

## INTERFERENTI ENDOCRINI NELLA FILIERA AGRO-ALIMENTARE



Milena Mikhail, Laura Di Benedetto, Silvia Gaglianò,  
Fabio Giammarioli, Roberta Tomei, Anton Vremere e Stefano Lorenzetti  
*Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, ISS*

**RIASSUNTO** - Un Interferente Endocrino (IE) è una “sostanza o miscela che altera una o più funzioni del sistema endocrino, causando effetti nocivi su un organismo integro, la sua progenie, le popolazioni o le sottopopolazioni”. Nella filiera agro-alimentare, gli IE possono essere presenti nell’acqua potabile e negli alimenti di origine animale e vegetale, da cui l’esposizione per via orale. A livello nazionale, la sicurezza della filiera agro-alimentare è garantita dal Piano Nazionale per la ricerca dei Residui (PNR), mentre la protezione dal rischio chimico dai Regolamenti europei REACH e CLP nonché dall’introduzione recente delle classi di pericolo specifiche per l’interferenza endocrina: ED HH (per la salute umana) e ED ENV (per l’ambiente).

**Parole chiave:** interferenti endocrini; sicurezza alimentare; classi di pericolo

**SUMMARY** (*Endocrine Disruptors in the agro-food chain*) - An Endocrine Disruptor (ED) is “a substance or mixture that alters one or more functions of the endocrine system, causing harmful effects on an intact organism, its progeny, populations or subpopulations”. In the agri-food chain, EDs can be present in drinking water and in animal- and plant-based foods, hence oral exposure. At a national level, the agri-food chain safety is guaranteed by the National Plan for Residue Research (PNR), while protection from chemical risk is guaranteed by the European REACH and CLP Regulations as well as by the recent introduction of specific hazard classes for endocrine disruption: ED HH (for human health) and ED ENV (for the environment).

**Key words:** endocrine disruptors; food safety; hazard classes

stefano.lorenzetti@iss.it

**G**li Interferenti Endocrini (IE) sono sostanze chimiche che alterano il funzionamento del sistema endocrino causando effetti avversi per la salute umana, quella animale (vertebrati e non) e per l’ambiente (1). Per la popolazione generale, l’esposizione orale per ingestione di alimenti e acqua è la principale via di esposizione agli IE, mentre per i professionalmente esposti prevalgono le vie di esposizione inalatoria e dermica. Nella filiera agro-alimentare, secondo il principio *from farm to fork* (“dal campo alla tavola”) (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:51999DC0719>), gli IE possono essere presenti sia negli alimenti di origine animale che vegetale, come conseguenza dell’inquinamento ambientale o delle fasi di trasformazione e conservazione degli alimenti. È noto come i gruppi di

popolazione più vulnerabili siano gli individui in via di sviluppo fetale, i neonati e i bambini: l’esposizione in età fetale e perinatale può causare sia danni precoci che predisporre a effetti a lungo termine sulla salute umana. L’esposizione agli IE, infatti, è stata associata a disturbi dello sviluppo fetale e del funzionamento degli organi riproduttivi e metabolici, nonché a malattie croniche, endocrino-metaboliche, come quelle comprese nella sindrome metabolica, quali obesità e diabete. Tali effetti avversi sono oggetto di studio nel Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria (DSANV) dell’Istituto Superiore di Sanità mediante lo sviluppo di New Approach Methodologies (NAMs) basati su metodi alternativi alla sperimentazione animale per la caratterizzazione tossicologica degli IE. ▶

Tra le sostanze contaminanti rintracciabili nell'ambiente sono inclusi diversi prodotti fitosanitari o biocidi (ad esempio, erbicidi e pesticidi) e i loro residui, alcune sostanze chimiche rilasciate dagli imballaggi utilizzati per la conservazione degli alimenti (componenti di materiali plastici a contatto con gli alimenti come ftalati e bisfenoli), altri contaminanti ambientali persistenti utilizzati come idrorepellenti in prodotti di largo uso quotidiano (le sostanze per- e poli-fluoroalchiliche, PFAS) (2). I contaminanti con proprietà endocrino-simile

(IE), hanno una struttura simile agli ormoni e sono capaci di entrare nelle cellule mediante diffusione passiva. All'interno delle cellule, gli IE possono legare i recettori nucleari (mediatori dell'azione degli ormoni) inducendo dei cambiamenti conformazionali che ne permettono l'attivazione e conferendo loro la capacità di entrare nel nucleo e di agire come fattori di trascrizione. Ne consegue la capacità di modulare l'espressione genica degli stessi bersagli molecolari controllati dagli ormoni (3) (Figura).

