

# Notiziario

## dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore reggente dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: Aurelia Sargentini

Direttore responsabile: Vilma Alberani; Redazione: Gabriella Bucossi, Paola De Castro Pietrangeli, Franco Timitilli  
Composizione, Stampa e Distribuzione: Patrizia Mochi, Massimo Corbo

Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. (06) 49901 - Telex 610071 ISTSAN I - Electr. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax (06) 49387118 - <http://www.iss.it/iss/sae/notiziar.htm>

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma  
© Istituto Superiore di Sanità 1997

### Gli "endocrine disruptors": un problema emergente nel campo della sicurezza dei composti chimici

Antonio Menditto, Sergio Caroli,  
Alessandro di Domenico, Alberto Mantovani,  
Leopoldo Silvestroni, Amedeo Spagnolo,  
Maria Elsa Traina e Enrico Alleva

**A**lcune evidenze sperimentali ed epidemiologiche sembrano indicare che l'uomo e le altre specie animali hanno subito effetti negativi sulla salute come conseguenza dell'esposizione a sostanze chimiche che sono in grado di interferire con il normale funzionamento delle varie componenti del sistema endocrino<sup>1-3</sup>. Nel corso di un recente convegno patrocinato dalla United States Environmental Protection Agency (US EPA), queste sostanze, per le quali è stato coniato il termine di "endocrine disruptors" (nel seguito, ED) o il termine "endocrine disrupting chemicals", sono state definite come agenti esogeni che interferiscono con la produzione, il rilascio, il trasporto, il metabolismo, il legame, l'azione o

l'eliminazione di ormoni che, naturalmente presenti nell'organismo, sono responsabili del mantenimento dell'omeostasi e della regolazione dei processi di sviluppo<sup>4</sup>.

Anche la Commissione europea (DG XII) ha organizzato, in collaborazione con la European Environmental Agency e lo European Centre for Environment and Health della WHO, un Workshop internazionale sull'impatto degli ED sulla salute umana e sull'ambiente (Weybridge, UK, 2-4 dicembre 1996). Nel corso dei lavori del Workshop, sono stati discussi i rischi potenziali dovuti agli ED sia per l'uomo che per la fauna selvatica. In tale occasione sono state valutate le conoscenze attuali, identificati i problemi epidemiologici emergenti, valutate le possibili

## Sommario

### Gli "endocrine disruptors": un problema emergente nel campo della sicurezza dei composti chimici

Antonio Menditto, Sergio Caroli,  
Alessandro di Domenico, Alberto Mantovani,  
Leopoldo Silvestroni, Amedeo Spagnolo,  
Maria Elsa Traina e Enrico Alleva

1

### Rapporti ISTISAN

8

### ISTISAN Congressi

11

### Annali dell'Istituto Superiore di Sanità

12

relazioni con l'esposizione a inquinanti ambientali e identificate le necessità future sia per quanto riguarda le attività di monitoraggio che quelle di ricerca. La conclusione del Workshop è stata che il problema degli ED è fonte di preoccupazione e richiede l'adozione di misure di regolamentazione,

pur non suscitando al momento particolari allarmi.

Tra gli inquinanti ambientali a distribuzione ubiquitaria per i quali sono stati riportati, soprattutto in specie animali selvatiche, effetti sul sistema endocrino e sull'apparato riproduttivo vanno considerati al-

5

cuni composti organoalogenati molto noti (dibenzodiossine e dibenzofurani clorurati, esaclorobenzene, bifenili policlorurati, bifenili polibromurati, pentaclorofenolo), un vasto elenco di pesticidi (soprattutto organoclorurati - tra cui diclorodifeniletani, ad esempio il DDT, ciclodieni, esaclorocicloesani - e i più recenti fungicidi triazolici, inibitori della sintesi degli steroidi), gli alchilfenoli, il bisfenolo-A, gli ftalati, i dimeri e i trimeri dello stirene, il benzo(a)pirene, e alcuni metalli pesanti (piombo, cadmio e mercurio). Anche per alcune sostanze naturali (incluse alcune micotossine), potenzialmente presenti in diverse componenti della dieta, sono stati dimostrati effetti estrogeno-simili sia *in vivo* che *in vitro*. Un elenco più dettagliato delle sostanze tossiche con un effetto descritto o ipotizzato sul sistema endocrino o sulla riproduzione è reperibile tramite i riferimenti bibliografici<sup>1,3</sup>.

Per quanto riguarda l'uomo esistono alcune evidenze di effetti nocivi in individui che abbiano subito esposizioni relativamente elevate sia a composti organici, ad esempio l'estrogeno sintetico dietilstilbestrolo (DES), che inorganici (ad esempio il piombo). Inoltre è stata postulata una eziologia ambientale sia per le alterazioni dell'apparato riproduttivo (declino della qualità del seme umano, decremento della quantità degli spermatozoi) sia per l'aumento di anomalie congenite del tratto genito-urinario (aumento dell'incidenza di mal-

formazioni quali criptorchidismo e ipospadia) che per l'aumento di alcuni tumori quali quello del seno, della prostata e del testicolo che possono avere alla loro base fattori endocrini. Sebbene una relazione di causa-effetto non sia stata provata è comunque ben noto che le normali funzioni di tutti gli organi e i sistemi sono regolate da fattori endocrini; quindi alterazioni endocrine, specialmente in alcune fasi critiche, quali lo sviluppo embrionale e fetale, la gravidanza e l'allattamento, possono portare a effetti profondi e soprattutto permanenti.

