

La minaccia invisibile: gli endocrine disrupters

Lorenzo Iughetti

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA



Xenobiotici

•RESIDUI

- Componenti naturali contenuti negli alimenti di origine vegetale o animale
- Residui di prodotti chimici usati in agricoltura per la protezione delle colture (pesticidi, come insetticidi, fungicidi ed erbicidi, antigerminolici, ormoni delle piante)
- Residui dalle pratiche di allevamento del bestiame e della polleria (farmaci veterinari e additivi per mangimi)

•CONTAMINANTI

- Inquinanti derivati dal consumo di combustibili fossili, radionuclidi, emissioni industriali (elementi tossici in tracce, radionuclidi, idrocarburi policiclici aromatici (IPA), diossine)
- Metaboliti tossici da microorganismi (enterotossine, micotossine)
- Componenti dei materiali di imballaggio e di altri prodotti (monomeri, stabilizzanti, plasticizzanti, bifenili policlorurati (PCB), detergenti, disinfettanti)

ADDITIVI

- Prodotti di reazione tra i vari componenti degli alimenti e/o gli additivi nell'alimento stesso o all'interno dell'organismo



“The dirty dozen”

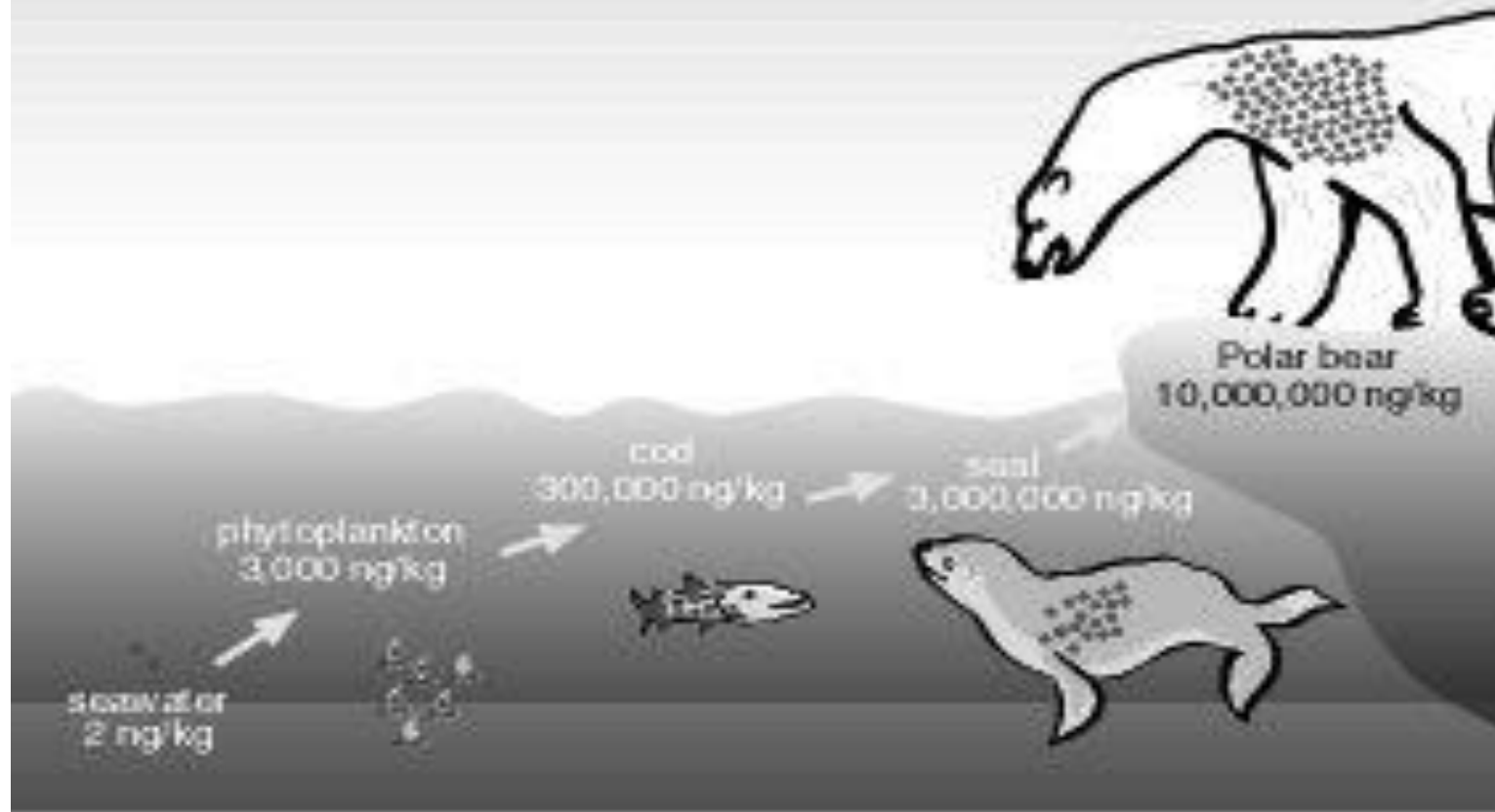
Persistent Organic Pollutants

- PCBs
- DDT
- Dioxins
- Chlordane (ciclodiene clorurato)
- Furans
- Hexachlorobenzene
- Aldrin (ciclodiene clorurato)
- Mirex (ciclodiene clorurato)
- Dieldrin (ciclodiene clorurato)
- Toxaphene (ciclodiene clorurato)
- Endrin (ciclodiene clorurato)
- Heptachlor (ciclodiene clorurato)



PCBs (Polychlorinated Biphenyls)

Bioaccumulation in the Arctic foodchain



I contaminanti organici persistenti includono molti pesticidi organoclorurati, i policlorobifenili (PCB), le diossine, i furani e i polibromo difenileteri (ritardanti di fiamma, PB DE).

Vulnerabilità dell'età evolutiva

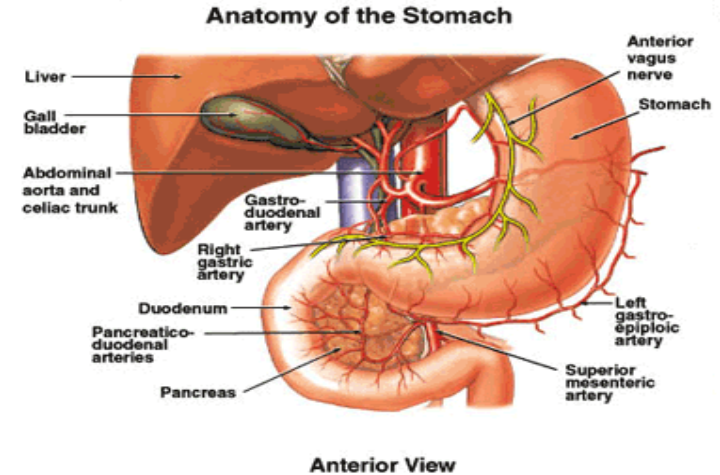
I soggetti in età evolutiva sono particolarmente esposti ai rischi da contaminazione alimentare

- per le loro caratteristiche fisiologiche**
- per le modalità della loro alimentazione**

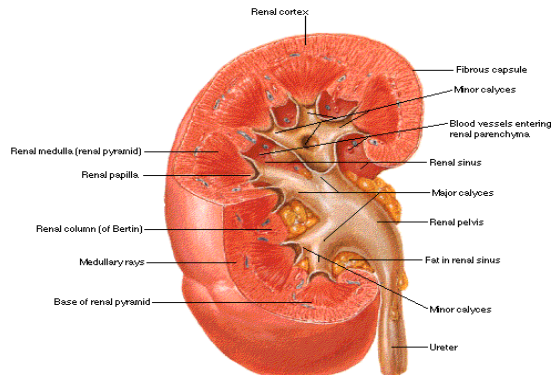
Caratteristiche fisiologiche

Apparato gastroenterico

- Il pH dello stomaco è più alto
- L'assorbimento dei nutrienti per pinocitosi, il flusso ematico, le zone deputate all'assorbimento per superficie sono superiori rispetto all'adulto
- Il maggiore peso relativo del fegato presuppone un'elevata capacità di estrazione e clearance accompagnate anche da un maggiore potenziale di bioattivazione di metaboliti tossici a seguito di esposizione a xenobiotici.



Right Kidney Sectioned in Several Planes



Apparato renale

■ La funzionalità renale è ancora immatura determinando una minore capacità di escrezione e di eliminazione dei metaboliti.

Caratteristiche fisiologiche

Sistemi enzimatici

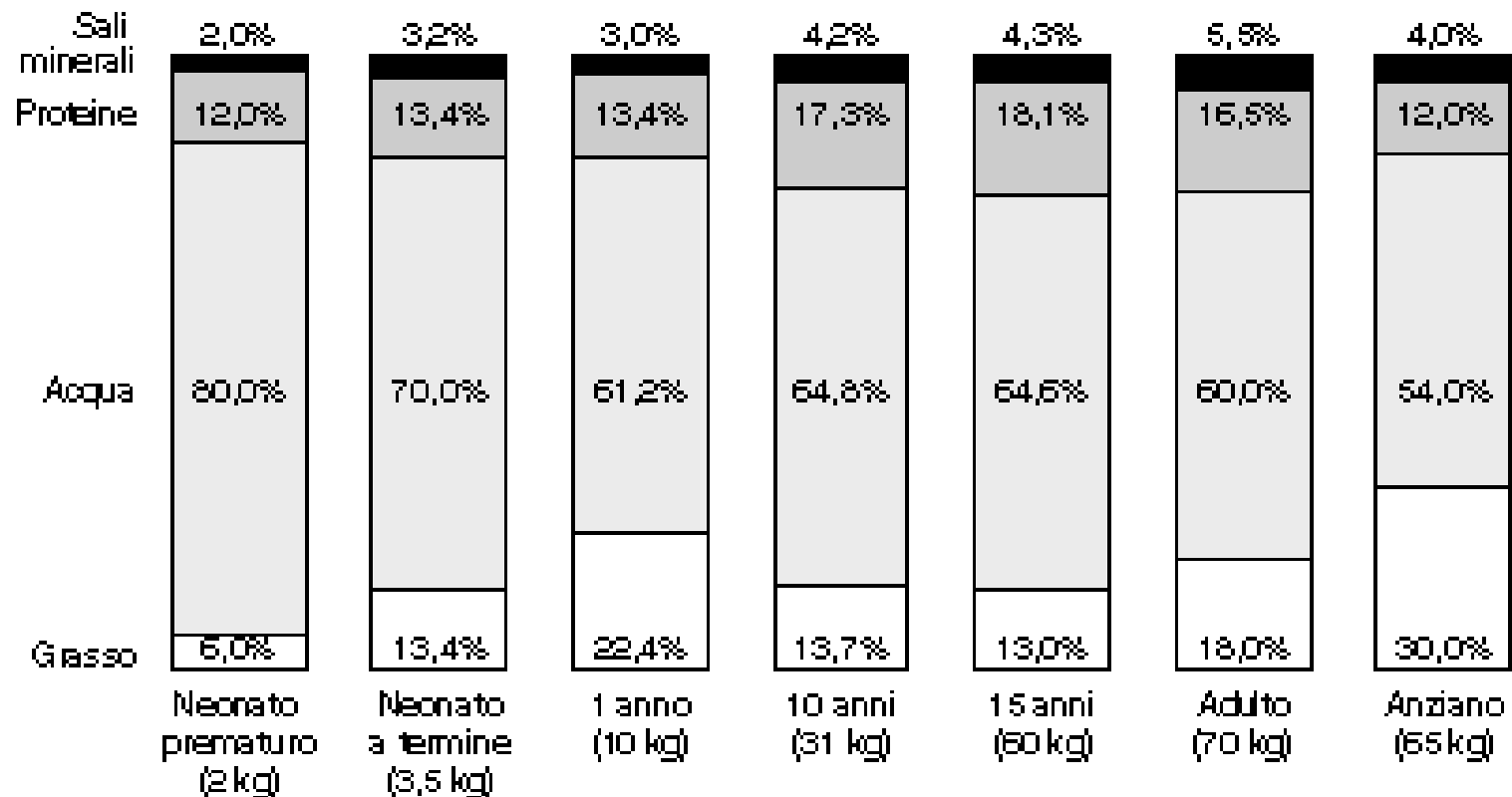
- L'immaturità dei sistemi enzimatici di fase I e II determina un metabolismo più lento, una minore attivazione ma anche una minore capacità di detossificazione dell'organismo immaturo rispetto all'adulto.