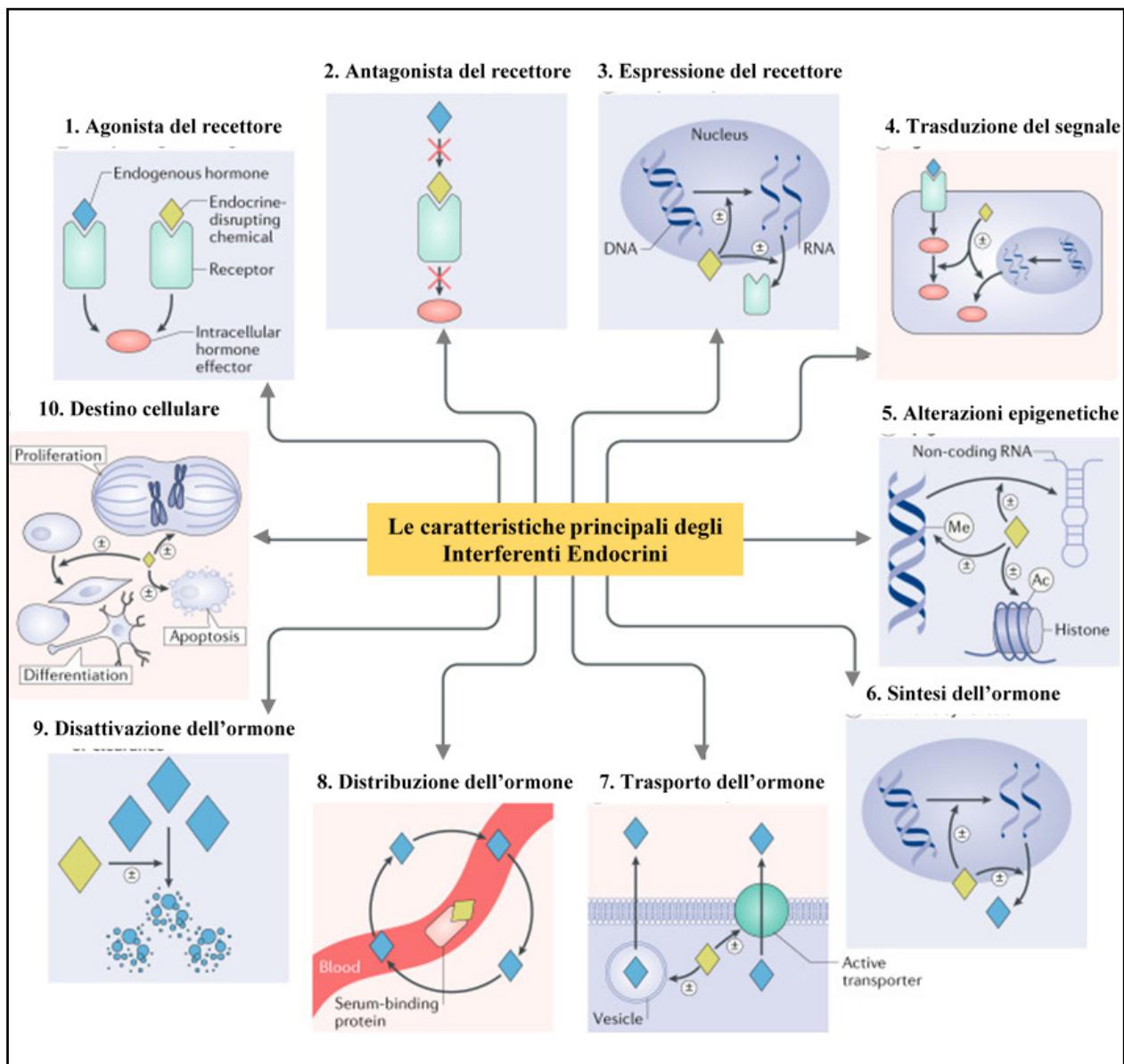
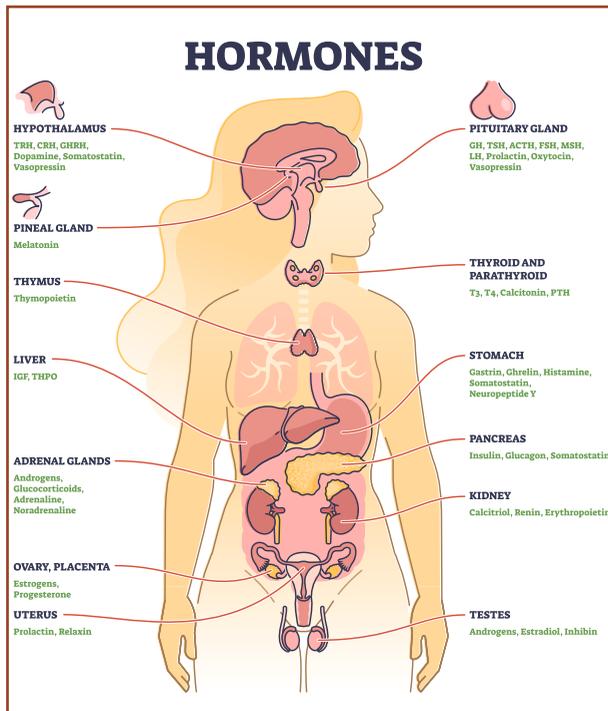