La valutazione dei rischi per la salute umana e l'ambiente derivanti dall'esposizione a ED deve tenere conto di due ordini di problemi. Il primo è la messa a punto di sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo* atti sia ad identificare con sufficiente sensibilità sia a caratterizzare con precisione gli effetti sull'equilibrio endocrino. Infatti i metodi di studio attualmente utilizzati possono non essere adeguati a valutare eventuali effetti sul sistema endocrino<sup>4</sup>. Questo è particolarmente vero per esposizioni che hanno luogo, risultando particolarmente dannose, in periodi di maggiore suscettibilità, quali particolari momenti dello sviluppo dell'organismo, allorché il sistema endocrino ha un ruolo chiave nel regolare processi essenziali sia fisiologici che morfologici. Il secondo problema è quello di stabilire se nell'ambiente esistono livelli di ED tali da esercitare un'azione negativa sulla salute della popolazione gene-

rale, considerando la presenza di situazioni di maggiore suscettibilità (la gravidanza, lo sviluppo intrauterino e peri-postnatale) e di gruppi particolarmente esposti (ad esempio per attività lavorative o abitudini alimentari).

L'impatto sanitario e ambientale può essere considerevole se si tiene conto da un lato dei potenziali effetti sugli esseri viventi, osservati sperimentalmente anche per dosi relativamente basse (almeno per alcuni ED quali l'esaclorobenzene), e dall'altro dei molteplici usi agricoli e industriali e/o della presenza ubiquitaria e persistente nell'ambiente delle sostanze chimiche attualmente individuate come ED, il cui numero del resto è probabilmente destinato ad aumentare.

La vastità del problema richiede la collaborazione tra esperti in varie discipline quali la tossicologia clinica, la medicina di laboratorio, la tossicologia sperimentale, l'ecotossicologia, la microanalisi chimica e l'epidemiologia nelle sue varie branche clinica, ambientale e molecolare. E' necessaria inoltre una razionalizzazione degli sforzi al fine di colmare quelle lacune nelle attuali conoscenze che hanno un'importanza critica e di fornire un valido supporto scientifico per l'emanazione di regolamenti sui livelli di esposizione alle sostanze considerate, per la definizione delle priorità e per prendere decisioni nel campo della salute pubblica e della

qualità dell'ambiente. In particolare, occorre acquisire solide conoscenze scientifiche riguardo: a) i livelli di inquinamento ambientale (da valutare attraverso adeguati programmi di monitoraggio); b) l'entità dell'esposizione della popolazione generale e di gruppi a rischio (ad esempio sul luogo di lavoro) attraverso un adeguato programma di monitoraggio biologico; c) la relazione tra la dose interna e la prevalenza o l'insorgenza di condizioni patologiche attraverso l'effettuazione di adeguati studi epidemiologici; d) l'insorgenza di eventi/alterazioni patologiche in modelli sperimentali animali e/o cellulari.

Data quindi la necessità di un approccio multidisciplinare e considerata la limitata disponibilità di risorse finanziarie, appare necessario un coordinamento degli sforzi sia a livello nazionale che comunitario e internazionale.

Negli Stati Uniti il National Science and Technology Council ha stabilito di sviluppare una strategia di ricerca su base nazionale per il triennio 1995-1998 nel campo degli ED. Una simile strategia è stata adottata anche dall'US EPA<sup>4</sup>. Anche la European Science Foundation ha indicato la valutazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dagli ED tra le priorità di ricerca per il triennio 1997-1999.

Una trattazione del problema degli ED in tutti i suoi aspetti richiederebbe spazi molto ampi. Pertanto ci limiteremo in

questa sede a fornire una breve descrizione di una ipotesi scientifica che riguarda la correlazione tra l'incremento delle alterazioni/anomalie dell'apparato genitale maschile e l'aumento dei livelli di ED ad azione estrogeno-simile nell'ambiente<sup>5</sup>.

#### **Aumento delle anomalie dell'apparato riproduttivo maschile: gli ED ad azione estrogeno-simile come possibile causa**

Negli ultimi decenni si è assistito, in alcuni paesi, ad un aumento dell'incidenza di tumori testicolari (tumori delle cellule germinali, seminomi) e ad un probabile aumento dell'incidenza di alcune anomalie del tratto genitale maschile, quali il criptorchidismo e l'ipospadia. Parallelamente, secondo alcuni autori, si sarebbe verificato un declino nella qualità dello sperma e un decremento nel numero medio degli spermatozoi per eiaculato<sup>6</sup>. I motivi alla base dell'aumento dell'incidenza di queste anomalie sono al momento sconosciuti. È stata avanzata l'ipotesi che questi cambiamenti possano essere stati causati da un aumento del livello di ED ad azione estrogeno-simile nell'ambiente.

Il seminoma si sviluppa a partire da uno stadio non invasivo di carcinoma *in situ*, le cui cellule hanno le caratteristiche di gonociti primordiali, con

caratteristiche di malignità. In Danimarca, un'area ad elevato rischio per i tumori testicolari, vi è stato, dal 1940 al 1980, un aumento di quattro volte nell'incidenza del cancro del testicolo. Aumenti paragonabili sono stati osservati in altri paesi, come gli Stati Uniti e la Scozia. Anche in zone storicamente a bassa incidenza, quali la Finlandia, vi è stato un aumento nelle ultime decadi.

Il criptorchidismo e l'ipospadia sono anomalie del tratto genito-urinario che si determinano durante lo sviluppo fetale. Un raddoppio dell'incidenza di criptorchidismo si è manifestato in Inghilterra e Scozia nel periodo dal 1950 al 1970. Simili aumenti sono stati documentati in altri studi. Anche per l'ipospadia è stato riportato un incremento da parte di un gruppo di studio internazionale.

Riguardo la qualità dello sperma umano, una revisione sistematica della letteratura sull'argomento<sup>6</sup>, relativa a 61 pubblicazioni con un numero totale di soggetti osservati pari a 14.947 unità, ha messo in evidenza una caduta altamente significativa degli spermatozoi nell'eiaculato da una media di 113 milioni/ml nel 1940 a 66 milioni/ml nel 1990. Inoltre, il numero di soggetti con oligozoospermia (concentrazione di spermatozoi < 20 milioni/ml) o con concentrazione di spermatozoi nella parte bassa dell'intervallo di normalità (20-40

milioni/ml) è aumentato, mentre è diminuita la percentuale di soggetti con un elevato numero di spermatozoi per millilitro (> 100 milioni/ml). Tuttavia queste modificazioni non sono state messe in evidenza od osservate in alcune delle meta-analisi e degli studi più recenti; inoltre, sembrano esservi variazioni notevoli fra le varie aree geografiche, di cui si deve tener conto quando si procede alle effettuazioni di meta-analisi.