Sistema immunitario

- Il sistema immunitario, durante l'infanzia è ancora suscettibile di modifiche; infatti la produzione di linfociti T e B attivati continua dopo la nascita a seguito del contatto con l'antigene specifico.

Caratteristiche fisiologiche

Composizione corporea



Modalità dell'alimentazione

- Nel bambino più elevato consumo di alimenti e bevande, riferito al peso corporeo, per fabbisogni maggiori in termini sia di calorie che di acqua.
- Maggiore esposizione al superamento dei valori soglia di assunzione per kg di peso corporeo.



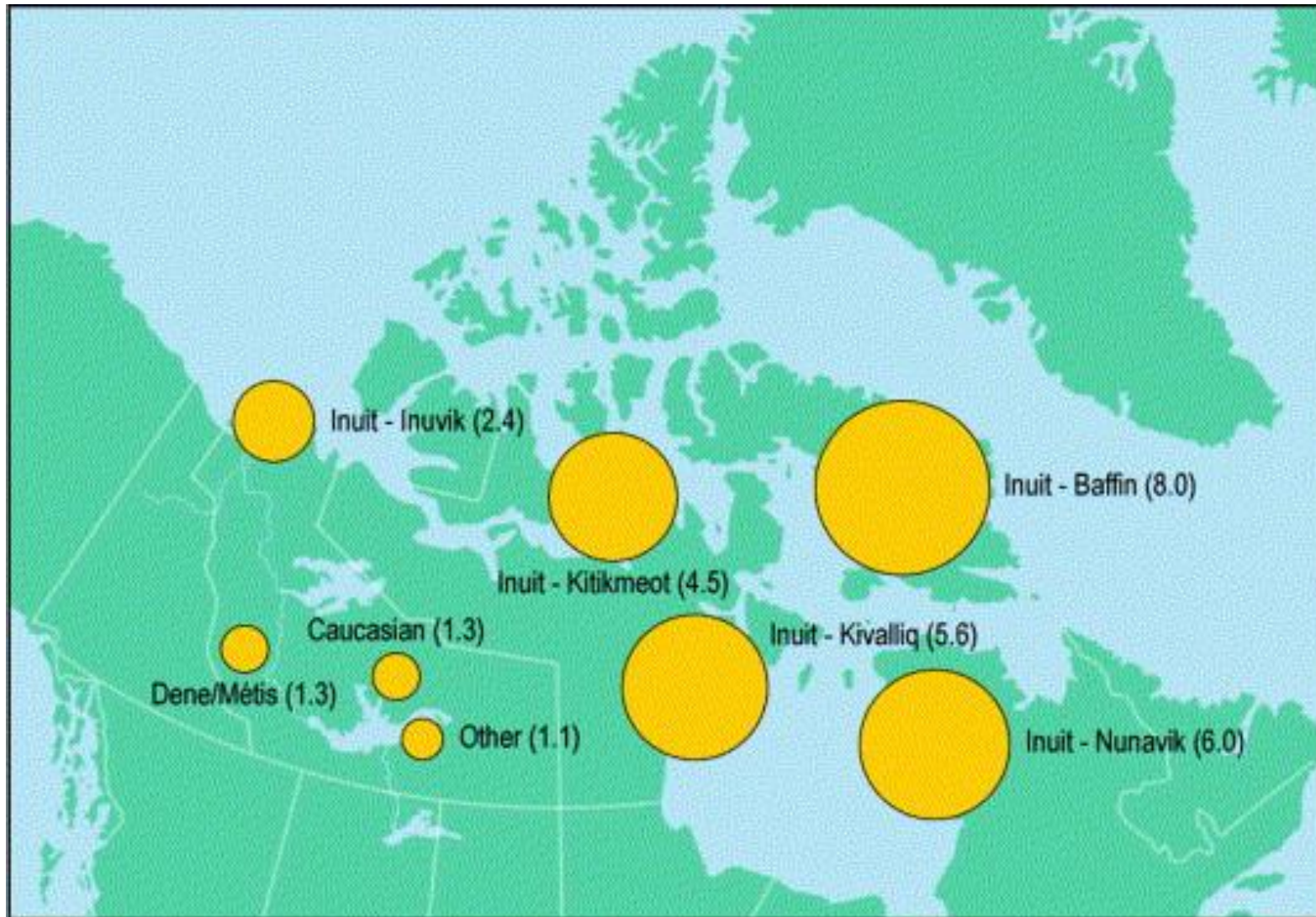
Modalità dell'alimentazione

- I consumi alimentari di un bambino sono però anche qualitativamente diversi da quelli dell'adulto e cambiano per fascia di età. Questo può implicare una minore esposizione ad alcune sostanze e una maggiore esposizione ad altre.



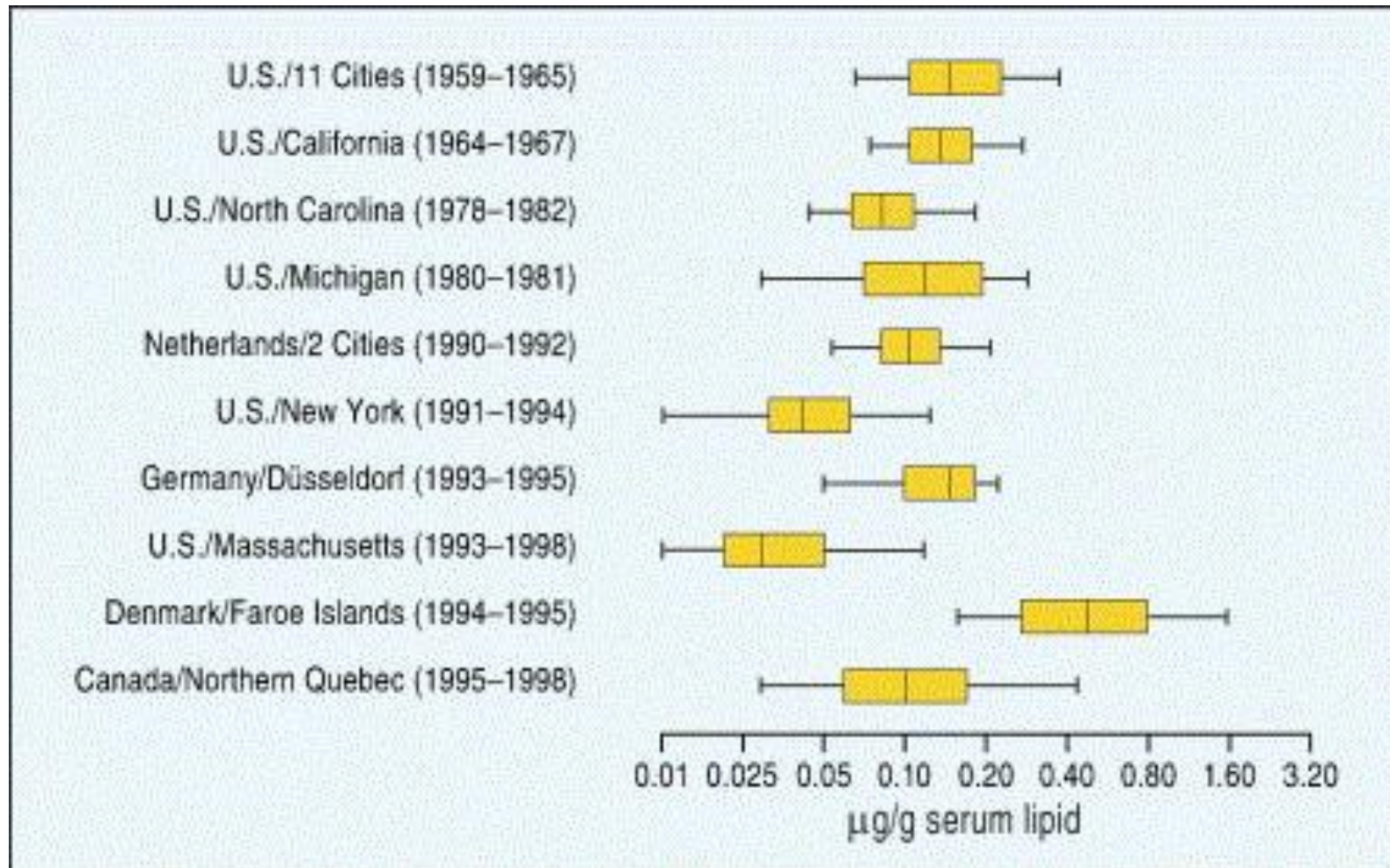
Modalità dell'alimentazione

- La **scarsa varietà della dieta** è uno dei principali fattori di rischio per l'ingestione di quantità eccessive di sostanze chimiche . Molti bambini adottano stili alimentari particolarmente monotoni consumando, con elevata frequenza, un numero limitato di alimenti da loro preferiti.
- Questo può portare ad un esposizione potenzialmente elevata per alcune sostanze chimiche.
- Il **consumo sistematico** di dolci industriali, bevande analcoliche, gomme e caramelle può implicare una maggiore esposizione ad **aromi, coloranti, edulcoranti intensi e conservanti** rispetto all'adulto.



Maternal contaminant levels: PCBs

Valori di PCBs nel sangue di cordone ombelicale

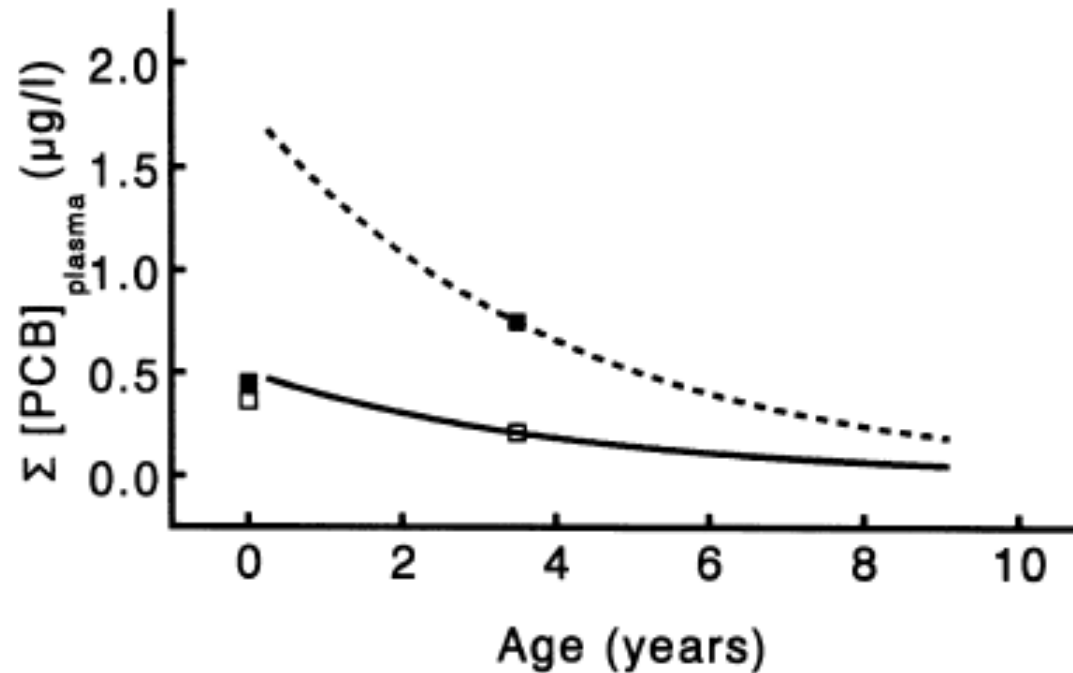


XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- Uno studio del 2003 in Puglia ha evidenziato la presenza del diesel etilftalato e del suo metabolita monoesil, nel sangue materno e nel cordone ombelicale.

