J, Wildhagen M, Looman C, de Jonge R, Steegers E, Steegers-Theunissen R. A maternal dietary pattern characterised by fish and seafood in association with the risk of congenital heart defects in the offspring. *BJOG* 2011;118(10):1205-15.
34. Ahrens K, Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Folic Acid Intake and Spina Bifida in the Era of Dietary Folic Acid Fortification. *Epidemiology* 2011;22(5):731-7.
35. Chmurzynska A, Stachowiak M, Gawecki J, Pruszyńska-Oszmalek E, Tubacka M. Protein and folic acid content in the maternal diet determine lipid metabolism and response to high-fat feeding in rat progeny in an age-dependent manner. *Genes Nutr* 2012;7(2):223-34.
36. Lee JE, Willett WC, Fuchs CS, Smith-Warner SA, Wu K, Ma J, Giovannucci E. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):817-25.
37. Sanchez GV, Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ. Is dietary fat, vitamin D, or folate associated with pancreatic cancer? *Mol Carcinog* 2012;51(1):119-27.
38. Pizzolo F, Blom HJ, Choi SW, Girelli D, Guarini P, Martinelli N, Stanzial AM, Corrocher R, Olivieri O, Friso S. Folic Acid effects on s-adenosylmethionine, s-adenosylhomocysteine, and DNA methylation in patients with intermediate hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Nutr* 2011;30(1):11-8.
39. Bailey RL, Mills JL, Yetley EA, Gahche JJ, Pfeiffer CM, Dwyer JT, Dodd KW, Sempos CT, Betz JM, Picciano MF. Unmetabolized serum folic acid and its relation to folic acid intake from diet and supplements in a nationally representative sample of adults aged > or =60 y in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(2):383-9.
40. Boilson A, Staines A, Kelleher CC, Daly L, Shirley I, Shrivastava A, Bailey SW, Alverson PB, Ayling JE, McDermott AP, Maccosy A, Scott JM, Sweeney MR. Unmetabolized folic acid prevalence is widespread in the older Irish population despite the lack of a mandatory fortification program. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):613-21.
41. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, Njølstad I, Refsum H, Nilsen DW, Tverdal A, Meyer K, Vollset SE. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302(19):2119-26.
42. Levine AJ, Figueiredo JC, Lee W, Conti DV, Kennedy K, Duggan DJ, Poynter JN, Campbell PT, Newcomb P, Martinez ME, Hopper JL, Le Marchand L, Baron JA, Limburg PJ, Ulrich CM, Haile RW. A candidate gene study of folate-associated one carbon metabolism genes and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1812-21.
43. Goldman ID, Chattopadhyay S, Zhao R, Moran R. The antifolates: evolution, new agents in the clinic, and how targeting delivery via specific membrane transporters is driving the development of a next generation of folate analogs *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(12):1409-23.
44. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, Selhub J, McTiernan A, Yasui Y, Oral E, Potter JD, Ulrich CM. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *Natural Killer J Nutr* 2006;136(1):189-94.
45. Protiva P, Mason JB, Liu Z, Hopkins ME, Nelson C, Marshall JR, Lambrecht RW, Pendyala S, Kopelovich L, Kim M, Kleinstein SH, Laird PW, Lipkin M, Holt PR. Altered folate availability modifies the molecular environment of the human colorectum: implications for colorectal carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(4):530-43.

46. Obeid R, Kasoha M, Kirsch SH, Munz W, Herrmann W. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1416-22.
47. Houghton LA, Yang J, O'Connor DL. Unmetabolized folic acid and total folate concentrations in breast milk are unaffected by low-dose folate supplements. *Am J Clin Nutr* 2009;89(1):216-20.
48. Ly A, Lee H, Chen J, Sie KK, Renlund R, Medline A, Sohn KJ, Croxford R, Thompson LU, Kim YI. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring. *Cancer Res* 2011;71(3):988-97.
49. Bailey SW, Ayling JE. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(36):15424-9.
50. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Folate intake and risk of breast cancer by estrogen and progesterone receptor status in a Swedish cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(12):3444-9.
51. Harris HR, Bergkvist L, Wolk A. Folate intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(1):243-50.
52. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient intake and breast cancer characteristics among postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(5):360-5.
53. Ericson U, Borgquist S, Ivarsson MI, Sonestedt E, Gullberg B, Carlson J, Olsson H, Jirström K, Wirfält E. Plasma folate concentrations are positively associated with risk of estrogen receptor beta negative breast cancer in a Swedish nested case control study. *J Nutr* 2010;140(9):1661-8.
54. Kalmbach RD, Choumenkovitch SF, Troen AP, Jacques PF, D'Agostino R, Selhub J. A 19-Base Pair Deletion Polymorphism in Dihydrofolate Reductase Is Associated with Increased Unmetabolized Folic Acid in Plasma and Decreased Red Blood Cell Folate. *J Nutr* 2008;138(12):2323-7.
55. Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, Sette S, Le Donne C, Turrini A; INRAN-SCAI 2005-06 Study Group. The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-06: main results in terms of food consumption. *Public Health Nutr* 2009;12(12):2504-32.
56. Sofi F, Vecchio S, Giuliani G, Martinelli F, Marcucci R, Gori AM, Fedi S, Casini A, Surrenti C, Abbate R, Gensini GF. Dietary habits, lifestyle and cardiovascular risk factors in a clinically healthy Italian population: the 'Florence' diet is not Mediterranean. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(4):584-91.
57. Polito A, Intorre F, Andriollo-Sanchez M, Azzini E, Raguzzini A, Meunier N, Ducros V, O'Connor JM, Coudray C, Roussel AM, Maiani G. Estimation of intake and status of vitamin A, vitamin E and folate in older European adults: the ZENITH. *Eur J Clin Nutr* 2005;59 Suppl 2:S42-7.
58. Gori AM, Sofi F, Corsi AM, Gazzini A, Sestini I, Lauretani F, Bandinelli S, Gensini GF, Ferrucci L, Abbate R. Predictors of vitamin B6 and folate concentrations in older persons: the InCHIANTI study. *Clin Chem* 2006;52(7):1318-24.
59. Agodi A, Barchitta M, Valenti G, Marzagalli R, Frontini V, Marchese AE. Increase in the prevalence of the MTHFR 677 TT polymorphism in women born since 1959: potential implications for folate requirements. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(12):1302-8.
60. Istituto Nazionale di Statistica. *Tabella Struttura per età della popolazione al 1° gennaio - Anni 2008-2011*. Roma: ISTAT; 2012. Disponibile all'indirizzo: [demo.istat.it/altridati/indicatori/2010/Tab\\_6.pdf](http://demo.istat.it/altridati/indicatori/2010/Tab_6.pdf); ultima consultazione 13/09/2012.
61. Olivieri A. *Il sale iodato*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/osnami/citt/cont.php?id=40&lang=1&tipo=13>; ultima consultazione al 13/09/2012.
62. Fleischman AR, Oinuma M. Fortification of corn masa flour with folic acid in the United States. *Am J Public Health* 2011;101(8):1360-4.
63. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific Opinion on the safety and efficacy of folic acid as a feed additive for all animal species. *EFSA Journal* 2012;10(5):2674.

64. Sheehy T, Sharma S. Use of FAO food balance sheets to estimate the potential ability of novel folate-enriched eggs to increase the folate supply in European Union countries. *Public Health Nutr* 2010; 31:1-6.
65. LeBlanc JG, Laiño JE, del Valle MJ, Vannini V, van Sinderen D, Taranto MP, de Valdez GF, de Giori GS, Sesma F. B-group vitamin production by lactic acid bacteria--current knowledge and potential applications. *J Appl Microbiol* 2011;111(6):1297-309.
66. Holasová M, Fiedlerová V, Roubal P, Pechačová M. Biosynthesis of folates by lactic acid bacteria and propionibacteria in fermented milk. *Czech J Food Sci* 2004;22:175-81.
67. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* 2011;3(1):118-34.
68. Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S179-84.
69. Shohag MJ, Wei YY, Yu N, Zhang J, Wang K, Patring J, He ZL, Yang XE. Natural variation of folate content and composition in spinach (*Spinacia oleracea*) germplasm. *J Agric Food Chem* 2011;59(23):12520-6.
70. Hanson AD, Gregory JF 3rd. Folate biosynthesis, turnover, and transport in plants. *Annu Rev Plant Biol* 2011;62:105-25.
71. Bassett MN, Sammán NC. Folate content and retention in selected raw and processed foods. *Arch Latinoam Nutr* 2010;60(3):298-305.
72. McKillop DJ, Pentieva K, Daly D, McPartlin JM, Hughes J, Strain JJ, Scott JM & McNulty H. The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br J. Nutr* 2002;88:681-8.
73. Han YH, Yon M, Hyun TH. Folate intake estimated with an updated database and its association to blood folate and homocysteine in Korean college students. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(2):246-54.