L'esperienza clinica dimostra che può esservi un'etiologia comune alla base di tutte le anomalie osservate. Il seminoma e il criptorchidismo, così come l'ipospadia, sono spesso associate con un quadro istologico di alterazioni della spermatogenesi. Inoltre è noto che il cancro testicolare insorge più frequentemente su testicoli ritenuti.

Le basi biologiche per la suscettibilità del testicolo agli effetti negativi dovuti ad un incremento degli estrogeni risiedono negli effetti di questi ormoni sullo sviluppo e la funzione delle cellule del Sertoli nel testicolo fetale. La proliferazione e la funzione delle cellule del Sertoli sono entrambi fenomeni controllati dall'ormone FSH i cui livelli sono, a loro volta, regolati per mezzo di una retroazione negativa dal livello di estrogeni. L'FSH stimola la moltiplicazione delle cellule del Sertoli e probabilmente regola anche la secrezione dell'ormone antimulleriano, responsabili

le della regressione dei dotti mulleriani (primordio embrionale dell'apparato genitale femminile). Pertanto, una diminuzione nella secrezione di FSH causata da un aumento degli estrogeni nel circolo materno-fetale può avere un effetto negativo sulla proliferazione delle cellule del Sertoli e sulla secrezione dell'ormone antimulleriano. È stato suggerito che una alterata secrezione di tale ormone può portare sia a differenti tipi di condizioni inter-sessuali sia al criptorchidismo, dato il suo ruolo nella fase addominale della discesa testicolare. Inoltre vi sono alcune evidenze che indicano che l'ormone antimulleriano controlla la divisione delle cellule germinali primordiali: una insufficiente produzione di tale ormone può causare una abnorme proliferazione di cellule germinali e quindi potrebbe avere un ruolo nello sviluppo di carcinomi *in situ*, quegli stessi carcinomi *in situ* che nella vita adulta darebbero luogo al seminoma.

La moltiplicazione delle cellule del Sertoli è ristretta, in gran parte, alla vita fetale e alle prime fasi della vita neonatale ed è controllata dalla secrezione di FSH. Ogni cellula del Sertoli può nutrire un numero limitato di cellule germinali regolandone lo sviluppo verso spermatozoi maturi. Un numero ridotto di cellule del Sertoli è noto essere un fattore limitante per la spermatogenesi. Inoltre un anomalo funzionamento

delle cellule del Sertoli può avere un impatto negativo sulle cellule del Leydig e di conseguenza sulla produzione di androgeni e il normale processo di sviluppo del fenotipo maschile del feto.

Le basi biologiche e fisiologiche per un possibile ruolo degli estrogeni nelle disfunzioni del tratto genitale maschile sembrano quindi esistere. Le argomentazioni proposte non sono in contrasto con il dato, ben noto, del significativo fisiologico aumento dei livelli di estrogeni materni durante la gravidanza. Infatti gli eventi critici nello sviluppo testicolare hanno luogo in un periodo molto precoce dello sviluppo fetale, quando l'incremento nei livelli di estrogeni circolanti nel sangue materno non ha ancora avuto luogo. Un aumento nei livelli basali di estrogeni in questo precoce periodo dello sviluppo può avere un effetto deleterio sullo sviluppo degli organi riproduttivi. Inoltre gli estrogeni endogeni sono legati, per mezzo di un legame ad alta affinità, alla SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) mentre gli estrogeni sintetici non lo sono. Quindi gli estrogeni sintetici potrebbero produrre effetti biologici rilevanti anche se presenti a basse concentrazioni.

L'esperienza acquisita con l'estrogeno sintetico DES indica un ruolo degli xenoestrogeni nelle alterazioni dell'apparato riproduttivo. Tra il 1950 e il 1970 alcuni milioni di donne in

gravidanza sono state trattate con DES al fine di prevenire l'aborto. Nella prole di sesso femminile delle donne trattate con DES si è avuto un significativo aumento dell'incidenza di un raro tumore della vagina e della cervice uterina, l'adenocarcinoma a cellule chiare. Questi dati indicano che l'esposizione durante la gravidanza ad un estrogeno sintetico può causare neoplasie nella prole con un periodo di latenza notevolmente lungo. In gruppi di soggetti di sesso maschile, figli delle donne trattate con DES, sono stati osservati pseudoermafroditismo, malformazioni del tratto uro-genitale, quali criptorchidismo e ipospadia, ed una diminuzione del numero di spermatozoi. Tuttavia studi prospettici non hanno messo in evidenza né un deterioramento della fertilità né un incremento del rischio di neoplasie testicolari.

Le evidenze di un progressivo aumento dei livelli di estrogeni ambientali durante l'ultimo mezzo secolo, conseguenti alla loro aumentata utilizzazione ed emissione nell'ambiente, derivano da varie fonti. Tra le diverse modalità di esposizione, quella collegata alle abitudini alimentari ha, con molta probabilità, una notevole rilevanza. Il consumo di grassi procapite è stato trovato essere correlato in modo significativo al tasso di mortalità per il cancro della mammella ed è anche stata avanzata l'ipotesi che la dieta dei paesi industrializzati,

quando paragonata a diete vegetariane o semi-vegetariane, sia alla base di una maggiore incidenza di altri tumori, oltre quello della mammella, cosiddetti ormono-dipendenti. In effetti, molti contaminanti ambientali, identificati come potenziali ED, si accumulano nei tessuti e quindi negli alimenti di origine animale. Per completezza va ricordato come, secondo alcuni autori, l'effetto protettivo della dieta vegetariana sia proprio dovuto alla presenza di elevate quantità di fitoestrogeni, soprattutto isoflavonoidi e lignani<sup>7</sup>.