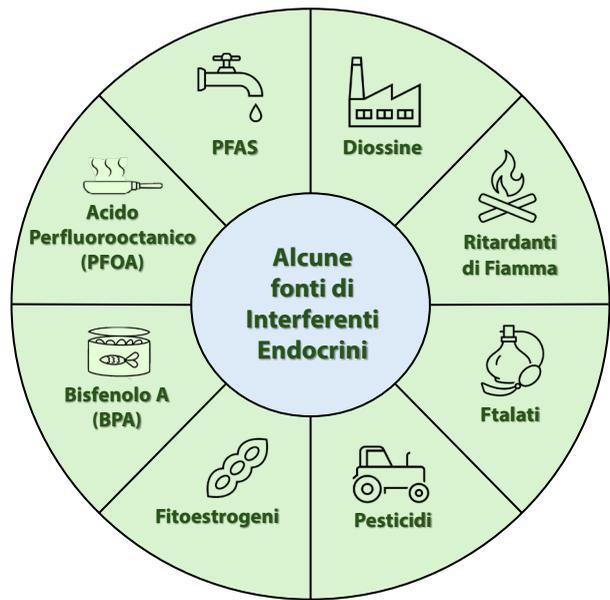
Figura - Le caratteristiche principali delle sostanze chimiche che interferiscono con il sistema endocrino. Modificata da (3)

## Sicurezza alimentare e definizione di IE

La sicurezza alimentare si basa su un approccio integrato che deve tener conto della filiera agro-alimentare nella sua completezza, considerando tutte le fasi con cui un prodotto agricolo passa “dai campi alla tavola” (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:51999DC0719>). Si devono considerare quindi tutti i settori, dalla produzione e raccolta delle materie prime, alla loro eventuale trasformazione e conservazione fino all'arrivo nel piatto del consumatore. A livello nazionale, per garantire la sicurezza della filiera agro-alimentare, l'Italia ha implementato il Piano Nazionale per la ricerca dei Residui (PNR) (4), un sistema di controllo volto al monitoraggio e controllo della presenza di contaminanti negli alimenti di origine animale e vegetale. Il PNR prevede un'attività di campionamento sistematica, con analisi di laboratorio su un'ampia gamma di sostanze chimiche, tra cui farmaci veterinari, prodotti fitosanitari, metalli pesanti, micotossine e altri contaminanti con effetti potenzialmente dannosi sulla salute umana. Questo piano rappresenta un tassello fondamentale nella strategia di prevenzione, in quan-