## ELEMENTI DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO DA RESIDUI DI ANTIBIOTICI NEL LATTE

Andrea Lombardo (a), Giovanni Pezzotti (b), Andrea Valiani (b), Tiziana Galli (a),  
Simonetta Amatiste (a), Claudia Guadagnoli (c), Luca Busani (d), Giovanni Brajon (a)

(a) Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Regioni Lazio e Toscana; Roma

(b) Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Perugia

(c) Azienda Sanitaria Locale n.3 Pistoia, Pistoia

(d) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Gli antibiotici sono largamente impiegati nell'allevamento da latte sin dagli anni '50, sia a scopo terapeutico e preventivo, sia come promotori della crescita (utilizzo vietato dal 2006). Secondo Busani *et al.* (2004) in Italia l'uso di antibiotici nella filiera latte è ancora largamente praticato: i principi attivi più usati nel trattamento delle mastiti sono cefalosporine, fluorochinoloni, aminopenicilline e penicilline del gruppo G (Busani *et al.*, 2004).

Tuttavia, sono poche le indagini sull'utilizzo degli antibiotici negli allevamenti da latte italiani e non si hanno stime precise della quantità impiegata. In linea generale, sull'impiego degli antibiotici in zootecnia si registrano attenzioni particolari sull'impatto che le classi farmacologiche usate in medicina umana hanno sulla salute pubblica, per due principali motivi: 1) la presenza di residui di sostanze antimicrobiche nel latte destinato all'alimentazione umana; 2) l'insorgenza di fenomeni di antibiotico-resistenza (AR) e la conseguente diffusione di patogeni poli-resistenti. Inoltre, l'uso di antibiotici nella produzione di latte può compromettere l'attitudine alla caseificazione, peggiorando la resa in formaggio. A titolo di esempio, l'uso del Ceftiofur per via parenterale nel trattamento delle mastiti crea difficoltà alla fermentazione del latte con conseguente compromissione della caseificazione, anche a concentrazioni inferiori ai limiti massimi di residui (*Maximum Residue Limits*, MRL) previsto dalla normativa (Bozzetti, 2010). Per questi motivi, gli strumenti adottati nella produzione di latte devono essere finalizzati alla prevenzione delle patologie animali e al corretto uso dei farmaci, nonché ad un efficiente sistema di monitoraggio dei residui.

In Italia, l'uso del farmaco veterinario è disciplinato dalla normativa europea e nazionale e il monitoraggio dei residui nei prodotti alimentari viene effettuato attraverso un apposito piano di controllo annuale: il Piano Nazionale Residui (PNR). Inoltre, le modalità di programmazione del piano dei controlli tiene conto di un sistema basato sull'analisi del rischio, ovvero la categorizzazione delle aziende che indirizza le modalità e la frequenza delle procedure di ispezione (Regione Toscana 2009; Regione Toscana 2010). Per quanto riguarda la valutazione degli esiti delle analisi di laboratorio condotte, si tiene conto degli MRL per ogni principio attivo nel latte alimentare. Non esiste solo in piano di controllo programmato a livello europeo ma, come previsto dai regolamenti comunitari (il cosiddetto "pacchetto igiene"), le aziende sono chiamate ad effettuare l'autocontrollo sul processo produttivo, seguendo il principio dell'analisi del rischio. Per quanto riguarda i test di laboratorio, vi sono pure ulteriori elementi da considerare, legati al tipo, che si differenzia in test di screening e test di conferma sui campioni positivi al test di screening. Secondo il PNR, i metodi ammessi come test di screening comprendono HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*), RIA (*RadioImmune Assay*), ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), e la prova microbiologica (quest'ultima la più comunemente utilizzata); per la conferma si utilizzano le metodiche HPLC/MS (*Mass Spectrometry*).

L'attività di controllo relativa alla presenza di residui di antibiotici nel latte è quindi riconducibile alle verifiche che l'OSA implementa nell'ambito del proprio sistema di autocontrollo alle quali si aggiungono quelle che il sistema di controllo ufficiale effettua nel rispetto dei piani nazionali o regionali e nel corso dell'attività di sorveglianza.

Per quanto attiene il PNR, i dati disponibili, relativi ai controlli effettuati secondo la programmazione del Piano Mirato nel triennio 2008-2010, indicano la totale assenza di non conformità su un numero di campioni che si mantiene pressoché costante per l'intero periodo di osservazione (Tabella 1).

Anche sui campioni effettuati al di fuori del Piano Mirato non sono stati registrati risultati non conformi (92 campioni nel 2009 e 394 campioni nel 2010, dati non disponibili per il 2008).

**Tabella 1. Numero di campioni di latte di massa analizzati per la ricerca di residui in Italia dal 2008 al 2010 nell'ambito dell'attività prevista dal Piano Mirato del Piano Nazionale Residui**

Anno	Specie	Numero di campioni per ricerca di antibiotici	Numero di campioni per ricerca di sulfamidici
2008	Bovino	190	160
	Bufalino	40	40
	Ovi-caprino	40	40
	<b>N. di non conformità</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
2009	Bovino	195	165
	Bufalino	40	40
	Ovi-caprino	40	40
	<b>N. di non conformità</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
2010	Bovino	200	170
	Bufalino	40	40
	Ovi-caprino	40	40
	<b>N. di non conformità</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Differenti invece sono i risultati ottenuti dall'analisi dei campioni in caso di "Sospetto", ovvero effettuati nei casi in cui si abbia il motivo di sospettare la presenza di residui. In questo caso, su 431 campioni nel 2008, 205 nel 2009 e nel 2010, le positività sono state rispettivamente 3, 1 e 3 (penicillina, ampicillina, oxitetraciclina).

È opportuno specificare che per il PNR le ricerche si limitano solo ad alcune classi di antibiotici (Chinolonici, Penicilline e Tetracicline) e ai sulfamidici e sono effettuate ricorrendo a tecniche analitiche strumentali in grado di determinare con precisione sia il tipo che la quantità di residuo eventualmente presente.

Per quanto riguarda invece la sorveglianza effettuata dagli Organi di vigilanza nell'ambito dell'attività per la valutazione dell'evoluzione nel tempo di fenomeni connessi alla sicurezza degli alimenti, si riportano i dati forniti dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche e dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Regioni Lazio e Toscana.

Su questi campioni di latte bovino e ovino si effettuano test di screening microbiologici commerciali, per la rilevazione generica di "sostanze inibenti". Questi metodi consentono la rilevazione contestuale della presenza di sostanze in grado di inibire la crescita batterica (tra cui antibiotici), però, non è sempre possibile la conferma e l'identificazione definitiva della/delle sostanze strumentale attraverso i metodi analitici-strumentali. Per alcune di queste molecole, inoltre, vi sono problemi legati alla sensibilità del metodo. Pertanto, un risultato positivo con un

metodo di screening microbiologico non sempre trova conferma ai successivi test di conferma e identificazione.

In Tabella 2 si riportano i risultati relativi al periodo 2005-2010 nelle regioni di Umbria e Marche e al triennio 2009-2011 nelle regioni di Lazio e Toscana, sia per quanto riguarda la sorveglianza sanitaria, che per i campioni effettuati in autocontrollo. Le percentuali di campioni positivi in sorveglianza sanitaria sono stati, rispettivamente, pari all'1,7% e all'1,0%, mentre per i campioni in autocontrollo sono state rispettivamente pari a 0,52% e 0,24%.