Plasma Polychlorinated Biphenyl Levels in Dutch Preschool Children Either Breast-Fed or Formula-Fed during Infancy

Svati Patandin, MD, Nynke Weisglas-Kuperus, MD, PhD,
Maria A. J. de Ridder, MSc, Corine Koopman-Esseboom, MD, PhD,
Wija A. van Staveren, RD, MSc, PhD, Cornelis G. van der Paauw, and
Pieter J. J. Sauer, MD, PhD



Note. Estimated PCB values are calculated from measured PCB values at 3.5 years of age and based on the assumption that the half-life of PCBs is 2.8 years. The dashed line represents estimated values for children from the breast-fed group, and the solid line, estimated values for children from the formula-fed group. Measured values have been marked with closed squares (breast-fed group) and open squares (formula-fed group).

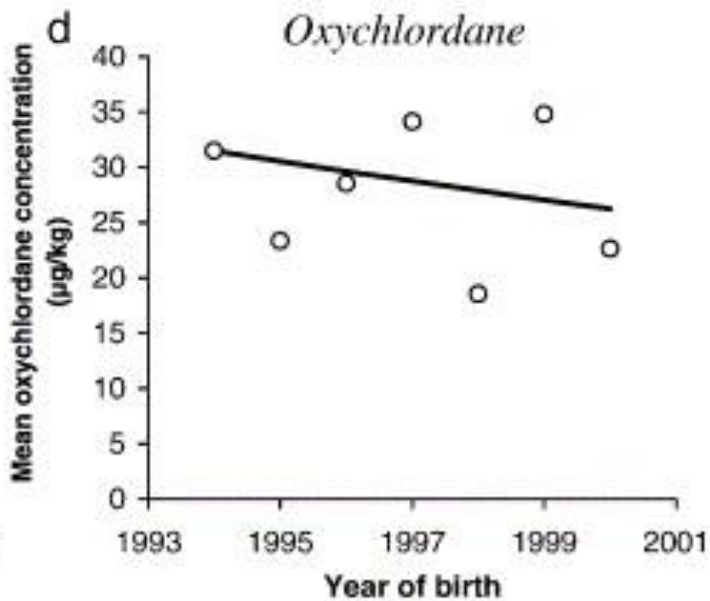
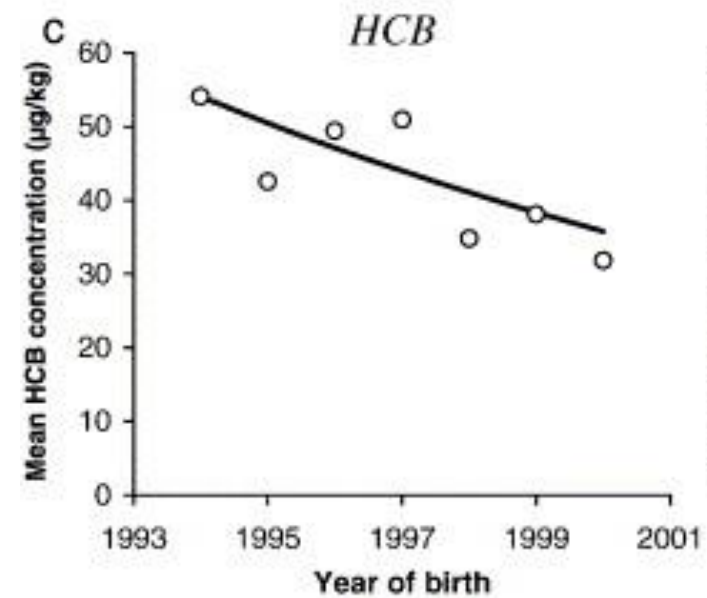
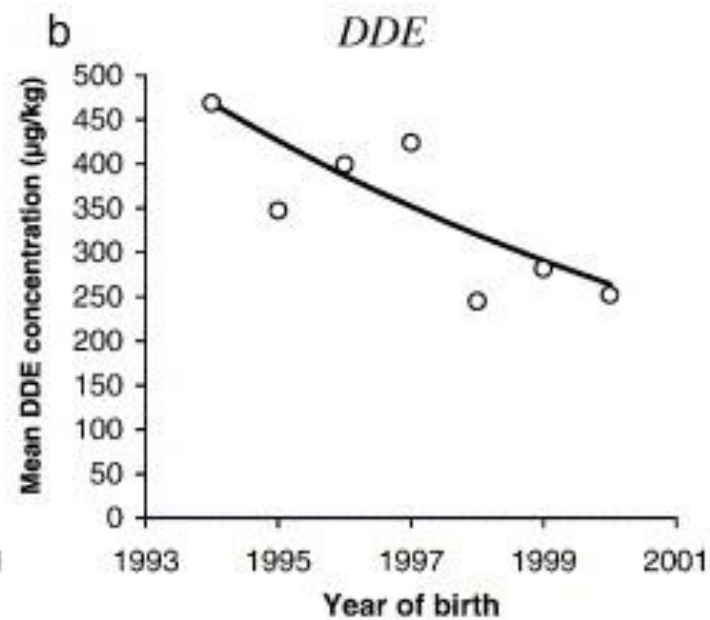
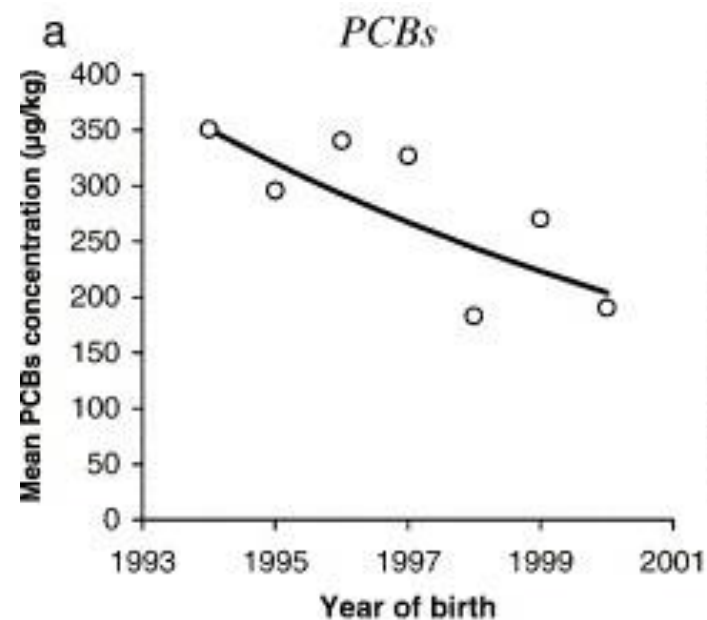
FIGURE 1—Estimated polychlorinated biphenyl (PCB) levels from infancy to school age for children breast-fed or formula-fed during infancy.

Xenobiotici e latte materno

- E' stato dimostrato che l'intake giornaliero di pesticidi organoclorurati attraverso il latte materno è molto superiore alla dose massima accettabile per i soggetti adulti

Xenobiotici e latte materno

- Päpke mostra l'andamento dei livelli di POP nel sangue, nel tessuto adiposo e nel latte materno analizzati nell'arco di dieci anni in Germania (1986-1996). Tra la fine degli anni ottanta e la metà degli anni '90 si osserva una riduzione della concentrazione nel latte umano nella misura del 50-70%.
- Questi risultati indicano che gli sforzi mirati a ridurre la presenza di micro-contaminanti nell'ambiente possono ottenere notevoli effetti.



Xenobiotici e latte materno

- L'allattamento al seno per 6 mesi contribuirebbe con una percentuale compresa tra il 12 e il 14% alla esposizione cumulativa ai composti POP nei primi 25 anni di vita.
- Si dovrebbe valutare il significato di una tale esposizione sullo sviluppo del neonato e poi del bambino.

Livelli di Pesticidi

- Il rapporto del CDC del 2003 ha dimostrato che i livelli dei metaboliti dei pesticidi organofosforici nei bambini dai 6 agli 11 anni sono doppi di quelli riscontrati negli adulti

Livelli di Pesticidi

- Aprea e collaboratori hanno valutato la presenza di metaboliti dei pesticidi organofosforici nelle urine di 195 bambini tra i 6 e i 7 anni di età della provincia di Siena.
- La concentrazione di metaboliti alchilfosfati è risultata significativamente più elevata nei bambini rispetto a quanto riscontrato in un precedente campione di adulti

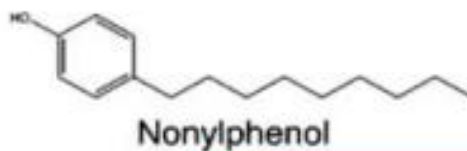
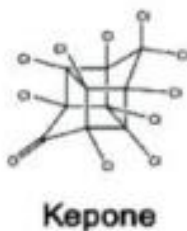
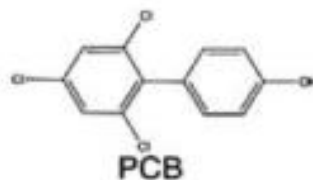
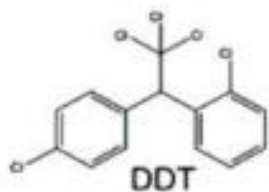
Definizione di EDCs

- ! **Sostanze esogene che possono causare effetti dannosi in un organismo intatto o nei suoi discendenti in conseguenza dei cambiamenti delle funzioni endocrine (European Commission, 1996)**
- ! **Gli EDCs possono avere origini diverse (inquinanti ambientali, cibo, acqua) e possono legarsi ai recettori degli ormoni.**
- ! **In particolare, quelli che si legano ai recettori degli ormoni gonadici vengono denominati xenoestrogeni o xenoandrogeni**
- ! **Essi possono interferire con tutti quei processi che sono organizzati o attivati dagli ormoni gonadici negli esseri viventi.**

XENOBIOTICI AD AZIONE ENDOCRINA

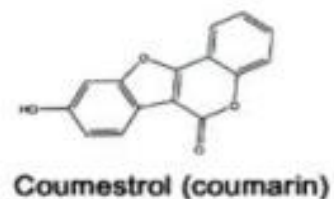
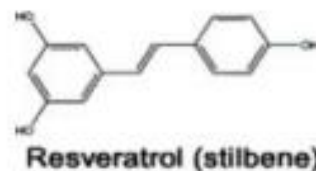
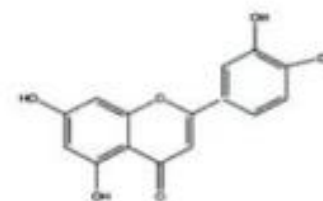
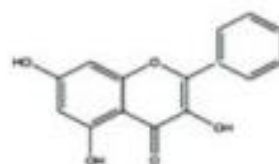
- **Contaminanti alogenati** che interferiscono con gli **steroidi sessuali** includono contaminanti alogenati persistenti (DDT e metaboliti, diossina, policlorurati bifenil
- Diversi composti **antiparassitari, pesticidi, prodotti agrochimici e biocidi** (ad esempio, gli insetticidi clorurati, composti organostannici, imidazoli, triazoli).
- Composti industriali (fenoli e diversi ftalati);
- **Parabeni presenti nei cosmetici**, nonché dei metalli, ad esempio i composti di arsenico.

Pollutants

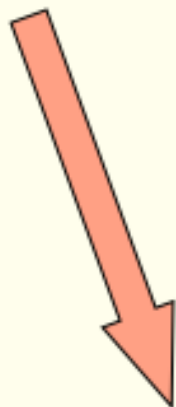


Struttura molecolare di alcuni EDCs!