### Strategie operative

Al momento, quanto precedentemente esposto rimane un'ipotesi scientifica, sostenuta da autorevoli ricercatori sia europei che statunitensi<sup>3</sup>, che deve essere sottoposta ad ulteriori verifiche. E' quindi auspicabile che l'ipotesi che gli ED rappresentino un rischio significativo per la riproduzione umana favorisca nell'immediato futuro lo sviluppo di ricerche in questo settore. Sono necessari: a) studi epidemiologici retrospettivi, trasversali e prospettici, che riguardino sia gli uomini che gli animali, volti all'identificazione di variazioni nella prevalenza o nell'incidenza di quegli effetti negativi sulla salute che siano collegabili all'azione degli ED; b) una valutazione dei livelli di esposizione agli ED sia nella popo-

lazione generale che in gruppi di esposti (ad esempio in ambiente lavorativo), anche attraverso adeguati programmi di monitoraggio ambientale e di valutazione della presenza di residui tossici nei prodotti per l'alimentazione animale o umana; c) l'identificazione e la validazione di indicatori biologici che siano in grado di fornire una misura affidabile dei livelli di esposizione o di rivelare la presenza di effetti sub-clinici; d) l'esecuzione di studi di laboratorio di carattere tossicologico per la verifica di ipotesi basate sia sui risultati di osservazioni sul campo effettuate su popolazioni di fauna selvatica sia su studi epidemiologici; e) la definizione di linee guida (a valenza internazionale) mirate all'individuazione e alla misura del potenziale ED associato alle sostanze chimiche di nuova introduzione e, se necessario, a quelle già in uso; f) la caratterizzazione di metodologie e modelli di valutazione del rischio derivante dall'esposizione contemporanea a diverse sostanze tossiche.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) - al cui interno esistono da tempo competenze consolidate nei campi della tossicologia sperimentale, della valutazione del rischio, degli accertamenti microanalitici, dell'epidemiologia e della medicina di laboratorio - può proporsi come punto di riferimento e componente attiva di progetti a carattere pluridisciplinare sugli ED a livello nazionale ed internazionale.

Alcune delle azioni svolte dall'ISS sulle sostanze potenzialmente in grado di svolgere un'azione distruttiva sul sistema endocrino sono: i programmi di vigilanza su alimenti di origine animale (Istituti Zooprofilattici sperimentali, ISS e Ministero della Sanità); alcune indagini svolte sul latte materno; il "Progetto ambiente 1991-1995"; una serie di studi su dibenzodiossine e dibenzofurani clorurati, esaclorobenzene, polichlorobifenili, ecc.; i programmi di vigilanza in atto per quanto riguarda i residui di pesticidi negli alimenti, compresi quelli di origine animale (DM 23.12.1992, in recepimento ed estensione della corrispondente Direttiva CEE).

Per quanto riguarda il punto b), va segnalato che la Commissione dell'Unione europea ha recentemente designato quattro Laboratori comunitari di riferimento (LCR) per i residui negli alimenti e nell'ambiente, uno dei quali ha sede presso l'Istituto Superiore di Sanità (Decisione del Consiglio 91/664/CEE, 11.12.1991, Direttiva del Consiglio 96/23/CE, 29.04.1996 e Decisione della Commissione 95/618/CE, 29.07.1996). Molte delle sostanze menzionate in precedenza rientrano tra quelle di competenza degli LCR ai fini dello sviluppo di idonee metodologie di indagine e determinazione, dell'armonizzazione e validazione delle procedure adottate per la loro misura da parte dei Laboratori Nazionali di Riferimento

(LNR) per i residui, istituiti negli Stati membri e dell'attuazione di sistemi adeguati di garanzia di qualità basati sui principi di buona pratica di laboratorio e sui criteri della norma EN 45001. Questa rete di sorveglianza, addestramento e ricerca possiede dunque caratteristiche idonee all'acquisizione di informazioni coerenti ed attendibili sulla presenza negli alimenti e nell'ambiente di composti potenzialmente interagenti con il sistema endocrino, sulla base delle quali sia possibile formulare ipotesi da sottoporre a verifica attraverso adeguate ricerche di laboratorio, epidemiologiche e cliniche.

Un problema ulteriore riguarda il trasferimento di questa serie di dati da una casistica proveniente tanto dai summenzionati effetti sulla salute umana quanto da casi relativi a fenomeni di alterazione dei "pattern" ormonali e comportamentali nella fauna selvatica (quali alterazioni nella morfologia degli organi sessuali di rettili acquatici in Florida, marcate anomalie di Laridi in aree contaminate, dismorfie nella vitellogenesi di varie specie di osteitti). Si tratta, dunque, di mettere a punto: a) metodologie di tipo semi-naturalistico al fine di trasferire a studi di laboratorio in prima istanza e, in seguito, a linee guida armonizzate a livello almeno di Unione Europea (UE), dati attualmente aneddotici e che necessitano di accurata convalida, al fine di evitare allarmismi non sempre

giustificabili sulla base dell'attuale stato dell'arte e b) metodologie scientifiche, mirate ad esempio alla valutazione di parametri neuroendocrini e neurocomportamentali<sup>8, 9</sup>.