Gli ormoni e il sistema endocrino



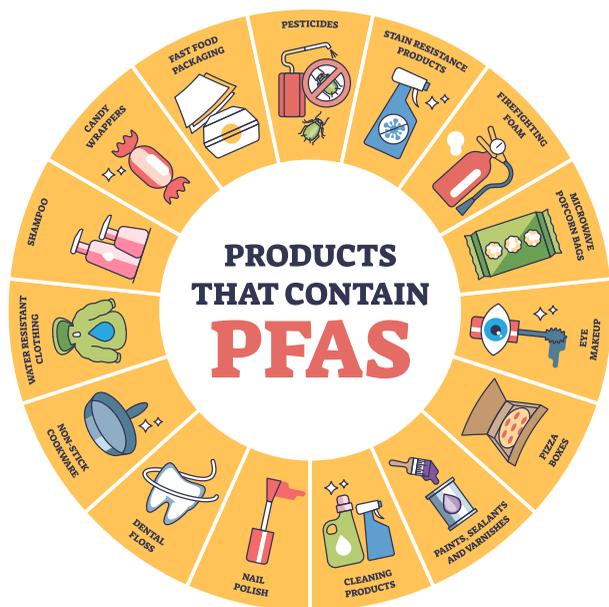
Le principali classi chimiche di Interferenti Endocrini e le loro fonti

to permette di individuare tempestivamente eventuali violazioni dei limiti normativi e di adottare misure correttive per ridurre il rischio per i consumatori (4).

Tra le sostanze chimiche oggetto di interesse del PNR ci sono anche molecole che sono potenziali IE: secondo i regolamenti europei, infatti, la definizione ufficiale di Interferente Endocrino è quella di una “sostanza o miscela che altera una o più funzioni del sistema endocrino, causando effetti nocivi su un organismo integro, la sua progenie, le popolazioni o le sottopopolazioni” (5).

In aggiunta l'art. 3.1.1 del Regolamento (UE) n. 707/2023 (5) definisce sia l'attività endocrina, ovvero “l'interazione con il sistema endocrino che può provocare la risposta del sistema, degli organi o dei tessuti bersaglio, e che conferisce a una sostanza o miscela il potenziale di alterare una o più funzioni del sistema endocrino” che l'effetto avverso o nocivo, ossia “il cambiamento a livello di morfologia, fisiologia, crescita, sviluppo, riproduzione o ciclo vitale di un organismo, un sistema, una popolazione o una sottopopolazione che causa una riduzione della capacità funzionale o della capacità di compensare ulteriori stress o un aumento della suscettibilità ad altri fattori”.

È importante che un IE sia definito come tale solo dopo che un'accurata identificazione e caratterizzazione del rischio ne dimostri la rela- ➤



#### Prodotti di largo consumo contenenti sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS)

zione causa-effetto tra l'alterazione di un'attività endocrina e un effetto avverso della sostanza chimica.

Nel complesso, il quadro normativo europeo per la gestione degli IE garantisce un elevato livello di protezione della salute pubblica e ambientale. La necessità che ci sia un continuo aggiornamento delle normative consente di adeguare le misure già esistenti a eventuali nuovi rischi associati agli IE.

La regolamentazione specifica sulle sostanze chimiche rientra in una strategia europea più ampia, definita nel 2019 nel Green Deal europeo e nel 2020 nella cosiddetta Strategia chimica per la sostenibilità verso un ambiente privo di sostanze tossiche ([https://environment.ec.europa.eu/strategy/chemicals-strategy\\_en](https://environment.ec.europa.eu/strategy/chemicals-strategy_en)), che mira a proteggere meglio i cittadini e l'ambiente e, allo stesso tempo, a stimolare l'innovazione per prodotti chimici sicuri, inclusi gli IE, e sostenibili. Tale strategia prevede degli obiettivi da raggiungere possibilmente entro il 2030 attraverso delle azioni prioritarie che prevedono: i) il divieto di usare le sostanze chimiche più nocive nei prodotti di consumo, consentendone l'uso solo se essenziale; ii) considerare l'effetto cocktail delle sostanze chimiche quando si valutano i rischi da esse derivanti; iii) eliminare gradualmente l'uso delle sostanze per- e poli-fluoroalchiliche (PFAS), a