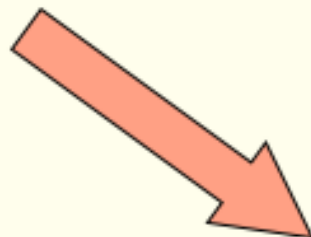
Plant Products



XENOESTROGENI



IDENTIFICAZIONE
(saggi biologici e studi
su colture di cellule)

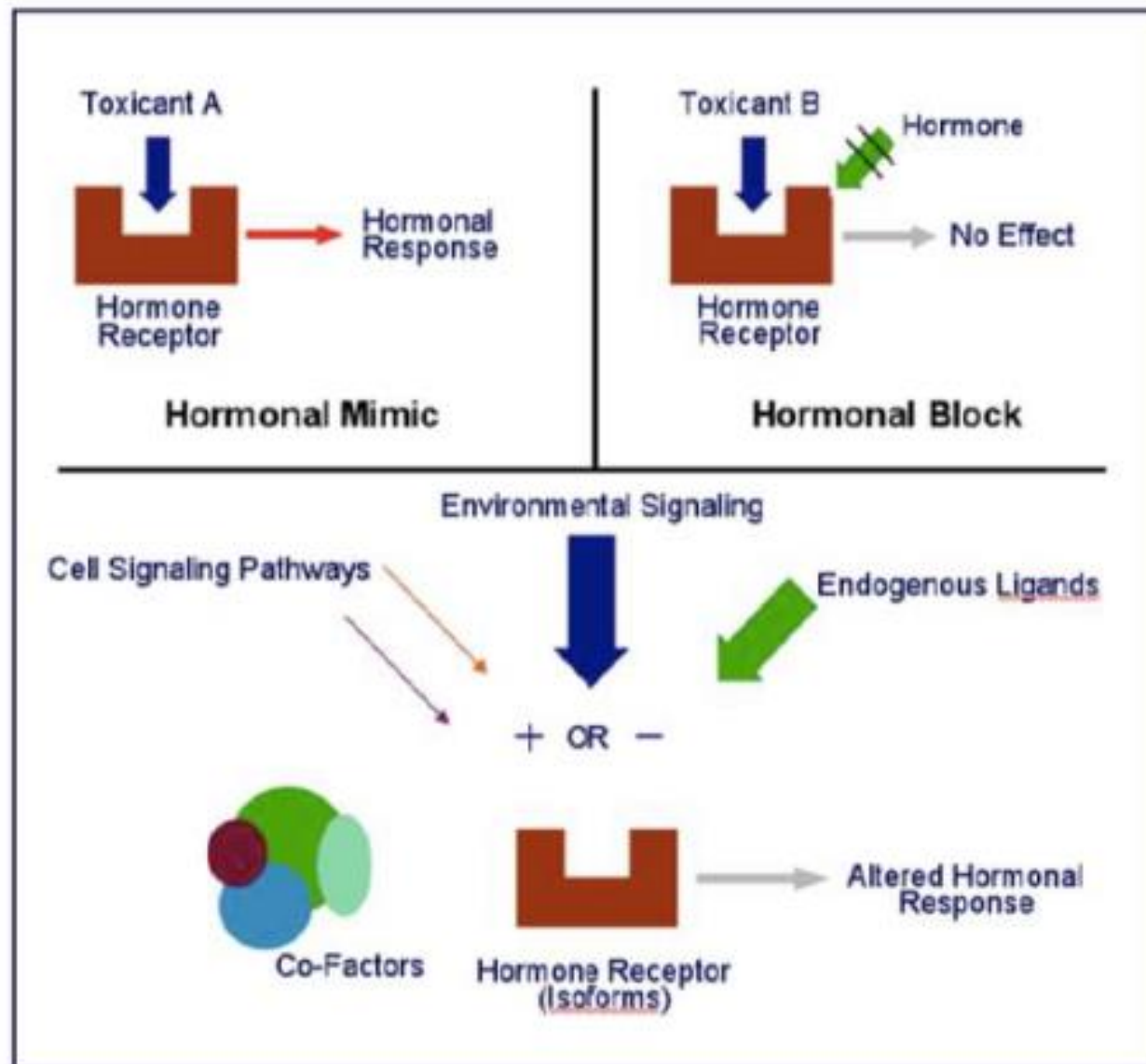


**MECCANISMI DI
AZIONE E TOSSICITA'**
(studi epidemiologici e
studi sugli animali)

MECCANISMI DI AZIONE

- ! **Interazione diretta con i recettori degli ormoni**
- ! **Interazione indiretta con i recettori degli ormoni**
- ! **Interazione con il cross talk dei recettori**
- ! **Interazione con recettori multipli**
- ! **Inibizione della sintesi degli ormoni**
- ! **Inibizione del trasporto degli ormoni**
- ! **Inibizione del metabolismo degli ormoni**

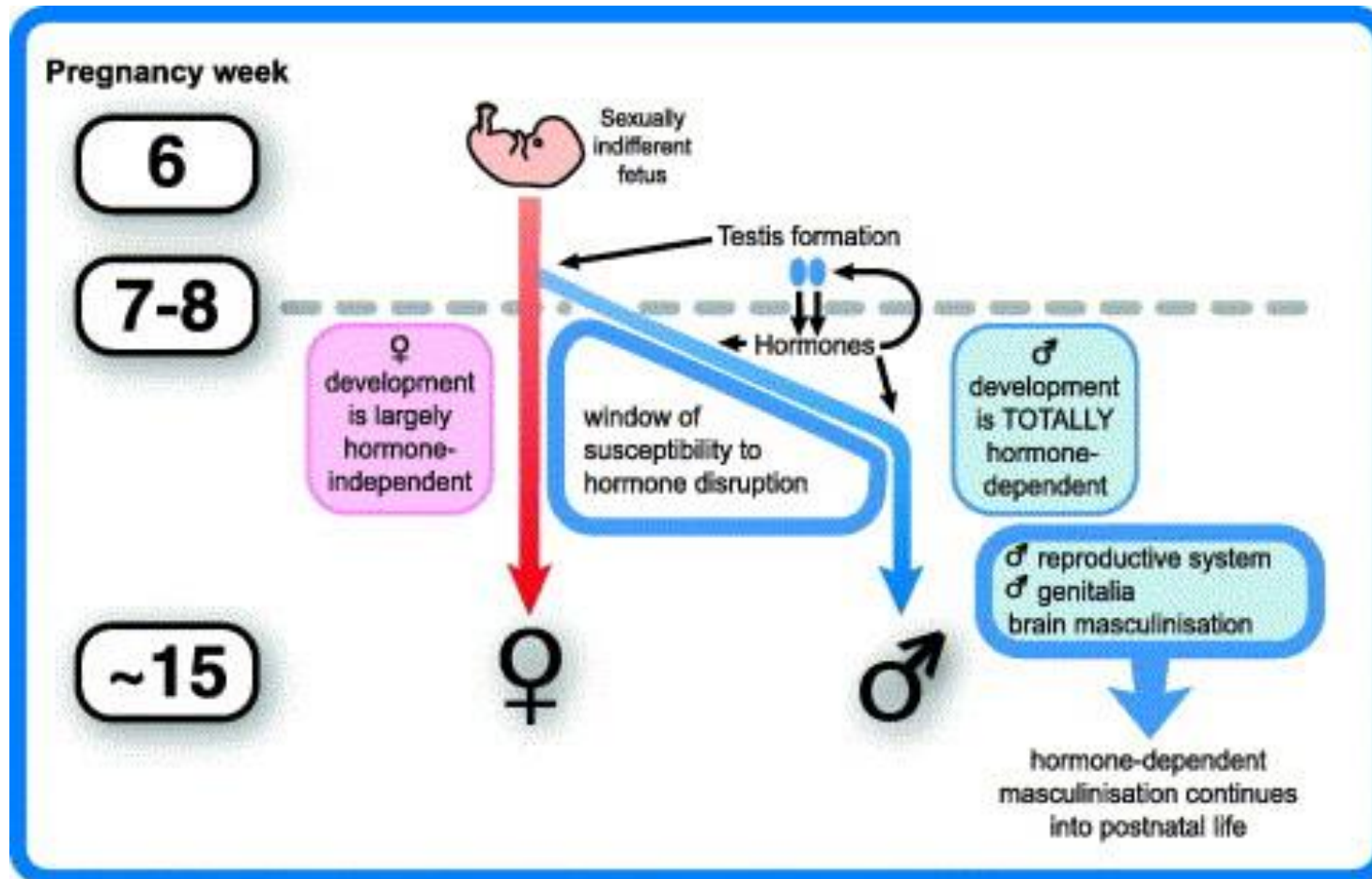
Ormone-mimetici o Anti-ormone ?



Problemi emergenti per la salute dell'età evolutiva

- **Alterazioni dello sviluppo sessuale e della pubertà**
- **Alterazioni funzionalità tiroidea**
- **Obesità e diabete**

XENOBIOTICI e SVILUPPO SESSUALE



XENOBIOTICI e SVILUPPO SESSUALE

- **Lo sviluppo e il controllo della funzione dei tessuti riproduttivi dipendono in gran parte dall'azione degli ormoni steroidei.**
- **Studi risalenti alla fine degli anni sessanta identificano il DDT come un composto ad azione debolmente estrogenica in grado di provocare un aumento del peso dell'utero nel ratto, nel modello classico di ratto femmina immaturo (Bitman e Cecil, 1970).**
- **Questo e altri prodotti hanno in comune proprietà estrogeniche studiate successivamente nel processo di sviluppo sessuale di uccelli (Fry e Toone, 1981) e pesci (Jobling et al., 1995).**

Global Environmental Chemicals



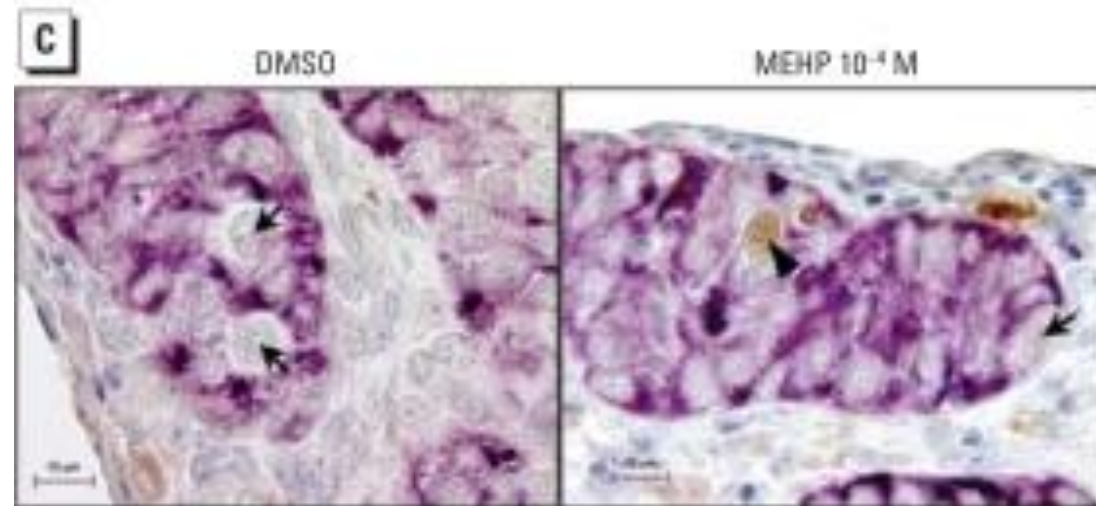
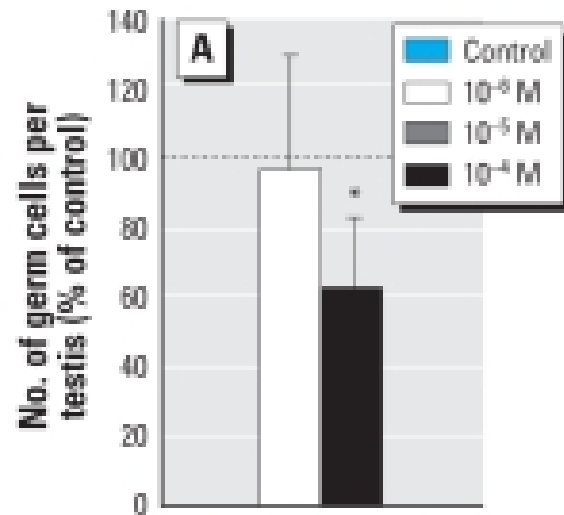
Dati raccolti su specie selvatiche e su animali in laboratorio mostrano un effetto femminilizzante su vari tipi di vertebrati!