## Bibliografia

1. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. (1992). In: *Advances in modern environmental toxicology*. T. Colborn, C. Clement (Eds). Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing. Vol. 21, 401 p.
2. Colborn, T., vom Saal, F.S., Soto, A.M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.*, 101 (3): 378-384.
3. Toppari, J., Larsen, J.C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette, L.J. Jr., Jégou, B., Jensen, T.K., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H., McLachlan, J.A., Meyer, O., Møller, J., Rajpert-De Meyts, E., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J., Skakkebaek, N.E. (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl. 4): 741-803.
4. Kavlock, R.J., Daston, G.P., De Rosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L.E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M.J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G.,

- Sheehan, D.M., Sinks, T., Tilson, H.A. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ. Health Perspect.*, **104** (Suppl. 4): 1-26.
5. Male reproductive health and environmental oestrogens. 1995. *Lancet*, **345**:933-935. (Editoriale).
6. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., Skakkebaek, N.E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.*, **305**: 609-613.
7. Adlercreutz, H. (1995). Phytoestrogens: epidemiology and possible role in cancer protection. *Environ. Health Perspect.*, **103** (Suppl. 7): 103-112.
8. *Behavioural brain research in naturalistic and semi-naturalistic settings: possibilities and perspectives*. (1995). E. Alleva, A. Fasolo, H.P. Lipp, L. Nadel, L. Ricceri (Eds). Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers. 466 p.
9. Alleva, E., Rankin, J., Santucci, D. (1996). Methodological analysis in behavioral toxicology: an etho-toxicological approach. *Toxicol. Ind. Health*, (in stampa).

### Una iniziativa europea

La German Federal Environmental Agency (Umweltbundesamt, UBA) si propone, in cooperazione con la US EPA e la Commissione europea, di creare un inventario - *European Endocrine Disrupters Research Inventory* - delle attività di ricerca portate avanti in Europa nel settore degli ED. Un inventario simile, che copre le attività di ricerca svolte nello stesso settore negli Stati Uniti, è stato attivato e viene correntemente aggiornato dal Dr. Robert Kavlock (US EPA).

L'inventario europeo, nelle intenzioni della UBA, coprirà ricerche condotte da enti o agenzie governative, università, enti di ricerca e industrie e avrà le seguenti finalità:

- facilitare il contatto e la cooperazione tra i ricercatori;
- evitare la duplicazione degli sforzi;
- aiutare ad identificare collaboratori adatti per la presentazione dei progetti finanziabili;
- identificare le lacune nella ricerca sugli ED.

L'archivio di dati sarà messo a disposizione del pubblico all'indirizzo Internet:

<http://www.liwa.de/rneed/>.

Le informazioni relative ad ogni singola ricerca possono essere fatte pervenire alla UBA in due modi diversi:

- introducendole direttamente in una scheda presente all'interno del sito Internet: <http://www.liwa.de/rneed/>;

- attraverso la compilazione di un modulo che può essere ottenuto anche sotto forma di file RTF o ASCII richiedendolo a: Lippke und Wagner Online KG, Ansbacher Strasse 5, 10787 Berlin, Germany. Tel.: 0049-30-21473091; Fax: 0049-30-21473092; E-mail: lippke@liwa.

All'interno del sito Internet: <http://www.liwa.de/rneed/> sono attualmente disponibili:

a) L'articolo scientifico: Kavlock, R.J., *et al.* 1996. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the USEPA-Sponsored Workshop. *Environ. Health Perspect.*, **104**(S4): 1-23 (file KAVLOCK.PDF). In tale articolo sono riassunte le conclusioni e le raccomandazioni di alcuni gruppi di esperti riunitisi nell'ambito di un Workshop che ha avuto luogo recentemente grazie alla sponsorizzazione della USEPA.

b) Un elenco dei ricercatori (e relative affiliazioni) che hanno finora compilato il questionario proposto dalla UBA (file USER.HTM).

c) Un elenco dei titoli delle ricerche che sono state già inserite nella base di dati della UBA (file TITLES.HMT).

RAPPORTI ISTISAN

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



## Rapporti *ISTISAN* a cura del Servizio per le attività editoriali

96/25

### **Primo progetto di ricerca sull'epatite virale: eziopatogenesi e diagnosi. Piano esecutivo (anno 1996)**

A cura di M. Rapicetta  
1996, 15 p.

Il progetto è suddiviso nei seguenti sottoprogetti: 1) Caratterizzazione strutturale e biologica di virus di recente identificazione e di varianti virali; 2) Patogenesi dell'infezione virale persistente di virus epatici; 3) Marcatori di infezione da virus epatici in particolari categorie di pazienti.

\*\*\*

96/26

### **Primo progetto di ricerca Sanguie. Piano esecutivo (anno 1996)**

A cura di M. Orlando  
1996, 22 p.

Il progetto è suddiviso nei seguenti sottoprogetti: 1) Autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti; 2) Sicurezza del sangue e dei suoi prodotti; 3) Sviluppo tecnologico. All'interno dei sottoprogetti le unità finanziate sono ordinate per tema.

\*\*\*

96/27

### **Metodi per la valutazione dell'efficacia degli interventi di trattamento a domicilio e nelle case famiglia per persone con AIDS**

A cura di P. Borgia, A. De Santi, D. Greco e D. Lorenzetti  
1996, ii, 114 p.

L'assistenza ai malati terminali in trattamento a domicilio o nelle strutture residenziali deve essere programmata, gestita e valutata in un'ottica di efficacia degli interventi, cioè di reale ed effettivo rispetto delle esigenze delle persone a cui è rivolta. Si presenta una riflessione sul loro ruolo e sul modo di operare attraverso una serie di contributi metodologici proposti durante i corsi sul trattamento a domicilio svolti presso l'Istituto Superiore di Sanità.

\*\*\*

96/28

### **Telefoni mobili: il punto di vista della Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP)**

A cura di M. Grandolfo, C. Petrini e P. Vecchia  
1996, 20 p.

Sono avanzati interrogativi su possibili rischi per la salute connessi alla telefonia cellulare. Ciò potrebbe costituire un problema sanitario rilevante, in considerazione della crescente diffusione di questa tecnologia. Il rapporto riporta la traduzione ufficiosa di un documento emanato al riguardo dalla Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti.