**Tabella 2. Risultati delle analisi effettuate in quattro Regioni dell'Italia centrale (Toscana, Lazio, Umbria e Marche)**

Regione	Periodo di riferimento	N. di campioni (% di positivi) analizzati per la sorveglianza sanitaria	N. di campioni (% di positivi) analizzati in autocontrollo
Umbria e Marche	2005-2010	966 (1,7%)	53170 (0,52%)
Lazio e Toscana	2009-2011	904 (1,0%)	15831 (0,24%)

La valutazione di questi risultati evidenzia la sostanziale efficienza del sistema di controllo e prevenzione; tuttavia, rimane aperto un interrogativo riguardo alla sensibilità dei test di screening di comune utilizzo nei confronti di alcune classi antibiotiche, soprattutto se presenti in basse concentrazioni (es. oxitetraciclina, diidrostreptomicina, trimethoprim e cefquinone) (Le Breton *et al.*, 2007).

Com'è noto, il principale problema sanitario legato alla presenza di residui di antibiotici nel latte è il rischio di indurre o trasferire resistenza agli antibiotici in batteri potenzialmente patogeni per l'uomo, soprattutto laddove il trattamento delle mastiti rappresenta uno dei principali interventi farmacologici nelle aziende da latte. Dalla letteratura risulta, tuttavia, che il fenomeno dell'AR nelle specie batteriche responsabili di mastite è abbastanza contenuto. A tale proposito, molti Autori sostengono che i benefici ottenuti con l'uso degli antibiotici nella filiera latte superano di gran lunga i rischi per la salute umana (Oliver & Murinda, 2012). Sebbene l'AR sia considerata un fenomeno ad eziologia multifattoriale sia ancora oggetto di discussione la relazione causa-effetto tra l'AR e uso di antibiotici per il trattamento delle mastiti, l'uso indiscriminato di questi farmaci può comunque contribuire all'insorgenza e alla diffusione di ceppi multiresistenti (Call *et al.*, 2008; Oliver & Murinda, 2012).

Per controllare il rischio dell'AR sono state elaborate e divulgate numerose linee guida per l'uso prudente degli antibiotici nella pratica zoiatrica.

Inoltre, è stata istituita una banca dati presso il "Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza" (CRAB) dell'Istituto Zooprofilattico del Lazio e della Toscana, finalizzata allo studio dei ceppi multiresistenti.

La Risoluzione del Parlamento europeo in materia di resistenza agli antibiotici del 12 maggio 2011 (Parlamento europeo, 2011), la Raccomandazione della Commissione Europea del 27 ottobre 2011 (Commissione Europea, 2011) e le recenti Conclusioni del Consiglio del 22 giugno 2012 (Unione Europea, 2012) sull'impatto della resistenza agli antibiotici nel settore della salute umana e nel settore veterinario – una prospettiva di tipo «One Health», hanno sancito la necessità di adottare su vasta scala l'uso prudente degli antibiotici sia in medicina umana che veterinaria, nonché l'osservanza delle buone pratiche di allevamento, al fine di ridurre la prescrizione di antimicrobici in stalla e di preservare l'efficacia di questi farmaci. Vengono inoltre promossi:

- la raccolta congiunta e l'analisi di dati epidemiologici attraverso la rete ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*: sorveglianza europea del consumo di antibiotici quali medicinali veterinari) da parte di tutti gli Stati Membri;
- l'attività di ricerca su nuove molecole antimicrobiche e su strategie alternative di prevenzione, cura e controllo (vaccinazioni, biosicurezza, miglioramento genetico, benessere animale ecc.) che consentano di ridurre l'uso di antibiotici.
- l'analisi del rischio di trasmissione all'uomo di ceppi resistenti attraverso gli alimenti di origine animale.
- l'attività di formazione dei professionisti sull'utilizzo appropriato degli antibiotici e dei metodi per ridurre la trasmissione degli agenti patogeni, compreso il controllo delle infezioni e le misure igieniche sia nel settore della salute umana sia in quello veterinario;
- l'incremento degli sforzi atti a sensibilizzare il pubblico circa i rischi della resistenza dei batteri dovuta all'utilizzo eccessivo degli agenti antimicrobici;
- l'attuazione della legislazione nazionale che proibisca ogni forma di vendita illegale di antibiotici, comprese le vendite illegali tramite Internet, sia nel settore della salute umana sia in quello veterinario;
- l'attività di monitoraggio e sorveglianza delle Autorità internazionali e nazionali competenti (*Food and Veterinary Office, Office International des Epizooties, World Health Organization*, Stati Membri dell'Unione Europea, ecc.) e la cooperazione internazionale.

## Conclusioni

In conclusione, il rischio da residui di antibiotici nel latte può essere prevenuto:

- utilizzando in modo limitato e prudente gli antibiotici, grazie ad una efficiente assistenza zoiatrica e all'adozione di buone pratiche di allevamento, nonché attraverso il rispetto delle norme di biosicurezza e di profilassi indiretta;
- minimizzando gli errori d'identificazione degli animali trattati, anche attraverso pedometri, transponder o altri dispositivi elettronici che impediscano all'animale trattato di accedere alla mungitura;
- sviluppando la ricerca in materia di sistemi integrati in grado di monitorare la presenza di residui di antimicrobici nel latte lungo tutte le fasi della filiera, principalmente in fase di mungitura e stoccaggio nei tank di raccolta aziendali (ad esempio, sistemi basati sui biosensori), al fine di creare un sistema di rilevazione rapido per il latte non conforme.

Il costo totale di gestione delle mastiti oscilla, infatti, tra 50€ e 350€ per capo all'anno (Bozzetti, 2010; Huijps *et al.*, 2010): pertanto, la prevenzione e la corretta gestione dell'antibiotico potrà inoltre ridurre le perdite economiche per gli allevatori.

## Bibliografia

- Bozzetti V. Residui di antibiotici nel latte. *Il latte* 2010;12:24-27.
- Busani L, Graziani C, Franco A, Di Egidio A, Binkin N, Battisti A. Survey of the knowledge, attitudes and practice of Italian beef and dairy cattle veterinarians concerning the use of antibiotics. *Vet Rec* 2004;4;155(23):733-8.
- Call DR, Davis MA, Sawant AA. Antimicrobial resistance in beef and dairy cattle production. *Anim Health Res Rev* 2008;9(2):159-67.