XENOBIOTICI e SVILUPPO SESSUALE

- **Alcuni disturbi dell'apparato riproduttivo maschile (criptorchidismo, ipospadia e cancro dei testicoli) sono stati segnalati in aumento, parallelamente con l'introduzione di xenoestrogeni, come il DDT, nell'ambiente.**
- **Una alterazione qualitativa dello sperma è stata riportata anche in alcune regioni del mondo, durante la seconda metà del 20 ° secolo (Carlsen et al., 1992; Auger et al., 1995).**

Phthalates Impair Germ Cell Development in the Human Fetal Testis *in Vitro* without Change in Testosterone Production

Romain Lambrot,^{1,2,3*} Vincent Muczynski,^{1,2,3*} Charlotte Lécureuil,^{1,2,3} Gaëlle Angenard,^{1,2,3} Hervé Coffigny,^{1,2,3} Catherine Pairault,^{1,2,3} Delphine Moison,^{1,2,3} René Frydman,^{4,5} René Habert,^{1,2,3} and Virginie Rouiller-Fabre^{1,2,3}



.... Gli ftalati alterano lo sviluppo della linea germinale nell'uomo.

XENOBIOTICI e SVILUPPO SESSUALE

- **E' stato dimostrato come il DDE inibisca il legame degli androgeni al loro recettore e sia in grado di bloccare l'azione degli androgeni nei roditori.**
- **Il normale sviluppo dei genitali maschili nei mammiferi dipende dall'azione degli androgeni. Longnecker et al. (2002) ha dimostrato una relazione tra i livelli di DDE materno in gravidanza e casi di criptorchidismo, ipospadia e politelia.**
- **I soggetti sono stati selezionati da uno studio di coorte degli Stati Uniti, iniziato nel 1959-1966, quando i livelli di DDE erano di gran lunga superiori rispetto a quelli attuali.**

XENOBIOTICI e SVILUPPO SESSUALE

L'esposizione a Interferenti Endocrini nella vita fetale è stata messa in relazione con un'aumentata prevalenza di criptorchidismo e ipospadia

McLachlan, 2006

Nonostante una alterata classificazione della potenziale esposizione, che tenderebbe a sottostimare le associazioni osservate, la letteratura precedente indica un aumento del rischio di ipospadia associata a pesticidi.

Carissa M., J Pediat Urol, 2008

Maternal Exposure to a Brominated Flame Retardant and Genitourinary Conditions in Male Offspring

Chanley M. Small,¹ John J. DeCaro,² Metrecia L. Terrell,¹ Celia Dominguez,³ Lorraine L. Cameron,⁴ Julie Wirth,⁵ and Michele Marcus¹

Table 3. Frequencies [*n* (%)] of self-reported GU conditions in sons, stratified by age and maternal PBB serum concentration^a at the time of enrollment into the cohort (*n* = 464).

	All sons (5–30 years of age) (<i>n</i> = 464)				Sons 5–18 years of age (<i>n</i> = 248)				Sons 18–30 years of age (<i>n</i> = 216)			
	≤ LOD	1–5.0 ppb	> 5.0 ppb	<i>p</i> -Value	≤ LOD	1–5.0 ppb	> 5.0 ppb	<i>p</i> -Value	≤ LOD	1–5.0 ppb	> 5.0 ppb	<i>p</i> -Value
Any GU condition												
Yes	8 (5.5)	14 (6.6)	11 (10.2)	0.11 ^b	4 (5.8)	12 (10.3)	5 (7.9)	0.55 ^b	4 (5.2)	2 (2.1)	6 (13.6)	0.03
No	138 (94.5)	197 (93.4)	96 (89.7)		65 (94.2)	104 (89.7)	58 (92.1)		73 (94.8)	93 (97.9)	38 (86.4)	
Hernia												
Yes	2 (1.4)	3 (1.4)	8 (7.5)	0.01	0	3 (2.6)	3 (4.8)	0.14	2 (2.6)	0	5 (11.4)	0.002
No	144 (98.6)	208 (98.6)	99 (92.5)		69 (100)	113 (97.4)	60 (95.2)		75 (97.4)	95 (100)	39 (88.6)	
Hydrocele												
Yes	2 (1.4)	5 (2.4)	3 (2.8)	0.78	1 (1.5)	5 (4.3)	2 (3.2)	0.59	1 (1.3)	0	1 (2.3)	0.31
No	144 (98.6)	206 (97.6)	104 (97.2)		68 (98.5)	111 (95.7)	61 (96.8)		76 (98.7)	95 (100)	43 (97.7)	
Cryptorchidism												
Yes	3 (2.1)	5 (2.4)	1 (0.9)	0.83	3 (4.5)	3 (2.6)	1 (1.6)	0.70	0	2 (2.1)	0	0.69
No	141 (97.9)	204 (97.6)	105 (99.1)		64 (95.5)	111 (97.4)	61 (98.4)		77 (100)	93 (97.9)	44 (100)	
Hypospadias												
Yes	1 (0.7)	3 (1.4)	1 (0.9)	0.86	0	3 (2.6)	1 (1.6)	0.59	1 (1.3)	0	0	0.56
No	143 (99.3)	205 (98.6)	106 (99.1)		67 (100)	111 (97.4)	62 (98.4)		76 (98.7)	94 (100)	44 (100)	
Varicocele												
Yes	0	0	1 (0.9)	0.23	0	0	0		0	0	1 (2.3)	0.20
No	144 (100)	209 (100)	106 (99.1)		67 (100)	114 (100)	63 (100)		77 (100)	95 (100)	43 (97.7)	

^aPBB categorized as ≤ LOD (1.0 ppb), > LOD to the median of maternal detectable PBB concentrations among cases (5 ppb), and greater than the median (> 5 ppb). ^bChi square *p*-value; Fisher's exact *p*-values are the default.

Maternal Exposure to a Brominated Flame Retardant and Genitourinary Conditions in Male Offspring

Chanley M. Small,¹ John J. DeCaro,² Metrecia L. Terrell,¹ Celia Dominguez,³ Lorraine L. Cameron,⁴ Julie Wirth,⁵ and Michele Marcus¹

Table 4. Adjusted ORs and 95% CIs for self-reported GU conditions.^a

Condition	Maternal enrollment PBB				Estimated maternal PBB at conception			
	≤ LOD	1–5.0 ppb	> 5.0 ppb	Trend <i>p</i> -value	≤ LOD	1–5.0 ppb	> 5.0 ppb	Trend <i>p</i> -value
Any GU (<i>n</i> = 464) ^b	Reference	1.4 (0.5–3.5)	2.0 (0.78–5.1)	0.50	Reference	1.1 (0.4–2.5)	1.6 (0.6–4.3)	0.35
Any GU (<i>n</i> = 393) ^c	Reference	2.1 (0.7–6.3)	3.1 (1.0–9.1)	0.17	Reference	1.64 (0.6–4.4)	3.63 (0.9–7.9)	0.08
Cryptorchidism or hypospadias (<i>n</i> = 393) ^c	Reference	1.28 (0.4–4.7)	0.71 (0.1–3.8)	0.76	Reference	1.4 (0.4–4.8)	0.5 (0.1–4.7)	0.75
Hernia or hydrocele (<i>n</i> = 393) ^c	Reference	3.13 (0.4–23.9)	6.16 (0.9–42.5)	0.04	Reference	1.4 (0.3–6.0)	3.7 (0.9–16.0)	0.09

^aAdjusted GEE models control for gestational age and the relatedness of siblings; the 5.0 ppb cut-point is the median level among the cases with detectable PBB. ^b"Any GU" includes hernia, hydrocele, cryptorchidism, hypospadias, and varicocele. ^cExcluding 71 sons who were born after the exposure period but before the mothers' initial serum PBB measurements.

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- **Data l'ampia finestra di sensibilità per gli effetti degli EDC sullo sviluppo puberale, le indagini ed i risultati sull'esposizione sono complicati dal lungo periodo di latenza tra l'esposizione e l'inizio dello sviluppo puberale.**
- **Inoltre, l'esposizione avviene in genere in contemporanea a più composti, piuttosto che ad un singolo agente.**
- **Differenti EDC sono stati associati ad una alterazione dell'esordio puberale sia in senso ritardato che anticipato.**

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE (m)

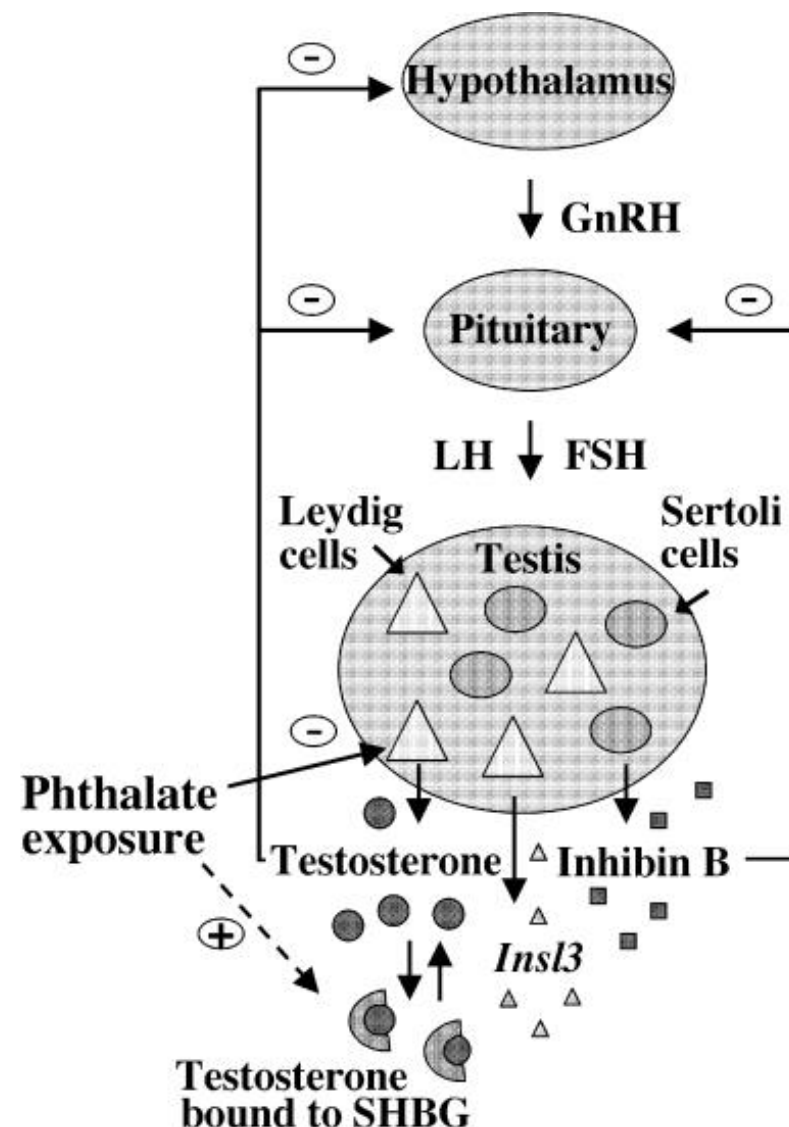
Reference	Study area	Pollutant	Exposure	Subjects	Findings associated with higher exposure
Gladen <i>et al.</i> , 2000	North Carolina cohort	DDE PCBs	Prenatal + lactational	278 boys	No effect on pubertal stages
Mol <i>et al.</i> , 2002	Faroese birth cohort	PCBs	Prenatal	196 boys	No effect on pubertal stages No effect on testicular volume
Den Hond <i>et al.</i> , 2002	One rural and two urban villages in Belgium	PCBs Dioxin (Calux®)	Pubertal	80 boys (mean age 17.3 years)	Negative association between serum PCBs and pubertal stages (genital + pubic hair) No effect of dioxin on pubertal stages Testicular volume was lower in areas with higher PCB exposure but there was no association at the individual level
Saiyed <i>et al.</i> , 2003	Village with high use of endosulfan in India	Endosulfan	Pubertal	70 local boys and 47 controls	Slower sexual maturation rate for pubic hair, testis and penis in boys with high exposure compared with controls
Guo <i>et al.</i> , 2004	Boys born shortly after Yucheng 'oil disease' in Taiwan	PCBs PCDFs	Prenatal	55 Yucheng boys and 55 controls	Yucheng boys had reduced penile length compared with controls