\*\*\*

96/29

P. Zuccaro, S. Pichini, I. Altieri e R. Pacifici

### **Proposta di linee guida per l'analisi delle sostanze d'abuso nei liquidi biologici**

1996, ii, 26 p.

Il risultato delle determinazioni analitiche eseguite in un laboratorio che analizza farmaci e sostanze d'abuso in diverse matrici biologiche (sangue, urine, capelli, ecc.) ha spesso rilevanza sociale e giudiziaria. Questo rende indispensabile che il laboratorio raggiunga l'obiettivo della sicurezza della qualità. A tale scopo sono state approntate alcune linee guida per l'analisi delle sostanze d'abuso nei diversi liquidi biologici. Per quanto riguarda l'analisi del campione vengono descritte sia le metodiche per i test iniziali che per i test di conferma, e la loro convalida analitica. Per l'organizzazione di un sistema di qualità inoltre è necessario approntare una struttura organizzativa, definire le responsabilità e le procedure e controllare il processo di produzione del dato analitico mediante controllo di qualità interno e partecipazione a programmi di valutazione esterna della qualità. Viene poi configurata la tipologia di un laboratorio che esegue solo test iniziali e di un laboratorio che esegue sia test iniziali che di conferma.

\*\*\*

5

96/30

M. Grigioni, C. Daniele, G. Boccanera e G. Evangelisti

**Review on prosthetic vessel applications**1996, ii, 62 p. (*in inglese*)

Vengono presentate le proprietà e le principali complicanze relative all'impianto di protesi vascolari partendo da un profilo storico dello sviluppo di questa chirurgia. Viene fornita una classificazione dei dispositivi protesici con indicazioni sulle principali caratteristiche emodinamiche, analizzando i risultati della letteratura scientifica relativi all'impianto di tali dispositivi. Infine viene studiato il ruolo dei due parametri che meglio caratterizzano la "performance" delle protesi vascolari: l'elasticità radiale (compliance) e lo sforzo di taglio parietale (wall shear stress).

\*\*\*

96/31

V. Barbaro, G. Boccanera, C. Daniele, G. Evangelisti e M. Grigioni

**Materiali e metodi per lo studio *in vitro* dell'elasticità radiale di protesi vascolari**

1996, 33 p.

L'elasticità radiale delle protesi vascolari è una caratteristica fisica importante ai fini del successo a lungo termine degli impianti protesici. Dopo aver riportato i parametri fondamentali per la caratterizzazione *in vitro* delle protesi vascolari come definiti nel "draft" di normativa di riferimento, viene posta particolare attenzione alla misura della elasticità radiale (compliance) di tali dispositivi e alla strumentazione necessaria per effettuare *in vitro* tale misura. Viene descritto il Dynatek Delta Dynamic Compliance Tester con il relativo sistema di acquisizione dati e viene caratterizzato tale apparato mediante prove ripetute su un tubo in lattice.

\*\*\*

96/32

**Primo progetto di ricerca sulla Sclerosi multipla/First research project on Multiple sclerosis**

A cura di G. Levi

1996, 117 p. (*in italiano/inglese*)

Il progetto è suddiviso nei seguenti sottoprogetti: 1) Eziopatogenesi; 2) Studi clinici, epidemiologici e assistenziali. A seguito del bando (call for proposals) dell'anno 1995 sono state finanziate 44 proposte di ricerca, come delineato nel Piano esecutivo, riportato nella prima parte di questo volume. La seconda parte contiene i riassunti relativi al Convegno scientifico di "Progress report" del progetto (Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-29 novembre 1996). Tali riassunti sono suddivisi per sottoprogetto e sono presentati in ordine alfabetico, secondo il cognome dei proponenti.

\*\*\*

96/33

**Primo progetto di ricerca Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo. Piano esecutivo (anno 1996)**

A cura di A. Sargentini

1996, iii, 106 p.

Seguendo l'approccio tipico della bioingegneria, in questo progetto sono affrontate alcune problematiche relative al ripristino di funzioni di organi e tessuti attraverso la loro sostituzione completa oppure attraverso ausili artificiali che affiancano l'organo naturale coadiuvandolo e sostituendolo nello svolgimento delle proprie funzioni. Posto come requisito base l'impatto dei risultati del progetto sul Servizio sanitario nazionale, sono state individuate le seguenti aree di ricerca: 1) Ingegneria dei tessuti; 2) Endoprotesi cardiovascolari; 3) Protesi e dispositivi esterni per il miglioramento e il recupero della funzionalità dell'apparato locomotore; 4) Trapianti di organo.

\*\*\*

96/34

**Metodi di analisi utilizzati per il controllo chimico degli alimenti**

Raccolta a cura di M. Baldini, F. Fabietti, S. Giammarioli, R. Onori, L. Orefice e A. Stacchini

1996, v, 265 p.

Il manuale raccoglie i metodi di analisi correntemente utilizzati per il controllo chimico degli alimenti presso l'Istituto Superiore di Sanità. Esso viene a proporsi quale guida per le strutture sanitarie periferiche interessate sia per l'applicazione pratica che per la redazione di più specifici manuali idonei alle diverse esigenze. Si compone di una piccola sezione introduttiva generale, nella quale vengono enunciate raccomandazioni e disposizioni di utilizzo comune nell'applicazione di gran parte dei metodi chimici, e di una parte speciale, che riporta i metodi ordinati per tipo di parametro ricercato. Un aspetto importante da considerare è la necessità, per alcuni tra i metodi proposti, di attendere il responso derivante dall'utilizzo corrente o dall'impiego in circuiti di validazione e la previsione di edizioni successive che accolgano gli aggiornamenti intervenuti, eventuali integrazioni e le correzioni derivanti dalle esperienze applicative.

\*\*\*

5

96/35

**Metodi di analisi utilizzati per il controllo microbiologico degli alimenti**Raccolta a cura di D. De Medici, L. Fenicia, L. Orefice e A. Stacchini  
1996, iv, 166 p.