- Commissione Europea. Raccomandazione della Commissione del 27 ottobre 2011 sull'iniziativa di programmazione congiunta della ricerca «La sfida microbica — una minaccia emergente per la salute umana». *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* C 315/1 del 28/10/2011. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2011:315:0001:0003:IT:PDF>; ultima consultazione 21/12/12.
- Commissione Europea. Regolamento n. 37/2010 della Commissione del 22 dicembre 2009 concernente le sostanze farmacologicamente attive e la loro classificazione per quanto riguarda i limiti massimi di residui negli alimenti di origine animale. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 15/1 del 20/1/2010. Disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg\\_2010\\_37/reg\\_2010\\_37\\_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_it.pdf); ultima consultazione 21/12/12.
- Huijps K, Hogeveen H. Economics of mastitis. In: *Book of Abstracts of the 61st Annual Meeting of the European Association of Animal Production*; Heraklion, 23-27 August 2010. Book of Abstracts 16 (2010). p. 143. Disponibile all'indirizzo: [http://www.eaap.org/Previous\\_Annual\\_Meetings/2010Crete/Heraklion\\_2010\\_Abstracts.pdf](http://www.eaap.org/Previous_Annual_Meetings/2010Crete/Heraklion_2010_Abstracts.pdf); ultima consultazione 21/12/12.
- Italia. Decreto Legislativo 6 aprile 2006, n. 193. Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari. *Gazzetta Ufficiale* n.121 - *Supplemento Ordinario* n. 127, del 26 maggio 2006.
- Le Breton MH, Savoy-Perroud MC, Diserens JM. Validation and comparison of the Copan Milk Test and Delvotest SP-NT for the detection of antimicrobials in milk. *Anal Chim Acta* 2007;14;586(1-2):280-3.
- Oliver SP, Murinda SE. Antimicrobial resistance of mastitis pathogens. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2012;28(2):165-85.
- Parlamento europeo. Risoluzione del Parlamento europeo del 12 maggio 2011 sulla resistenza agli antibiotici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* C 377 E/17, 7/12/12. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2012:377E:FULL:IT:PDF>; ultima consultazione 21/12/12.
- Regione Toscana. Decreto Giunta Regione Toscana 1149/2009 approvazione “Linee di indirizzo per la categorizzazione del rischio negli allevamenti bovini, ovicaprini e suini” Disponibile all'indirizzo: [http://cerere.vet.unipi.it/system/files/DGRT\\_1149\\_141209\\_LINEE\\_INDIRIZZO\\_CATEGORIZZAZIONE\\_RISCHIO.pdf](http://cerere.vet.unipi.it/system/files/DGRT_1149_141209_LINEE_INDIRIZZO_CATEGORIZZAZIONE_RISCHIO.pdf); ultima consultazione 21/12/12.
- Regione Toscana. Decreto Giunta Regione Toscana 540/2010 Approvazione della modulistica necessaria per l'attuazione delle Linee di indirizzo per la categorizzazione del rischio negli allevamenti bovini, ovicaprini e suini, di cui alla deliberazione di Giunta regionale n. 1149/2009.
- Unione Europea. Conclusioni del Consiglio del 22 giugno 2012 sull'impatto della resistenza antimicrobica nel settore della salute umana e nel settore veterinario — una prospettiva di tipo «One Health». *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* C 211/2, 18.7.2012. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2012:211:0002:0005:IT:PDF>; ultima consultazione 21/12/12
- Unione Europea. Regolamento (CE) n. 852/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sull'igiene dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 139/1 del 30/4/2004. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:139:0001:0054:it:PDF>; ultima consultazione 21/12/12.
- Unione Europea. Regolamento (CE) n. 853/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 che stabilisce norme specifiche in materia di igiene per gli alimenti di origine animale. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 139/55 del 29/4/2004. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:139:0055:0205:IT:PDF>; ultima consultazione 21/12/12.
- Unione Europea. Regolamento (CE) n. 882/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 relativo ai controlli ufficiali intesi a verificare la conformità alla normativa in materia di

mangimi e di alimenti e alle norme sulla salute e sul benessere degli animali. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 191 del 28/5/2004. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0882:20080410:it:PDF>; ultima consultazione 21/12/12.

## **IMPLICAZIONI DEL RISCHIO-BENEFICIO DEGLI ALIMENTI E DELLA DIETA SULL'ALLATTAMENTO AL SENO IN AREE A RISCHIO**

Chiara Frazzoli (a), Maria Teresa Cristani (b), Leopoldo Gallo (c), Cristina Lopriore (d),  
Ferdinando Mancari (b), Meire Franca Martinez (e), Ilaria Proietti (a), Rosa Reddavide (f), Daniela Stuto (g)  
(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*  
(b) *Dipartimento Farmaco-Biologico, Facoltà di Farmacia Università degli Studi di Messina, Messina*  
(c) *Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASL Roma H, Roma*  
(d) *Consulente "Nutrition Advisory Service" della Commissione Europea*  
(e) *Faculdade de Farmacia, Universidade Estadual Paulista, Sao Paulo, Brasile*  
(f) *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "S. de Bellis", Castellana Grotte (BA)*  
(g) *Psicologa dell'emergenza e psicoterapeuta*

### **Sicurezza alimentare sostenibile e allattamento al seno**

La *Sicurezza Alimentare Sostenibile* (SAS) è l'insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute della progenie, sino alla vita adulta, associate alla presente sicurezza dell'alimento e qualità nutrizionale della dieta (1). La gravidanza e l'allattamento al seno rappresentano i due momenti della diade materno-infantile in cui l'organismo materno è determinante per l'"ambiente di vita" della progenie: nel periodo neonatale il bambino ha una limitata esposizione all'ambiente esterno, ma la sua alimentazione – il latte materno – è totalmente o in gran parte determinata dal metabolismo, la salute e l'alimentazione della madre. A sua volta, questi risentono anche delle esposizioni a xenobiotici, comprese quelle pregresse a sostanze capaci di persistere nell'organismo e di formare il "carico corporeo" (*body burden*) (2).

I comportamenti alimentari benefici e/o protettivi sono componente imprescindibile del concetto di SAS. Gli effetti positivi dell'allattamento al seno sulla crescita, sullo sviluppo neurocomportamentale e immunitario e sul benessere del bambino sono stati riconosciuti da tempo dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (3); come raccomanda anche il Ministero della Salute, l'allattamento al seno esclusivo per i primi sei mesi è una pratica fortemente salutare da diffondere e promuovere nella popolazione (4). La *European Food Safety Authority* (EFSA) ritiene che l'introduzione degli alimenti complementari tra i 4 e i 6 mesi nella dieta dei lattanti dell'Unione Europea nati a termine e sani, da una parte non ponga rischi per la salute, né nel breve né nel lungo termine, dall'altra aiuti a prevenire insufficienze di ferro e zinco nel lattante e a ridurre il rischio di celiachia e diabete mellito di tipo 1 (5). Il parere dell'EFSA differisce perciò da quello più generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che (riferendosi però ad una situazione globale molto più ampia di quella europea) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi.

Mentre i benefici dell'allattamento al seno sono indiscutibili, è anche certo che l'allattamento al seno sia una fase in cui i contaminanti lipofili persistenti (policlorobifenili-PCB, diossine, difenileteri polibromurati-PBDE, ecc.) accumulati nell'organismo materno si trasferiscono al neonato, arrivando a rappresentare una parte non indifferente del carico corporeo nella vita successiva: l'entità del trasferimento al neonato sembra influenzata da alcuni fattori, quali l'età materna, la parità e il consumo di pesce (2). Il trasferimento madre-neonato del carico corporeo di contaminanti persistenti sottolinea l'importanza del concetto di SAS, cioè della tutela della salute della generazione futura attraverso l'alimentazione nella donna in età fertile. Per contro,

tutte le evidenze scientifiche indicano che nella popolazione generale i benefici dell'allattamento al seno sono largamente superiori agli eventuali rischi derivanti dall'esposizione ai contaminanti, anche per un processo potenzialmente vulnerabile ad effetti avversi esogeni quale lo sviluppo neurocomportamentale (6). Pertanto, nella massima parte delle situazioni, la pratica dell'allattamento al seno non va messa in discussione.

Tuttavia, come accade tipicamente nella valutazione rischio-beneficio, taluni scenari di esposizione materna fanno emergere criticità che esigono una attenta valutazione.

## Criticità per la valutazione rischio-beneficio dell'allattamento al seno

Escludendo gravi carenze nutrizionali nella dieta materna, che si ripercuoterebbero in primo luogo sulla gravidanza e sulla capacità di allattare, possiamo considerare le seguenti criticità:

### 1. *Alto carico corporeo materno*

soprattutto, ma non certo solo, nelle primipare più anziane.