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- **Nel 2000 sono state studiate a Puerto Rico 41 ragazze con telarca e 35 controlli.**
- **Sebbene non siano stati individuati pesticidi o metaboliti residui, nel 68% del campione sono stati identificati livelli elevati, in maniera statisticamente significativa rispetto ai controlli, di ftalati [dimetil, etilico, dibutile, e di-(2-etilesile)] e del principale metabolita mono-(2-etilesile).**

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- In gran parte delle bambine colpite sono stati riscontrati elevati livelli ematici di ftalati di probabile origine alimentare.
- Diversi ftalati, soprattutto il diesel etilftalato, sono considerati IE in quanto inducono effetti estrogenici e antiandrogeni in animali da laboratorio; benché siano considerati sostanze con basso potere di bioaccumulo, il vasto utilizzo li rende contaminanti potenzialmente ubiquitari



XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Physiology & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/phb



Review

Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth

Lawrence M. Schell^{a,h*}, Mia V. Gallo^a

**Mohawk
Adolescent Well-
being study
(MAWBs)**

**Young Adult Well-
being study
(YAWBs)**

Males

Females

Males

Females

Interviews

131

140

60

93

Total PCB levels

131

140

60

93

Thyroid hormone levels

112

120

60

93

Thyroid peroxidase antibodies

NA

NA

58

57

Breastfed

65

59

30

35

Non-breastfed

65

80

30

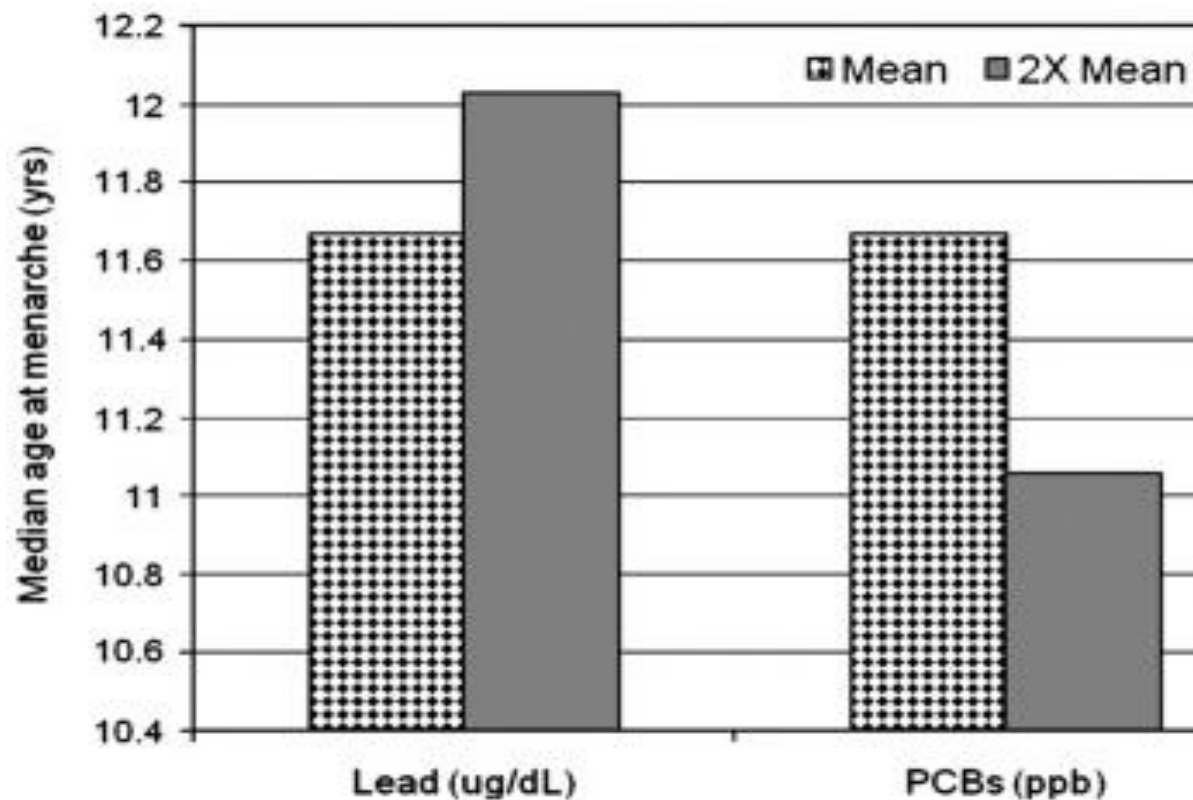
56

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

Review

Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth

Lawrence M. Schell^{a,b,*}, Mia V. Gallo^a



Il menarca viene influenzato in senso inverso dai livelli di piombo e di alcuni PCB.

Fig. 3. Median age at menarche based on logistic regression model controlling for SES, and other toxicants.

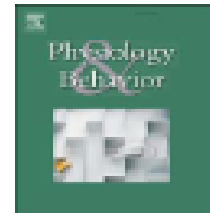
XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE



Contents lists available at ScienceDirect

Physiology & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/phb



Review

Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth

Lawrence M. Schell^{a,b,*}, Mia V. Gallo^a

L'età precoce del menarca è associata a livelli più elevati di PCB, mentre il rischio di ritardo è associato a livelli più elevati di piombo.

Prova che testimonia l'influenza dei tempi di esposizione è data dal livello di esposizione nei partecipanti, dato che suggerisce come gli effetti osservati possano risultare rilevanti per una parte considerevole della popolazione degli Stati Uniti.

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- In Italia focolai di telarca e di ginecomastia nei bambini in età scolare sono stati in passato associati all'uso (illegale in Europa, ma talora insufficientemente controllato) di anabolizzanti ad azione ormonale nell'allevamento di animali da carne a crescita rapida, quale il vitello che è spesso presente nelle mense scolastiche ; tuttavia queste ipotesi non sono sempre state confermate

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- L'esposizione alimentare non si limita a composti chimici.
- E' dimostrata la presenza di “fitoestrogeni”, sostanze con attività endocrina contenute in alimenti vegetali, quali la genisteina, particolarmente presente nella soia, e i lignani, prodotti dalla flora intestinale metabolizzando precursori presenti in cereali e verdura.
- Esistono anche tossine di origine micotica (Zearalenone) ad azione estrogenica.

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- Wolff et al (2008) ha valutato l'assunzione di fitoestrogeni nella dieta di 192 bambine di 9 anni in 3 gruppi di New York, reclutate tra il 1996 e il 1997.
- Le bambine con S1 (91/192) avevano livelli superiori alla media di fitoestrogeni urinari rispetto alle bambine con S2.
- La Genisteina aveva un effetto debolmente protettivo rispetto alla comparsa del pubarca.
- In ragazze con livelli più elevati di fitoestrogeni urinari risultava meno probabile uno stadio S2 rispetto alle bambine con livelli bassi di metaboliti urinari. Tale effetto è stato maggiormente notato con l'aumentare dell'indice di massa corporea.

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- Leijds et al ha condotto uno studio di coorte fin dalla nascita in un'area industriale contaminata dei Paesi Bassi.
- In un sottogruppo, l'esposizione perinatale a livelli superiori di diossina è stata associata ad un ritardo della comparsa di telarca.
- Tuttavia non è stata riscontrata alcuna differenza nelle età del menarca.
- Non è stato identificato alcun effetto sull'età del menarca in ragazze esposte in età prepuberale a concentrazioni elevate di 2,3,7,8-tetrachlorodibenzopdioxin (TCDD) (Seveso).

Reference	Study area	Pollutant	Exposure	Subjects	Findings associated with higher exposure
Blanck <i>et al.</i> , 2000	Michigan (exposure through food chain)	PBBs PCBs	Prenatal + lactational	327 girls	High PBBs are associated with earlier menarche and earlier pubic hair stage PBBs had no effect on breast stage PCBs had no effect on menarche or pubertal stages
Gladen <i>et al.</i> , 2000	North Carolina cohort	DDE PCBs	Prenatal + lactational	316 girls	No effect on age at menarche No effect on pubertal stages
Colon <i>et al.</i> , 2000	Case-control study of thelarche patients in Puerto Rico	Pesticides Phthalates	Pubertal	41 patients and 35 controls	Phthalate esters were significantly elevated in thelarche patients
Krstevska-Konstantinova <i>et al.</i> , 2001	Precocious puberty patients in Belgium	DDE	Pubertal	26 immigrant and 15 Belgian girls	Serum DDE was significantly elevated in immigrant children with precocious puberty
Den Hond <i>et al.</i> , 2002	One rural and two urban villages in Belgium	PCBs Dioxin (Calux®)	Pubertal	120 girls	High serum dioxin was associated with retarded breast development Dioxin did not effect menarche or pubic hair stage PCBs had no effect on menarche or pubertal stages
Selevan <i>et al.</i> , 2003	U.S. (NHANES III)	Lead (Pb)	Pubertal	2186 girls (aged 8–18 years)	Delayed menarche, retarded breast and pubic hair stage
Wu <i>et al.</i> , 2003	U.S. (NHANES III)	Lead (Pb)	Pubertal	1235 girls (aged 10–16 years)	Delayed menarche, retarded pubic hair stage No change in breast stage
Warner <i>et al.</i> , 2004	Seveso, girls exposed at age 0–17 years	Dioxin (TCDD)	Postnatal but prepubertal	282 girls	No effect on age at menarche
Wu <i>et al.</i> , 2004	U.S. (NHANES III)	PCBs	Pubertal	454 girls	PCBs had no effect on menarche or pubertal stages

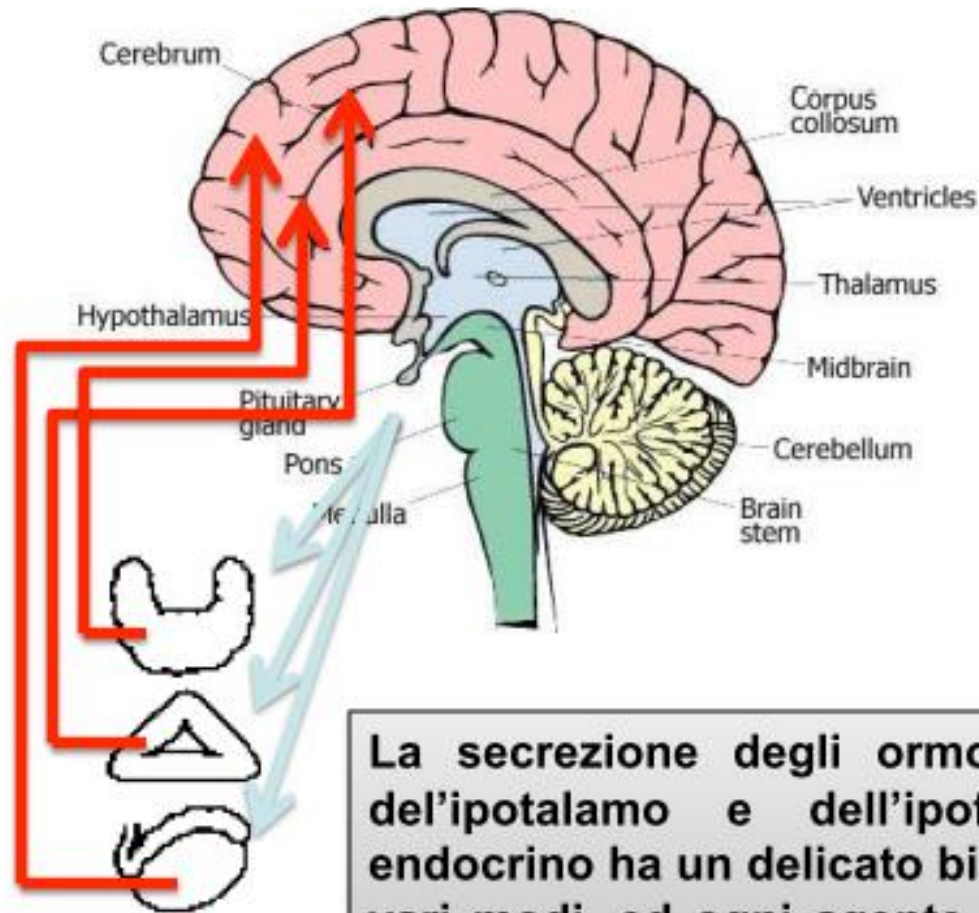
XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- Mocarelli et al (2008) ha esaminato 135 uomini esposti a TCDD in tre età differenti: infanzia / età prepuberale (1-9 anni), pubertà(10-17 anni) ed età adulta (18-26) e in 184 uomini non-esposti provenienti da altre regioni.
- Il confronto con gli uomini non esposti, ha evidenziato che in 71 uomini, di età compresa tra 22-31 anni, in età prepubere al tempo dell'esposizione, si dimostrava una riduzione della concentrazione spermatica e della motilità degli spermatozoi.