Il manuale raccoglie i principali metodi di analisi utilizzati per il controllo microbiologico degli alimenti presso l'Istituto Superiore di Sanità. Il testo è articolato in tre differenti sezioni: una parte introduttiva generale nella quale vengono enunciate raccomandazioni e disposizioni di utilizzo comune nell'applicazione di gran parte dei metodi microbiologici; una parte speciale, che riporta i metodi ordinati in base al tipo di parametro ricercato; un elenco di terreni colturali e reagenti impiegati nei metodi illustrati nella sezione precedente. Un aspetto importante da considerare è la necessità di validazione di alcuni tra i metodi proposti e la previsione di edizioni successive che accolgano gli aggiornamenti intervenuti, eventuali integrazioni e correzioni derivanti dalle esperienze applicative.

\*\*\*

96/36

G. Dojmi Di Delupis e F. Dojmi Di Delupis

**Contaminazione di funghi commestibili con mercurio, cadmio e piombo**

1996, 19 p.

Vari ricercatori hanno riscontrato presenza di mercurio, cadmio e piombo in differenti concentrazioni e con fenomeni di bioaccumulo in alcune specie di funghi commestibili. Buona parte di questi si trovava in zone inquinate da questi metalli. L'inquinamento è attribuibile principalmente ad alcuni impianti industriali e minerari, a certi trattamenti agricoli e a traffico stradale. Si fanno considerazioni e raccomandazioni in relazione al consumo alimentare.

\*\*\*

96/37

A. Carere, S. Fuselli, N. Iacovella, I. Iavarone, S. Lagorio, A.R. Proietto e L. Turrio Baldassarri

**Variabilità dell'esposizione a benzene tra gli addetti all'erogazione di carburanti**

1996, 22 p.

Allo scopo di studiare la variabilità dell'esposizione a vapori di benzina tra i benzinai e di identificarne le sorgenti, è stata condotta un'indagine di monitoraggio dell'esposizione a benzene e ad altri aromatici, basata su quattro campionamenti ripetuti per addetto. Durante ciascuna giornata di monitoraggio venivano raccolti campioni di aria in zona respiratoria dell'addetto, di aria atmosferica in prossimità della stazione di servizio e di carburante. Venivano, inoltre, registrate le quantità di carburante erogato e la frequenza di eventi potenzialmente in grado di influire sull'intensità dell'esposizione degli addetti alle stazioni di servizio. La variabilità totale delle misure di esposizione personale a benzene dipendeva soprattutto dalla variabilità giornaliera intra-individuale, con un contributo modesto delle differenze tra soggetti. Tale elevata variabilità giornaliera comporta un'impresione nella stima dei livelli medi individuali di esposizione. Il 70% della variabilità osservata nei livelli personali di esposizione a benzene veniva spiegato da un modello di regressione multipla che comprendeva la quantità di benzene presente nel carburante erogato durante il campionamento, la presenza di pensilina sull'area di rifornimento, la quantità di carburante mobilizzata durante rifornimenti da autocisterna e la concentrazione atmosferica di benzene in prossimità della stazione.

\*\*\*

96/38

P. De Nardo

**Il mesotelioma pleurico del cane come indicatore di esposizione ambientale ad amianto**

1996, 42 p.

Il mesotelioma pleurico del cane, per la sua eziologia e la sua patogenesi, nelle quali l'esposizione ad amianto svolge un ruolo ormai ben dimostrato, costituisce un "evento sentinella", l'osservazione del quale può far scattare interventi finalizzati alla prevenzione. In particolare, il tempo di induzione-latenza del mesotelioma del cane, dell'ordine degli otto-nove anni, è molto più breve del corrispondente tempo di induzione-latenza nell'uomo (circa trent'anni). L'osservazione di casi di mesotelioma nel cane può contribuire all'individuazione di situazioni di esposizione ad amianto precedentemente non riconosciute. Su questa base, viene proposta la sorveglianza epidemiologica del mesotelioma del cane in Italia.

\*\*\*

96/39

**Assicurazione di qualità in radioterapia. Proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici**

Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di qualità in radioterapia"

1996, ii, 33 p.

Il documento è stato elaborato sulla base delle indicazioni europee e rappresenta un momento di incontro tra il punto di vista del medico radioterapista, del fisico specialista e del tecnico sanitario di radiologia medica operante in radioterapia. Sono indicati gli obiettivi delle linee guida, le figure professionali, i ruoli e responsabilità, i requisiti di personale e attrezzature, le procedure.

\*\*\*

5

96/40

M. Di Paola, M. Mastrantonio, M. Carboni, S. Belli, M. Grignoli, P. Comba e M. Nesti

**La mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli anni 1988-1992**

1996, 30 p.

E' stata studiata, sull'intero territorio nazionale, la mortalità per tumore maligno della pleura, utilizzando la banca dati epidemiologica dell'ENEA (dati di fonte ISTAT). La mortalità osservata in ogni comune è stata confrontata con quella attesa in base ai dati di mortalità regionali e/o nazionali. Fra le aree in cui si concentrano gli incrementi di mortalità per tumore pleurico, vanno considerati in primo luogo gli insediamenti dell'industria navalmecanica e dell'attività portuale: la fascia costiera compresa in Liguria fra Savona e La Spezia e in Friuli-Venezia Giulia fra Trieste e Monfalcone e, inoltre, Venezia, Livorno, Ancona, Napoli, Taranto, Palermo, Messina e Cagliari e i poli dell'industria del cemento-amianto, in particolare Casale Monferrato, Broni, Reggio Emilia e Bari. Vanno inoltre segnalate alcune aree industriali complesse, caratterizzate da una molteplicità di fonti di esposizione ad amianto, come Torino e Milano con le rispettive cinture industriali. Numerosi comuni sono stati segnalati per la prima volta dal presente studio, e per alcuni di essi è stato possibile formulare ipotesi sulla presenza di amianto nei cicli produttivi e/o nell'ambiente. Si ritiene che queste aree debbano essere considerate, con priorità elevata, candidate alla conduzione di studi epidemiologici sulla patologia da amianto.