1a) *La società multi-etnica.* Nelle società industrializzate a crescente componente multi-etnica, come l'Italia, alcune comunità di recente immigrazione rappresentano sotto-popolazioni seriamente e cronicamente esposte a cocktail di contaminanti persistenti, metalli pesanti (es. piombo) e micotossine (aflatossine, ocratossina) potenzialmente trasferibili al latte materno. L'aumentata incidenza di pubertà precoce osservata nelle bambine immigrate è stata associata, accanto ad altri fattori, anche alla maggiore esposizione ad interferenti endocrini nelle prime fasi della vita, trascorse in regioni del mondo dove l'uso di pesticidi o la presenza di inquinanti urbani e industriali non conosce i vincoli che infine sono stati imposti in Europa (7). In alcune nazioni di recente industrializzazione, o in via di industrializzazione (es. Nigeria, Cina, India) si possono evidenziare aree caratterizzate da attività ad alto rischio, come lo smaltimento di rifiuti elettronici (*e-waste*). Questa attività -vero riciclo senza alcuna regola di volumi enormi di materiale obsoleto dal mondo "ricco"- comporta l'esposizione a prodotti di combustione (diossine, idrocarburi policiclici aromatici) e a sostanze contenute e rilasciate dai rifiuti elettronici (PBDE, elementi tossici come alluminio, cadmio, cromo) non solo di chi è a diretto contatto con la *e-waste*, ma dell'ambiente e delle produzioni agrozootecniche. Una stima della esposizione a diossine del neonato attraverso il latte materno, sulla base dei dati disponibili di biomonitoraggio, ha indicato un'assunzione significativamente al di sopra del livello massimo tollerabile per questi contaminanti (8).

1b) *Aree a rischio.* Esistono in Italia aree dove le comunità sono esposte a contaminanti persistenti, o a cocktail tossici da inadeguato o illecito, ma sempre esteso e prolungato, smaltimento di rifiuti urbani e industriali. Esempi sono l'esposizione a PCB nell'area di Brescia (9) e l'esposizione a diossine e composti diossina-simili nelle aree di Napoli e Caserta (10). Nell'episodio di Brescia è stato osservato il trasferimento al latte materno dei congeneri PCB implicati nella contaminazione (9). I risultati in Campania sono stati piuttosto inattesi in quanto i livelli di diossine e composti diossina-simili nel latte materno erano minori rispetto a quelli osservati in aree urbane del nord Italia (Milano, Piacenza), indicando un possibile problema ambientale non adeguatamente riconosciuto in tali aree: tuttavia, i livelli

mostravano una consistente diminuzione rispetto a quelli riscontrati un decennio prima, mostrando l'effetto degli interventi per ridurre le emissioni (9). In queste e altre situazioni locali è opportuno effettuare una valutazione rischio-beneficio e attuare eventuali misure di riduzione del rischio (v. sotto), per tutelare la salute del neonato nonché – ovunque possibile – i benefici dell'allattamento al seno. Le sostanze con il maggiore potenziale di esposizione per l'infante allattato al seno sono certamente i contaminanti lipofili persistenti, classici (come i PCB) ed emergenti (come i PBDE); tuttavia, merita un'attenta considerazione la segnalazione nel latte materno delle donne dell'Italia meridionale di interferenti endocrini consideranti “non persistenti”, come gli ftalati (11). Pertanto, in caso di importante esposizione di una comunità a contaminanti con effetti sullo sviluppo, potrebbe essere opportuno considerare l'esposizione in seguito ad allattamento al seno anche dove non si tratti di sostanze identificate come persistenti.

## 2. *Vulnerabilità della diade madre-neonato*

I fattori che modulano la vulnerabilità della diade madre-neonato possono essere raggruppati in due principali componenti: la vulnerabilità dell'alimento latte e la specifica suscettibilità del neonato.

2a) *Vulnerabilità del latte materno.* Nei primi 6 mesi il latte materno costituisce la dieta totale dell'infante allattato al seno: pertanto, il neonato è esposto senza mediazioni né alternative ad una sostanza indesiderata eventualmente presente nel latte. Il maggior contenuto lipidico del latte fino a 6 mesi comporta una maggiore escrezione di contaminanti, lipofili, tossici e persistenti, che sono considerati, complessivamente, come il principale potenziale rischio associato nel latte materno (2, 3, 8, 9, 10); come già detto, le concentrazioni nel latte sono in funzione del carico corporeo materno, e quindi tendono ad essere maggiori nelle primipare meno giovani. In Italia, il consumo elevato di pesce, soprattutto di specie grasse e di grossa pezzatura, seguito da quello di latte e latticini sono i maggiori determinanti di esposizione alimentare a diossine e PCB (12, 13). Tuttavia, evidenze scientifiche mostrano che il latte sia una via di escrezione dall'organismo materno, e quindi di esposizione per l'infante, anche per altri interferenti endocrini (11) e soprattutto per micotossine come le aflatossine e la ocratossina A, quest'ultima un problema emergente per quanto riguarda l'allattamento. Le micotossine sono considerate un problema soprattutto per i Paesi in via di sviluppo, ma uno studio italiano (Reggio Calabria) ha riscontrato una diffusa presenza di ocratossina nel latte materno: l'indagine sui consumi alimentari materni ha mostrato come il consumo di pane, prodotti da forno e salumi era associato a maggiori livelli di contaminazione (14). Mancano dati sul ruolo della dieta, accanto all'ambiente di vita e ai prodotti di consumo, nell'esposizione a ftalati in Italia: uno studio effettuato negli USA indica l'importanza del rilascio dai materiali a contatto con gli alimenti (15). I dati sulla presenza di ftalati e micotossine nel latte materno italiano sono certamente meritevoli di ulteriore attenzione, ma è prematuro stabilirne l'impatto in ambito di valutazione rischio-beneficio.

Fra i metalli pesanti è di particolare interesse il caso del piombo. L'escrezione di piombo nel latte è correlata all'accumulo dell'elemento nello scheletro materno e declina lentamente col tempo: il declino è accelerato all'aumentato apporto di calcio (16), la cui concentrazione nel latte è inversamente correlata a quella del piombo (17). Per contro, il contenuto di calcio, e di altri elementi essenziali (magnesio, zinco) sembra positivamente correlato con quello di un altro metallo pesante, il

cadmio (17): il contenuto di cadmio sembra, inoltre, maggiore nelle donne fumatrici, mentre quello di mercurio è stato associato col consumo di pesce e con la presenza di amalgami dentali (18). Tuttavia, gli studi disponibili indicano che è il piombo l'elemento tossico più importante nel latte materno (18); la contaminazione del latte è maggiore nei Paesi in via di sviluppo (es. America Latina vs USA) e aumenta in relazione alla pratica dello svezzamento tardivo, a 10 mesi e dopo (19).

- 2b) *Suscettibilità del neonato*. La valutazione rischio-beneficio richiede la definizione e caratterizzazione dei possibili effetti avversi sulla salute. L'organismo del neonato, pur dipendendo per l'alimentazione dal latte materno, ha un grado di maturazione che lo rende capace di vita autonoma e di diretta interazione con l'ambiente: pertanto, la suscettibilità biologica alle sostanze tossiche per lo sviluppo, come gli interferenti endocrini, è verosimilmente minore rispetto alla vita intrauterina. Ad esempio, riguardo agli effetti neurocomportamentali dei PCB, il neonato è più esposto rispetto al feto, a causa del passaggio di contaminanti liposolubili nel latte, ma è nel contempo meno suscettibile (2, 6). A questo proposito, un aspetto importante è la presenza di composti protettivi nel latte materno, in particolare per quanto riguarda la maturazione neuronale (cisteina, triptofano, colina, taurina, acido sialico, acidi grassi polinsaturi) e l'omeostasi dei radicali liberi (selenio, glutazione, vitamina E: inoltre, le proteine del siero aumentano la produzione endogena di glutazione) (20).

Gli eventi avversi che vanno considerati nelle situazioni di elevato trasferimento di contaminanti all'infante allattato al seno possono riassumersi in tre situazioni:

- il formarsi di un carico corporeo che potrebbe indurre problemi per la salute nelle successive fasi della vita (2);
- la maggiore tossicità rispetto all'adulto, a parità di dose assunta, per una diversa cinetica del contaminante nel neonato; questa può essere dovuta alla immaturità dei sistemi metabolici (citocromo P-450, sistema escretore), ma anche alla diversa distribuzione dovuta alla differente composizione corporea (21);
- effetti specifici sui sistemi più critici per lo sviluppo nei primi 6 mesi: il sistema endocrino (soprattutto, in questa fase, la tiroide), il sistema muscolo-scheletrico per la imponente crescita corporea e il sistema nervoso (soprattutto per quanto riguarda la mielinizzazione) (22, 23). Inoltre, la maturazione del sistema immunitario e del microbioma intestinale rappresentano due aspetti cruciali per la interazione dell'organismo con l'ambiente e che – fra loro correlati – meritano maggiore attenzione nella valutazione del rischio tossicologico (24).