XENOBIOTICI e SVILUPPO PUBERALE

- Al contrario, in 44 uomini di 32-39 anni, che risultavano esposti durante la pubertà (età media 13,2 anni) si dimostrava un aumento di conta spermatica totale, motilità e numerosità degli spermatozoi mobili.
- Nessun effetto sulla qualità dello sperma è stato osservato in 20 uomini, di 40-47 anni, i quali erano stati esposti a TCDD nell'età adulta (età media all'esposizione 21,5 anni).
- L'esposizione a TCDD nella prima infanzia riduce la concentrazione degli spermatozoi e la motilità, mentre l'esposizione durante la pubertà ha avuto effetti opposti sulla spermatogenesi.

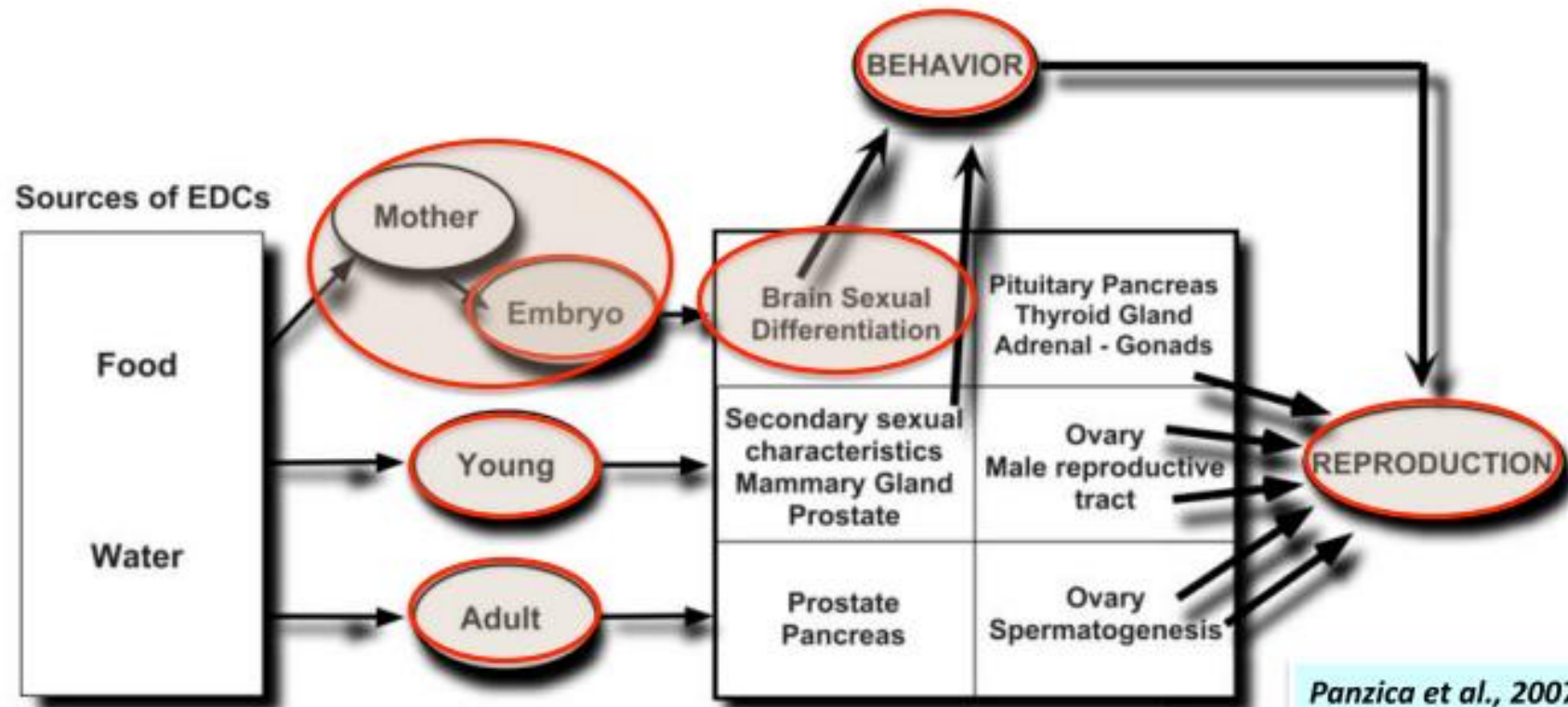
Ormoni e Sistema Nervoso Centrale



Gli ormoni gonadici surrenalici e tiroidei possono influenzare direttamente i circuiti nervosi per mezzo di recettori localizzati in varie popolazioni di neuroni.

La secrezione degli ormoni è anche sotto il controllo dell'ipotalamo e dell'ipofisi. Quindi l'asse encefalo-endocrino ha un delicato bilancio che può essere alterato in vari modi, ed ogni agente che interferisce con la normale secrezione ormonale può alterare le funzioni cerebrali.

•Gli EDCs possono interferire con gli animali durante tutte le fasi della vita.



•Durante la vita embrionale o nel periodo immediatamente postnatale essi possono, in particolare, interferire con i meccanismi che portano alla differenziazione sessuale cerebrale.

•L'alterazione dei processi di differenziamento sessuale cerebrale può fortemente influenzare lo sviluppo di circuiti che controllano molti comportamenti, in particolare quelli coinvolti nel controllo dei comportamenti riproduttivi e sociali.

Alterazioni dello sviluppo sessuale e della pubertà

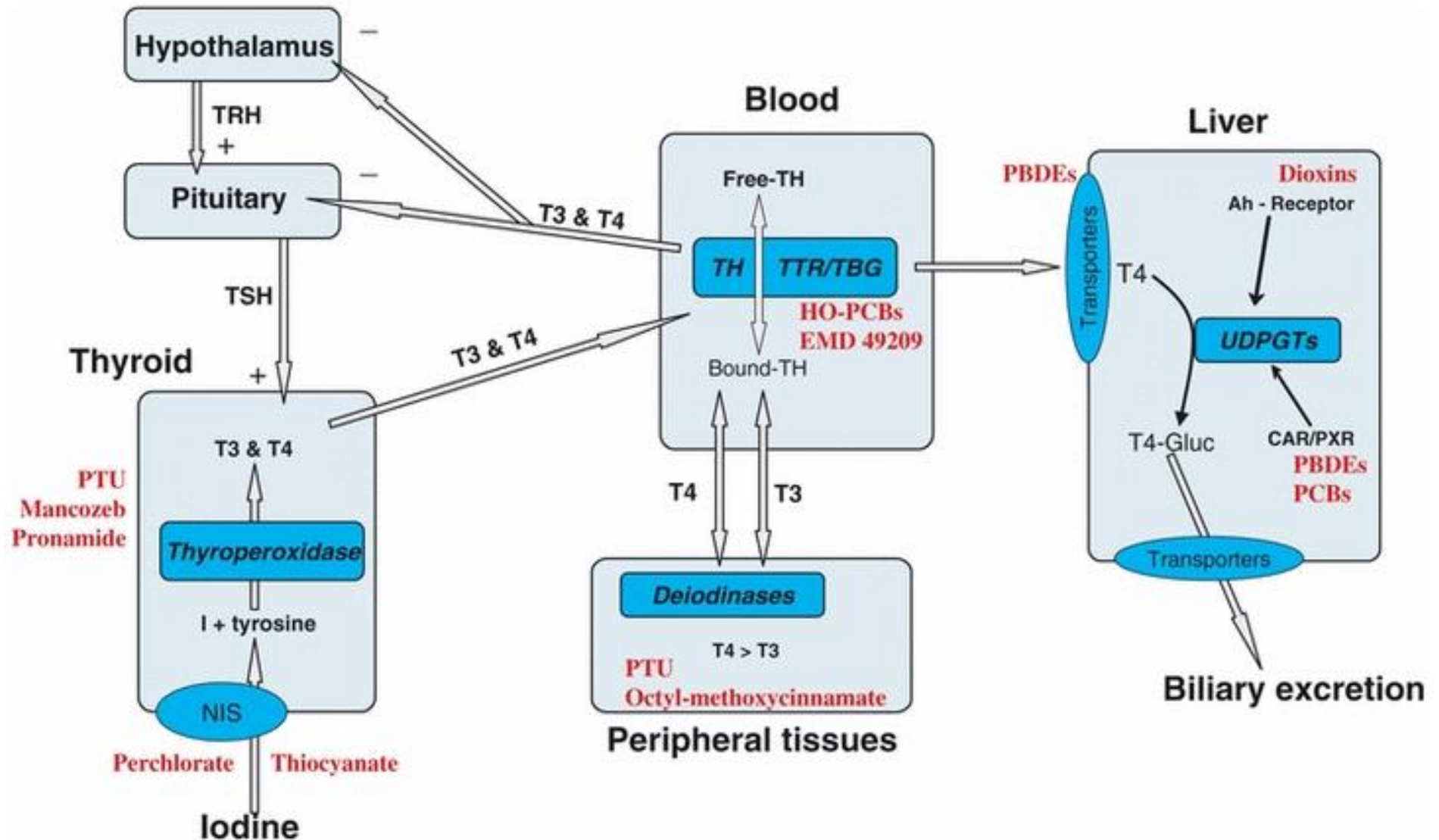
Conseguenze a lungo termine:

- Disfunzione uterina
- Cancro utero e mammella
- Infertilità
- Effetti epigenetici

TIROIDE e XENOBIOTICI

- **Gli ormoni tiroidei regolano lo sviluppo neuronale, la migrazione ed il differenziamento cellulare, compreso il controllo della differenziazione e della proliferazione cellulare (Amburgo, 1969).**

TIROIDE e XENOBIOTICI



TIROIDE e XENOBIOTICI

- **Anche se esistono molte teorie su come i PCB possano incidere sullo sviluppo neurologico, l'ipotesi principale riguarda l'effetto dei PCB sull'omeostasi degli ormoni tiroidei (Porterfield e Hendry, 1998).**

TIROIDE e XENOBIOTICI

- **Sono stati valutati 182 nati a termine nelle Isole Faroe, dove l'alimentazione risulta essere ricca di prodotti ittici (cetacei) (Steuerwald et al., 2000).**
- **I livelli di acidi grassi essenziali, selenio e degli ormoni tiroidei sono stati determinati nel sangue del cordone ombelicale.**
- **La valutazione neurologica di ogni bambino è stata effettuata a due settimane di età, corretta per età gestazionale, ed i fattori predittivi sono stati valutati mediante analisi di regressione.**
- **La funzionalità tiroidea è risultata nella norma e non risulta associata all'esposizione ai PCB.**

TIROIDE e XENOBIOTICI

- In uno studio condotto nei Paesi Bassi sono state valutate 418 coppie madre-bambino.
- Livelli più elevati di diossina e PCB-TEQ nel latte materno risultano **significativamente correlati a livelli più bassi di T3 e T4 e a livelli più elevati di TSH** nel plasma dei neonati di 2 settimane e 3 mesi.
- Alterazioni degli ormoni tiroidei rilevate in questo studio, tuttavia, non risultano associate ad alcuna disfunzione neurologica (Koopman-Esseboom et al., 1994b).