meno che il loro uso non sia essenziale; iv) potenziare gli investimenti e la capacità innovativa per la produzione e l'uso di sostanze chimiche sicure e sostenibili a partire dalla loro progettazione e considerando tutto il loro ciclo di vita; v) promuovere la resilienza dell'Unione Europea (UE) in termini di fornitura e sostenibilità di sostanze chimiche critiche; vi) stabilire un processo "una sostanza, una valutazione" (*one substance, one assessment*) più facile per la valutazione del rischio e del pericolo delle sostanze chimiche; vii) svolgere un ruolo di primo piano a livello mondiale per sostenere e promuovere standard elevati di produzione e non esportare altrove sostanze chimiche vietate nell'UE.

#### L'attuale quadro normativo europeo in sintesi

La consapevolezza dei rischi associati agli IE e del loro impatto sulla salute umana ha portato l'UE a sviluppare strategie e normative specifiche per ridurre il rischio di esposizione e limitarne la presenza negli alimenti. Il quadro normativo europeo per la gestione del rischio chimico, e di conseguenza anche degli IE, è stato basato sin dall'inizio sul Regolamento (CE) 1907/2006 (REACH, Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (6) e sul Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP, Classification, Labelling and Packaging) (7) e sull'identificazione del pericolo costituito dalle diverse sostanze chimiche, incluso il pericolo di essere IE (Art. 57f del Regolamento REACH).



Il Green Deal dell'Unione Europea come strategia per raggiungere la sostenibilità alimentare.



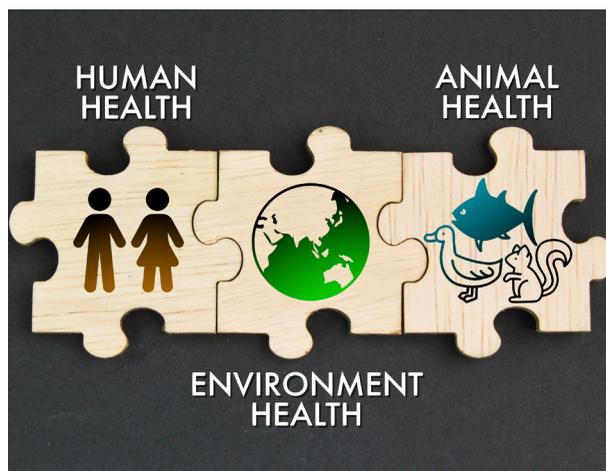
Il Regolamento REACH per la registrazione, valutazione e autorizzazione delle sostanze chimiche nell'Unione Europea

Secondo il Regolamento REACH (6), strumento chiave per l'intera gestione del rischio, gli IE rientrano nella categoria REACH delle sostanze classificate come "estremamente preoccupanti" (SVHC) poiché possono causare effetti gravi e irreversibili sulla salute umana e sull'ambiente. Le sostanze chimiche classificate come IE possono essere autorizzate solo per usi specifici, a condizione che i rischi siano adeguatamente controllati o che i benefici superino i rischi (7).

Il Regolamento CLP (7) invece stabilisce criteri armonizzati per identificare e comunicare i pericoli delle sostanze chimiche attraverso la classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio. Il CLP garantisce al consumatore una comunicazione efficace dei pericoli, contribuendo alla gestione del rischio e nel caso degli IE consente di evidenziare quelli presenti nella filiera agro-alimentare, fornendo informazioni chiare a produttori, consumatori e autorità di controllo. Nel testo originario del Regolamento CLP, gli IE non erano classificati in modo specifico, ma pote-

vano rientrare in altre categorie di pericolo, come la tossicità per la riproduzione o la tossicità per l'ambiente. Con le modifiche recentemente apportate, e in vigore dal 20 aprile 2023, sono state introdotte nuove classi di pericolo tra cui due specifiche per gli IE (Tabella), distinguendo tra quelli che possono interferire con il sistema endocrino umano (ED HH) e quelli che hanno un impatto sull'ambiente (ED ENV) (5).