La maggior parte dei principali contaminanti del latte materno (es. interferenti endocrini liposolubili come PCB, diossine, PBDE; piombo; ocratossina A; ftalati) hanno come bersagli i sistemi endocrino, nervoso, immunitario e/o escretore: pertanto, il neonato va considerato vulnerabile sia dal punto di vista dell'esposizione sia da quello biologico (22, 23).

Le incertezze sono numerose. Ad oggi la maturazione di organi e sistemi della prima infanzia è meno nota rispetto allo sviluppo fetale; inoltre, come rileva l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare, i dati per una valutazione dose-risposta delle esposizioni a xenobiotici nei primi 6 mesi di vita sono al momento limitati e difficilmente permettono di identificare livelli di esposizione tollerabili per questa fascia di età (25).

## Tutela dell'allattamento al seno in aree a rischio

Come già precisato, normalmente la presenza di contaminanti nel latte materno non può inficiare i benefici dell'allattamento al seno. Questo non vuole dire che tale presenza non sia indesiderata; lungi dallo scoraggiare l'allattamento, i dati sulla contaminazione del latte materno indicano la necessità, in un quadro di interventi correttivi “from farm to fork”, di rafforzare l'attenzione verso i fattori di rischio di specifico rilievo per la salute della generazione futura (1): pertanto, l'alimentazione salubre nella donna in età fertile è la migliore garanzia per la tutela del latte materno.

Tuttavia, in alcune comunità con situazioni di elevata contaminazione l'allattamento al seno non può essere raccomandato senza precauzioni. In questi casi, eventuali interventi devono essere mirati a *proteggere e favorire, ovunque possibile*, la benefica pratica dell'allattamento.

Le ricadute sanitarie, psicologiche e sociali di un messaggio di possibile insalubrità del latte materno indicano la necessità di porre le basi scientifiche e conoscitive di *linee guida* per affrontare situazioni a rischio.

In questa sede si possono solo evidenziare gli elementi fondamentali da affrontare e sviluppare allo scopo di predisporre le linee guida:

### – *Diagnosi del rischio*

Si tratta della valutazione dell'esposizione del neonato in rapporto ai parametri tossicologici del contaminante (o dei contaminanti) in questione (8). È opportuno definire griglie per identificare sostanze che meritano un'attenzione prioritaria su base tossicocinetica (passaggio in quantità significative nel latte materno, direttamente e/o rilasciate dai depositi tissutali) e/o tossicodinamica (effetti sui bersagli più vulnerabili dell'infante), per soggetti maggiormente a rischio per storia riproduttiva (primipare attempate), esposizione pregressa (es. donne con esposizione anche lavorativa, donne di alcune comunità immigrate), stili alimentari e di vita.

Obiettivo della valutazione diagnostica del rischio (*diagnostic health risk assessment*) è quello di stabilire l'esistenza di un potenziale problema: si tratta, pertanto, del primo passo di un albero decisionale. Una volta definita l'esistenza di un potenziale problema, le incertezze scientifiche – evidenziate nei paragrafi precedenti – indicano l'opportunità di adottare un ragionevole approccio precauzionale (26).

### – *Consapevolezza delle donne*

Qualunque successiva strategia dovrà fare leva sulla consapevolezza delle donne. È indispensabile la *comunicazione* esatta e comprensibile dei possibili rischi e avviare un percorso comune sulle strategie da adottare (27): ad esempio, una comunicazione “a senso unico” che consideri solo i rischi potrebbe portare ad una non necessaria cessazione precoce dell'allattamento (28). La strategia di comunicazione deve essere rivolta in primo luogo alle madri che allattano, ma anche ad altri gruppi, come le donne in età fertile e in gravidanza e le madri che hanno già allattato. Ad esempio, una positiva comunicazione verso queste ultime (verosimilmente preoccupate dall'aver “intossicato” il proprio bambino) farà leva sul fatto che possono “prendersi cura” della salute del figlio mediante accorgimenti per aumentare la capacità di detossificazione e minimizzare l'esposizione.

### – *Mitigazione del rischio*

Gli approcci per la mitigazione del rischio sono uno sviluppo fondamentale, da considerare per tutte le comunità con gravi problemi di inquinamento, ma in particolare per fasce di importanza critica come le donne che allattano o che si accingono ad allattare. Una raccolta bibliografica selezionata dalla letteratura scientifica sull'argomento è consultabile dal sito dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/risc/index.php?lang=1&tipo>)

=30&anno=2012). Si possono distinguere approcci mirati alla prevenzione di un ulteriore aumento del carico corporeo materno e/o alla riduzione dell'escrezione di contaminanti nel latte: gli interventi mirati a ridurre l'assunzione di contaminanti e aumentare quella di sostanze protettive possono comprendere le raccomandazioni sul tipo di dieta e/o sulle maniere di preparare alimenti a rischio (es. il pesce) e/o sull'assunzione di supplementi. Un esempio di comunicazione del rischio sul consumo di pesce è disponibile dal sito web della US *Environmental Protection Agency* (<http://www.epa.gov/waterscience/fish/>). Le evidenze scientifiche sugli approcci per la mitigazione del rischio sono tuttora sparse e limitate. Esistono, tuttavia, esempi (anche derivati da culture alimentari diverse da quella europea) che potrebbero essere considerati nella messa a punto di una strategia di intervento: la supplementazione con calcio per mobilizzare il piombo contenuto e rilasciato dalle ossa e una modesta ma significativa accelerazione del declino dell'escrezione di piombo nel latte materno (16, 17); la dieta vegetariana, in un contesto culturale buddhista, come intervento nutrizionale per ridurre il carico corporeo di ftalati (29); l'uso di diete ricche di fibra e clorofilla o di prodotti della medicina ayurvedica per aumentare l'escrezione fecale di contaminanti lipofili, quali diossine e PCB, riducendo il carico corporeo (30, 31). Per quanto interessanti, nessuno di questi interventi è stato specificamente mirato all'ambito SAS, cioè alla mitigazione del trasferimento di contaminanti da una generazione all'altra.

Solo dopo aver considerato tutte le ipotesi, in presenza di una grave esposizione neonatale e come *ultima ratio* si possono considerare raccomandazioni quali lo svezzamento precoce e/o l'utilizzo di soluzioni alternative all'allattamento al seno, attraverso la comparazione contestualizzata (fattibilità, disponibilità, accettabilità) con formule a base di latte di soia, latte animale, ecc.

## Conclusioni

L'allattamento al seno è una pratica benefica per la salute per la quale la necessità di una valutazione rischio-beneficio si prospetta solo in rari casi. Un esempio è il confronto fra il trasferimento di diossine al neonato attraverso il latte materno nella popolazione generale (32) e in aree contaminate da *e-waste* (8). Nel primo caso, abbiamo un evento certamente indesiderato, e potenzialmente con alterazioni biochimiche, ad esempio, dei livelli di ormoni tiroidei. Nel secondo caso, il trasferimento importante di specifici contaminanti può rappresentare un effettivo rischio per il neonato e per la sua salute futura, mettendo in discussione i benefici dell'allattamento al seno e richiedendo una gestione informata della prevenzione. Va sottolineato che al momento la valutazione dei potenziali rischi per il neonato non può che basarsi sui dati disponibili (sovente incompleti) sull'esposizione e sulla tossicità per lo sviluppo post-natale: manca un approccio solido per valutare eventuali interazioni fra nutrienti e sostanze bioattive presenti nel latte e specifici contaminanti.

La diagnosi, comunicazione e mitigazione del rischio sono le basi per mettere a punto una strategia di intervento e per identificare le lacune conoscitive che vanno affrontate per costruire tale strategia.