\*\*\*

96/41

**Nono progetto di ricerche sull'AIDS (1996). Progress report. Roma, 13-17 gennaio 1997**

1996, 414 p. (in inglese)

Riassunti relativi al Convegno scientifico di "Progress report" del Nono progetto di ricerche sull'AIDS (1996). Il progetto è suddiviso nei seguenti sottoprogetti: 1) Epidemiologia dell'infezione da HIV e virus correlati; 2) Marcatori prognostici e di progressione dell'infezione da HIV e virus correlati; 3) Eziopatogenesi dell'infezione da HIV e virus correlati; 4) Infezioni opportunistiche e neoplasie associate, aspetti neurologici dell'infezione da HIV/AIDS.

\*\*\*

96/42

V. Barbaro, P. Bartolini, A. Donato e C. Militello

**Sistema Telepass: analisi dei rischi di interferenza elettromagnetica con i pacemaker**

1996, ii, 56 p.

Si valuta se i campi elettromagnetici emessi dal sistema automatico di esazione Telepass possano interferire con i pacemaker. Il sistema è basato sullo scambio di informazioni, tramite trasmissione a radio frequenza a 5,8 GHz, tra un sistema di terra ed uno installato sul veicolo. Sono stati provati *in vitro* due modelli di pacemaker monocamerale sia in laboratorio, in condizioni sperimentali controllate, che in una stazione di pedaggio autostradale. Le prove sono state ripetute per tutte le soglie di sensibilità programmabili dei pacemaker, lasciando gli altri parametri ai valori nominali, e seguendo diversi protocolli di comunicazione. Gli stessi protocolli sono stati applicati a due modelli di pacemaker modificati per verificare se gli stadi di ingresso del pacemaker rilevavano il segnale interferente. Le prove in autostrada sono state effettuate posizionando il simulatore sul sedile anteriore di un'automobile ed attraverso la stazione di pedaggio a 70 e 20 km/h. Nelle condizioni sperimentali, non sono stati osservati effetti di interferenza né permanenti né temporanei per nessuno dei pacemaker provati né in laboratorio né durante il transito attraverso la stazione di pedaggio.



## ISTISAN Congressi a cura del Servizio per le attività editoriali

47

**V Seminario nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia.****Roma, 6 dicembre 1996. Riassunti**

A cura di S. Modigliani e S. Spila Alegiani

1996, 39 p.

Sono molteplici gli aspetti che devono essere affrontati quando si vogliono valutare gli effetti complessivi, all'interno di una popolazione, delle terapie farmacologiche. Fra gli altri, particolare rilievo è assunto dall'analisi dei comportamenti di prescrizione e dei determinanti di uso, l'identificazione di relazioni causali rispetto a possibili effetti avversi, la misura dell'impatto delle terapie sulla morbilità e mortalità nella popolazione, l'analisi dell'efficacia di interventi mirati a promuovere il corretto uso dei farmaci. La farmacoepidemiologia è uno strumento fondamentale per acquisire conoscenza e generare informazioni che possono essere utilizzate all'interno dei processi decisionali mirati a promuovere la qualità della prescrizione. Il seminario si propone di offrire una occasione di discussione di queste problematiche, con particolare attenzione ai temi riguardanti le potenzialità di reti collaborative "problem oriented", gli strumenti per una rapida identificazione delle reazioni avverse e le modalità di studio dei comportamenti prescrittivi.



**Annali  
dell'Istituto Superiore di Sanità**

Vol. 32, n. 3, 1996

**Indice del contenuto**

**Sorveglianza di sanità pubblica: origini storiche, metodi e valutazione**  
Silvia Declich, Anne O. Carter

**Attivazione neuroendocrina nell'infarto acuto del miocardio: stato dell'arte e risultati preliminari sul peptide vasoattivo intestinale**  
Stefania Caiola, Piernatale Lucia, Alessandro Coppola, Ettore Maroccia, Marco Belli, Giuseppe Ricciardi, Lola Giuditta Borelli, Antonella Colliardo, Carlo De Martinis, Angela Maria Buongiorno

**L'effetto densità dei motoneuroni sulla curva di depauperamento motoneuronale nella sclerosi laterale amiotrofica**  
Paolo Pinelli, Fabrizio Pisano, Giacinta Miscio

**Opioid-immune interactions in autism: behavioural and immunological assessment during a double-blind treatment with naltrexone**  
Renato Scifo, Matteo Cioni, Alfredo Nicolosi, Nunzio Batticane, Cataldo Tirolo, Nuccio Testa, Maria C. Quattropani, Maria C. Morale, Francesco Gallo, Bianca Marchetti

**Spatial constructions by capuchin monkeys**  
Patrizia Poti

**Biological parameters influencing the immunological response to plasma derived and recombinant hepatitis B vaccines**  
Maria Cristina Honorati, Erminia Mariani, Paolo Dolzani, Andrea Facchini

**Micellar electrokinetic capillary chromatographic analysis of platelet activating factor in human blood by indirect ultraviolet detection**  
He Jinlan, Li Huiping, Li Xiaoge

**Determination of chromium and nickel in commercial foam bath products by ETA-AAS**  
Laura Ciaralli, Rosa Giordano, Susanna Cassina, Alessandra Sepe, Sergio Costantini

**Diffusione della zecca del cane (*Rhipicephalus sanguineus* Latreille, 1806) in Italia: un problema di salute pubblica**  
Michele Maroli, Cristina Khoury, Liliana Frusteri, Giulio Manilla

**Treating tuberculous pleurisy with effusion by artificial pneumothorax**  
Li Huiping and Ling Yun

**Recensioni, commenti e segnalazioni**

**Pubblicazioni dell'OMS**