A corollario dei precedenti Regolamenti citati, la protezione dei consumatori viene assicurata anche dal Regolamento (CE) 1107/2009 in combinazione con il Regolamento (UE) 2018/605 (8, 9). Tali Regolamenti stabiliscono criteri rigorosi per l'approvazione e l'uso dei prodotti fitosanitari, siano essi erbicidi, pesticidi e/o biocidi. Inoltre, viene esplicitamente vietato l'uso di sostanze chimiche attive con proprietà di interferenza endocrina, a meno che l'esposizione sia considerata trascura- ▶



La riduzione del rischio chimico si integra nel concetto della One Health che correla la salute umana e animale con la salute dell'ambiente

**Tabella** - Classi di pericolo per gli Interferenti Endocrini introdotte dal Regolamento (UE) n. 707/2023 e in vigore dal 20 aprile 2023 (5)

Codice di classe e di categoria di pericolo	Codice di indicazione di pericolo	Indicazioni di pericolo
ED HH 1	EUH380	Può interferire con il sistema endocrino negli esseri umani
ED HH 2	EUH381	Sospettato di interferire con il sistema endocrino negli esseri umani
ED ENV 1	EUH430	Può interferire con il sistema endocrino nell'ambiente
ED ENV 2	EUH431	Sospettato di interferire con il sistema endocrino nell'ambiente

bile o che non vi siano disponibili alternative più sicure. Non meno rilevante per la tutela della salute pubblica è la qualità delle risorse idriche, regolamentata dalla Direttiva (UE) 2184/2020 (Direttiva sulla qualità delle acque destinate al consumo umano) (10). Questa direttiva impone il monitoraggio di contaminanti con potenziale interferenza endocrina nelle acque potabili, al fine di prevenire l'esposizione della popolazione a sostanze nocive attraverso l'approvvigionamento idrico. Le autorità nazionali sono tenute a effettuare controlli periodici e ad adottare misure correttive in caso di superamento dei limiti di sicurezza. ■

### Dichiarazione sui conflitti di interesse

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

### Riferimenti bibliografici

1. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2015;36(6):E1-E150 (doi: 10.1210/er.2015-1010).
2. Toledano JM, Puche-Juarez M, Moreno-Fernandez J, et al. Implications of Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in Offspring Development: A Narrative Review. *Nutrients* 2024;16(11):1556 (doi: 10.3390/nu16111556).
3. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(1):45-57 (doi: 10.1038/s41574-019-0273-8).
4. Ministero della Salute. 2023. " Piano Nazionale per la ricerca dei Residui (PNR), Relazione 2023". Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione - Ufficio 8, Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari - Ufficio 8. Ministero della Salute.
5. Unione Europea. 2023. Regolamento delegato (UE) 2023/707 della Commissione del 19 dicembre 2022 che modifica il regolamento (CE) n. 1272/2008 per quanto riguarda i criteri e le classi di pericolo per la classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio delle sostanze e delle miscele. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, GU L 93, 31 marzo 2023.
6. Consiglio europeo. 2006. Regolamento (CE) N. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, GU L 396, 30 dicembre 2006.
7. Consiglio Europeo. 2008. Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, GU L 353, 31 dicembre 2008.
8. Consiglio Europeo. 2009. Regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 ottobre 2009, relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, GU L 309, 24 novembre 2009.
9. Unione Europea. 2018. Regolamento (UE) 2018/605 della Commissione del 19 aprile 2018 che modifica l'allegato II del regolamento (CE) n. 1107/2009 stabilendo criteri scientifici per la determinazione delle proprietà di interferente endocrino. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, GU L 101, 20 aprile 2018.
10. Unione Europea. 2020. Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2020 concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, GU L 435, 23 dicembre 2020.

### TAKE HOME MESSAGES

- L'esposizione orale, per ingestione di alimenti e acqua, è la principale via di esposizione agli Interferenti Endocrini (IE) per la popolazione generale.
- Informazione e trasparenza per i consumatori: le nuove classi di pericolo per gli IE.
- IE e sicurezza alimentare: la legislazione come prima linea di difesa.
- Il Piano Nazionale per la ricerca dei Residui (PNR) garantisce la sicurezza della filiera agro-alimentare italiana.