In particolare, è carente lo stato delle conoscenze per la formulazione di raccomandazioni (con stili alimentari e di vita) per la riduzione dell'esposizione della donna in età fertile, della madre che allatta e dell'infante. Le possibili raccomandazioni per la mitigazione del rischio si incentrano principalmente sull'alimentazione; esse andrebbero tuttavia elaborate e comunicate

come raccomandazioni *ad hoc* per la detossificazione e/o per la prevenzione di un incremento del carico corporeo, diverse da generiche raccomandazioni alimentari.

L'aspetto "comunicazione" è fondamentale per coinvolgere e valorizzare la consapevolezza delle donne: va trasmesso il carattere precauzionale (tenere conto delle incertezze) e il significato preventivo (minimizzare un rischio futuro) delle raccomandazioni. Occorre, infine, capitalizzare le esperienze delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale, dai consultori ai medici di medicina generale ai dipartimenti di prevenzione, in quanto possono fornire contributi determinanti all'elaborazione di linee guida per la valutazione rischio-beneficio dell'allattamento al seno in aree critiche nello scenario italiano.

## Bibliografia

1. Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 2009;45:65-75.
2. Mantovani A. Contaminanti negli alimenti per l'infanzia: valutazione dei possibili rischi. In: Figà-Talamanca I, Mantovani A (Ed.). *Ambiente e infanzia in Italia*. Roma: Verduci; 2004. p. 83-92.
3. Fifty-fourth World Health Assembly. *Global strategy for infant and young child feeding. The optimal duration of exclusive breastfeeding*. Geneva: World Health Organization; 2001.
4. Ministero della Salute. *Allattamento al seno*. Roma Ministero della Salute. Disponibile all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/saluteDonna/paginaInternaMenuSaluteDonna.jsp?id=750&menu=nascita>; ultima consultazione 30 luglio 2012.
5. European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal* 2009;7(12):1423.
6. Calamandrei G, Sermoneta S. Contaminanti e allattamento al seno: rischi e benefici per lo sviluppo neuropsicologico. In: Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35). p. 59-71.
7. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001;6:1020-6.
8. Frazzoli C, Orisakwe OE, Dragone R, Mantovani A. Diagnostic health risk assessment of electronic waste on the general population in developing countries' scenarios. *Environmental Impact Assessment Review* 2010;30:388-99.
9. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, La Rocca C, Scarcella C, Alivernini S. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere* 2008;73(1 Suppl):S228-34.
10. Ulaszewska MM, Zuccato E, Capri E, Iovine R, Colombo A, Rotella G, Generoso C, Grassi P, Melis M, Fanelli R. The effect of waste combustion on the occurrence of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in breast milk in Italy. *Chemosphere* 2011;82(1):1-8.
11. Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ Int* 2009;35:236-9.
12. Fattore E, Fanelli R, Turrini A, di Domenico A. Current dietary exposure to polychlorodibenzo-p-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy. *Mol Nutr Food Res* 2006;50(10):915-21.

13. Fattore E, Fanelli R, Dellatte E, Turrini A, di Domenico A. Assessment of the dietary exposure to non-dioxin-like PCBs of the Italian general population. *Chemosphere* 2008;73(1 Suppl):S278-283.
14. Galvano F, Pietri A, Bertuzzi T, Gagliardi L, Ciotti S, Luisi S, Bognanno M, La Fauci L, Iacopino AM, Nigro F, Li Volti G, Vanella L, Giammanco G, Tina GL, Gazzolo D. Maternal dietary habits and mycotoxin occurrence in human mature milk. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(4):496-501.
15. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect* 2011;119(7):914-920.
16. Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Peterson KE, Schwartz J, Aro A, Hu H, Hernández-Avila M. Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. *Am J Epidemiol* 2006;163:48-56.
17. Stawarz R, Formicki G, Massányi P. Daily fluctuations and distribution of xenobiotics, nutritional and biogenic elements in human milk in Southern Poland. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2007;42:1169-75.
18. Massart F, Gherarducci G, Marchi B, Saggese G. Chemical biomarkers of human breast milk pollution. *Biomark Insights* 2008;3:159-69.
19. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW, Angelilli ML, Zatakia J, Jacobson SW, Kaciroti N, Clark KM, Tao M, Castillo M, Walter T, Pino P. Higher infant blood lead levels with longer duration of breastfeeding. *J Pediatr* 2009;155(5):663-7.
20. Mead MN. Contaminants in human milk: weighing the risks against the benefits of breastfeeding. *Environ Health Perspect*, 2008;116(10):A427-434.
21. Dorne JL, Renwick AG. The refinement of uncertainty/safety factors in risk assessment by the incorporation of data on toxicokinetic variability in humans. *Toxicological Sciences* 2005;86:20-6.
22. Figà-Talamanca I, Mantovani A (Ed.). *Ambiente e infanzia in Italia*. Roma: Verduci; 2004.
23. Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35).
24. Mantovani A, Ferrini AM. Nuovi aspetti nell'analisi del rischio per l'età evolutiva. In: Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35). p. 12-23.
25. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). *EFSA Journal* 2012;10(7):2750 (103 pp.).
26. Petrini C. Principio di precauzione e rischi alimentari. In: Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35). p. 128-39.
27. National Academy of Sciences. *Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. Chapter 6: Communicating Results, Interpretations, and Uses of Biomonitoring Data to Nonscientists*. Washington, DC: National Research Council; 2006. (Report Number 0-309-10272-3).
28. SR Geraghty, JC Khoury, AL Morrow, BP Lanphear. Reporting individual test results of environmental chemicals in breastmilk: potential for premature weaning. *Breastfeed Med* 2008;3:207-13.
29. Jia K, Khob YL, Parka Y, Choia K. Influence of a five-day vegetarian diet on urinary levels of antibiotics and phthalate metabolites: A pilot study with "Temple Stay" participants. *Environ Res* 2010;110:375-382.
30. Herron RE, Fagan JB. Lipophil-mediated reduction of toxicants in humans: an evaluation of an ayurvedic detoxification procedure. *Altern Ther Health Med* 2002;8:40-51.

31. Nagayama J, Hirakawa H, Kajiwara J, Iida T, Todaka T, Uenotsuchi T, Shibata S, Tsuji H, Iwasaki T. Excretion of causative PCDFs congeners of Yusho by one year intake of FBRA in patients with Yusho. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2007;98(5):215-21.
32. LaKind JS, Berlin CM, Mattison DR. The heart of the matter on breastmilk and environmental chemicals: essential points for healthcare providers and new parents. *Breastfeed Med* 2008;3(4):251-9.

## PROSPETTIVE DELLA VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO IN SICUREZZA ALIMENTARE

Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli, Stefano Lorenzetti, Francesca Maranghi  
*Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Una caratteristica essenziale della valutazione rischio-beneficio è che i fattori “positivi” ed “avversi” agiscono nello stesso ambito, la modulazione dello stato di salute (1). In realtà, l’analisi dei rischi e dei benefici è ben consolidata in ambiti diversi dalla salute, ad esempio, quello economico-finanziario, ove è strumento fondamentale nel processo decisionale (2). Nel campo della salute, l’uso corretto e razionale di farmaci e trattamenti si basa sulla valutazione dei benefici e dei possibili effetti indesiderati, in termini di probabilità e impatto: la valutazione dei possibili rischi serve a formulare strategie per monitorarli e gestirli, ottimizzando l’efficacia del trattamento (3).

In sicurezza alimentare, la valutazione rischio-beneficio è stata sinora applicata ad uno spettro relativamente limitato di casi, ma può essere vista come un *aspetto emergente*, a causa di diversi fattori, quali:

- incremento di conoscenze sulla attività biologiche di sostanze naturali e xenobiotici, sulle loro interazioni e sulla differente vulnerabilità legata alla fase del ciclo vitale (4-6);
- esigenza di proteggere una filiera alimentare nel suo complesso, considerando non solo singoli fattori quali una “ottimale” qualità igienica o l’elevato contenuto di nutrienti ritenuti “desiderabili”;
- esigenza di promuovere comportamenti corretti e consapevoli da parte di produttori e consumatori.

L’approccio sviluppato in questo rapporto suggerisce che la definizione migliore potrebbe in realtà essere “valutazione beneficio-rischio”, in accordo anche con recenti pubblicazioni internazionali (1).

In sintesi, si evidenzia un aspetto dell’ambito alimentare che presenta ricadute positive per quanto riguarda la nutrizione (alimenti naturalmente ricchi di nutrienti o fortificati) oppure la promozione della salute (es. supplementazioni con sostanze bioattive, pratiche benefiche come l’allattamento al seno, interventi per un’alta qualità igienica degli alimenti). Tuttavia, lo stesso aspetto presenta implicazioni che comportano rischi (trasferimento di residui o contaminanti in concentrazioni significative, effetti indesiderati di sostanze bioattive o nutrienti ad esposizioni eccessive o in gruppi vulnerabili).

Pertanto, ci troviamo di fronte ad un beneficio che va tutelato dai rischi che implica: la valutazione “beneficio-rischio” dovrebbe quindi fornire gli elementi scientifici per gestire una situazione complessa, massimizzando i benefici e minimizzando i rischi.

Le prospettive future possono essere così delineate sinteticamente:

– *Caratterizzazione di benefici e rischi*

Questo aspetto è particolarmente importante per molte sostanze naturali dalle complesse attività biologiche: ad esempio i glucosinolati contenuti nei broccoli sono composti antitumorali, ma hanno anche attività tireostatiche e alcuni metaboliti sono potenzialmente genotossici (7). Inoltre, lo studio delle interazioni fra sostanze diverse in differenti fasce di popolazioni è particolarmente importante per la valutazione di alimenti in toto ricchi di composti sia indesiderabili sia benefici (8).

– *Identificazione di punti critici delle filiere agroalimentari*

*come fasi su cui intervenire per modulare il rapporto fra benefici e rischi*

È fondamentale partire dagli aspetti agronomici, zootecnici e mangimistici della produzione primaria. Tuttavia, accanto ai processi produttivi, occorre considerare, il termine della filiera, cioè i modelli di assunzione di alimenti (inclusi alimenti fortificati, prodotti dietetici, integratori, ecc.). Una valutazione dettagliata potrebbe evidenziare che nella stessa popolazione sono presenti nicchie di consumatori sia con carenza sia con eccesso di determinati oligonutrienti (9).

Identificare i punti critici porta anche al problema della misura realistica dell'assunzione di nutrienti e contaminanti nella popolazione; per tale valutazione assume crescente rilievo l'integrazione con gli studi di monitoraggio biologico (10, 11).

– *“Capacitazione” del consumatore*

Le scelte informate del consumatore possono essere determinanti per ottimizzare i benefici: un caso è l'alimento pesce, le cui diverse specie presentano differenti caratteristiche dal punto di vista dei benefici nutrizionali e del bioaccumulo di contaminanti, tenendo conto dei diversi contesti ambientali e sociali (12, 13). È indispensabile che gli esperti scientifici e i gestori del rischio si confrontino con la percezione del rischio, più in generale con la “cultura alimentare” e non solo, della comunità cui si rivolgono: ad esempio, il cibo non è solo “salute”, ma anche piacere e mezzo per stare insieme, mentre il rischio è temuto soprattutto se poco noto e non controllabile (14). Considerare la percezione sociale del rischio unicamente come qualcosa di “poco scientifico” e pertanto privo di importanza, oppure identificare i timori del pubblico unicamente come “allarmismi” sono le premesse per una comunicazione del rischio di esiziale inefficacia: l'obiettivo non è quello di tranquillizzare il pubblico, ma di renderlo consapevole, capace di scegliere e di intervenire sulla propria salute. A sua volta, la percezione dei rischi e dei benefici influenza il consumo di alimenti in differenti fasce di popolazione, quindi l'esposizione a sostanze naturali e xenobiotici: ad esempio, un recente studio inglese mostra come la percezione che le sostanze naturali siano “salutari”, e di conseguenza il consumo di supplementi a base di piante, siano associati all'età avanzata e ad uno stato socio-culturale medio-alto (15). È, infine, importante riuscire a comunicare rischi e benefici usando parametri comprensibili e coerenti, che riflettano le misure dell'impatto sulla salute usate in ambito scientifico come, ad esempio, i *Quality-Adjusted-Life-Years* (QALY) (16).

In ultima analisi, la valutazione rischio-beneficio è sia una disciplina scientifica tuttora *in fieri* sia uno strumento già utilizzabile per orientare e sostenere interventi e scelte nell'ambito della sicurezza alimentare e nutrizionale.

## Bibliografia

1. Verhagen H, Tjihuis MJ, Gunnlaugsdóttir H, Kalogeras N, Leino O, Luteijn JM, Magnússon SH, Odekerken G, Pohjola MV, Tuomisto JT, Ueland Ø, White BC, Holm F. State of the art in benefit-risk analysis: introduction. *Food Chem Toxicol* 2012;50(1):2-4.
2. Kalogeras N, Odekerken-Schröder G, Pennings JM, Gunnlaugsdóttir H, Holm F, Leino O, Luteijn JM, Magnússon SH, Pohjola MV, Tjihuis MJ, Tuomisto JT, Ueland Ø, White BC, Verhagen H. State of the art in benefit-risk analysis: economics and marketing-finance. *Food Chem Toxicol* 2012;50(1):56-66.
3. Warren JB, Day S, Feldschreiber P. Symmetrical analysis of risk-benefit. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(5):757-61.

4. Maranghi F, Baldi F, Mantovani A (Ed.). *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/35).
5. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Ann Ist Super Sanita* 2008;44:57-63.
6. Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Annali Ist Super Sanita* 2009;45(1):65-75.
7. Latté KP, Appel KE, Lampen A. Health benefits and possible risks of broccoli - an overview. *Food Chem Toxicol* 2011;49(12):3287-309.
8. Tsuji M, Ando T, Kitano T, Wakamiya J, Koriyama C, Akiba S. Relationship between RBC mercury levels and serum n3 polyunsaturated fatty acid concentrations among Japanese men and women. *J Environ Public Health* 2012;2012: Article ID 849305, 6 pag.
9. Verkaik-Kloosterman J, McCann MT, Hoekstra J, Verhagen H. Vitamins and minerals: issues associated with too low and too high population intakes. *Food Nutr Res* 2012;56.
10. La Rocca C, Alessi E, Bergamasco B, Caserta D, Ciardo F, Fanello E, Focardi S, Guerranti C, Stecca L, Moscarini M, Perra G, Tait S, Zaghi C, Mantovani A. Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: Preliminary results of the PREVIENI project. *Int J Hyg Environ Health*, 2012;215(2):206-11.
11. Fairweather-Tait SJ, Harvey LJ, Collings R. Risk-benefit analysis of mineral intakes: case studies on copper and iron. *Proc Nutr Soc* 2011;70(1):1-9.
12. Du ZY, Zhang J, Wang C, Li L, Man Q, Lundebye AK, Frøyland L. Risk-benefit evaluation of fish from Chinese markets: nutrients and contaminants in 24 fish species from five big cities and related assessment for human health. *Sci Total Environ* 2012;416:187-99
13. Sirot V, Leblanc JC, Margaritis I. A risk-benefit analysis approach to seafood intake to determine optimal consumption. *Br J Nutr* 2012;107(12):1812-22.
14. Ueland Ø, Gunnlaugsdottir H, Holm F, Kalogeras N, Leino O, Luteijn JM, Magnússon SH, Odekerken G, Pohjola MV, Tijhuis MJ, Tuomisto JT, White BC, Verhagen H. State of the art in benefit-risk analysis: consumer perception. *Food Chem Toxicol* 2012;50(1):67-76.
15. Egan B, Hodgkins C, Shepherd R, Timotijevic L, Raats M. An overview of consumer attitudes and beliefs about plant food supplements. *Food Funct* 2011;2(12):747-52.
16. van Dijk H, Fischer AR, Frewer LJ. Consumer responses to integrated risk-benefit information associated with the consumption of food. *Risk Anal* 2011;31(3):429-39.

*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, ottobre-dicembre 2012 (n. 4) 24° Suppl.*