TIROIDE e XENOBIOTICI

- **In Nunavik, è stata valutata la funzionalità tiroidea di 466 neonati Inuit tra il 1993 e il 1996, misurando T4, T3, TBG e TSH.**
- **Sono stati inoltre misurati in un sottocampione i metaboliti idrossilati di PCB (OH-PCB) ed altri composti fenolici.**
- **La TBG ed i livelli di TSH sono risultati significativamente associati ai livelli di PCB (Dewailly et al., 1998).**

TIROIDE e XENOBIOTICI

- Sandau et al. (2000, 2002) ha esaminato i composti fenolici clorurati nel plasma del cordone ombelicale dei neonati in tre popolazioni con esposizione diversa ai PCB, tra cui la popolazione Inuit.
- Retinolo e funzionalità tiroidea (T3, T4, TSH e TBG) sono stati determinati nella maggior parte dei campioni.
- Gli autori hanno riscontrato **un'associazione inversa ($r = 0.47$, $p = 0,01$) tra la FT4 e T4 e livelli dei composti fenolici (somma PCP e OH-PCB). (Sandau et al., 2002).**

Review

Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth

Lawrence M. Schell^{a,b,*}, Mia V. Gallo^a

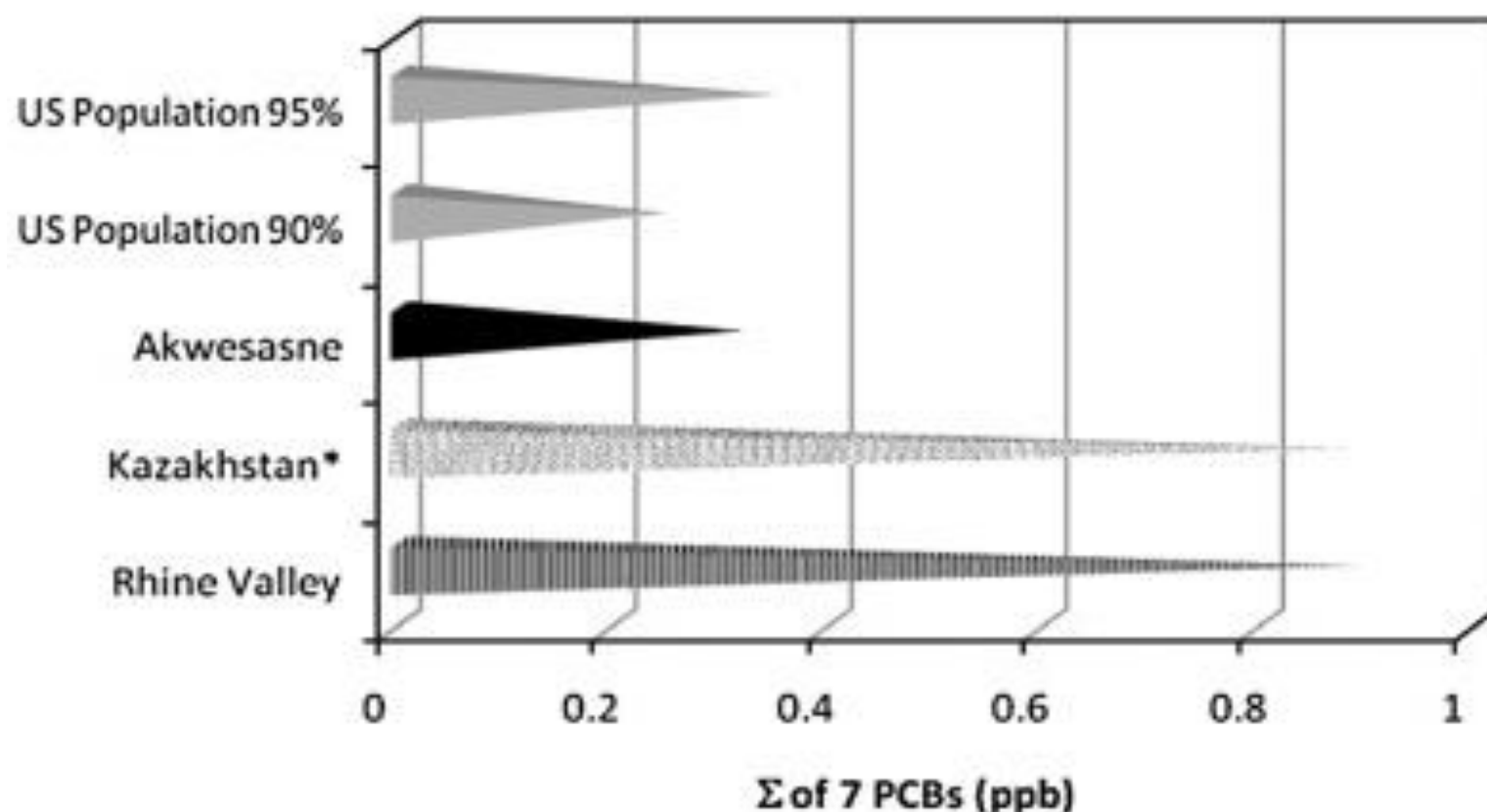
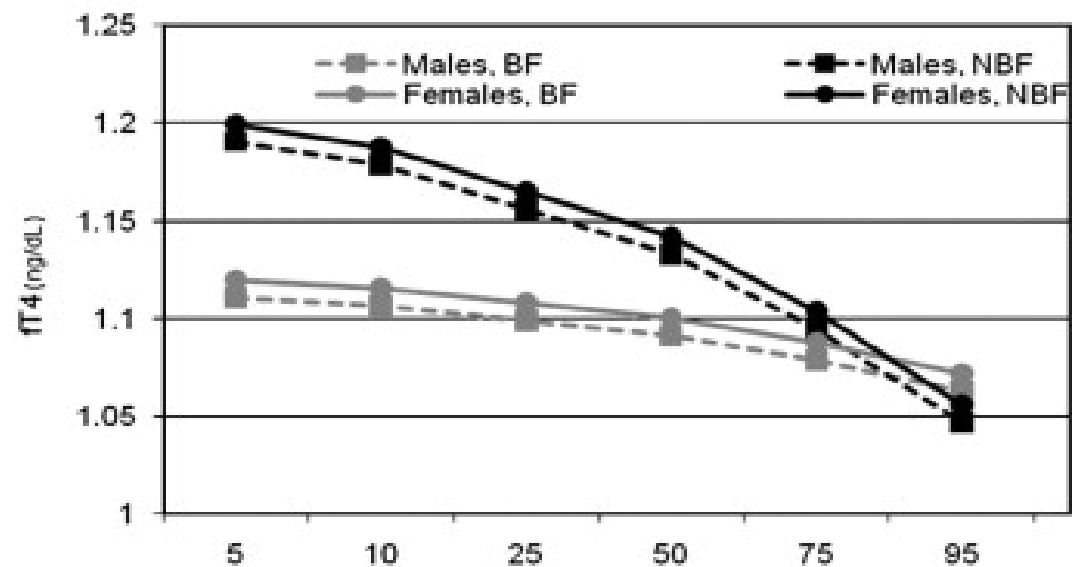
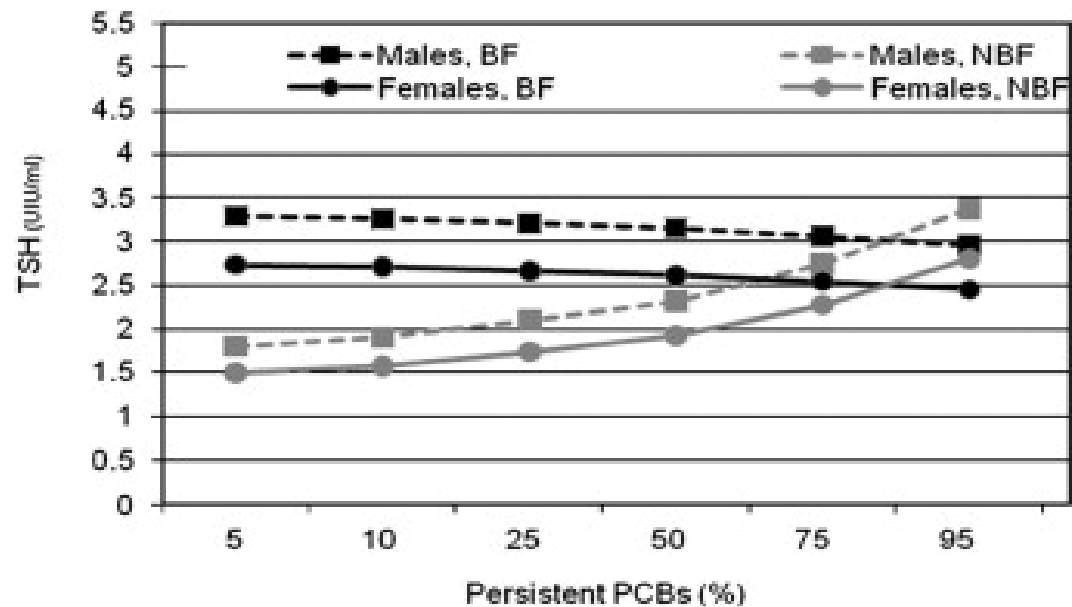


Fig. 1. Comparison of the sum of seven PCB congeners (IUPAC#s 118, 138, 153, 170, 180, and 187; in ppb) with other studies of similarly aged samples from Rhine Valley [58], Kazakhstan [59] and the United States [62]. *Mazhitova et al. [59]; Σ of IUPAC#s 101, 118, 153, 105, 138, 156, 180. Converted into ppb by dividing reported level by 200. IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry. ppb: parts per billion.



I livelli di PCB sono positivamente correlati ai livelli di TSH e negativamente a FT4. Questi effetti risultano condizionati dall'allattamento al seno. Anticorpi Anti-TPO risultano essere correlati ai livelli di PCB, questo ci suggerisce un maggior rischio di patologia autoimmune negli esposti.

Fig. 4. Predicted TSH and fT4 levels in relation to PCB levels among breastfed (BF) and non-breastfed (NBF) Akwesasne youth. TSH: Thyroid-stimulating hormone; fT4: Thyroxine, free. Sum of eight persistent PCBs: IUPAC#s: 74, 99, 105, 118, 138[+ 163 + 164], 153, 180, and 187.

Toxic environment and obesity pandemic: Is there a relationship?

Giuseppe Latini^{1,2*}, Francesco Gallo³, Lorenzo Iughetti⁴

**La diffusione epidemica
dell'obesità e l'aumentata
esposizione ad inquinanti
ambientali sono fenomeni
indipendenti?**

OBESITA' e XENOBIOTICI

Table 1

Endocrine disrupters and pharmaceutical drugs with demonstrated obesogenic properties. For each class of compound, the known or putative targets are indicated. Possible targets are indicated where some data exist to support a hypothetical mechanism of action.

Obesogen class	Target			
	Metabolic sensor	Sex steroid dysregulation	Central integration of energy balance	Metabolic set point
<i>Environmental pollutants</i>				
TBT, TPT	PPAR γ , RXRs, TR?	CYP19	PH, HPA?, EC?	GR signaling (11 β -HSD)
Phthalates	PPAR α , PPAR γ	ER	PH?	
BPA	PPAR γ ?, others?	ER? others?	PH?	
PFCs	PPAR γ ?			
PBDEs				HPT
Dithiocarbamates				GR signaling (11 β -HSD)
Alkylphenols		ERs?	NE?	
<i>Nutritional components</i>				
Phytoestrogens		ERs, AR, other?	PH?	?
Glycyrrhetic acid				GR signaling (11 β -HSD)
<i>Pharmaceuticals</i>				
DES		ER		
SSRI			NE?	?
Tricyclic antidepressants			NE?	?
Atypical antipsychotics			NE?, EC	?
TZDs	PPAR γ			HPT?

TBT, tributyltin, TPT, triphenyltin, BPA, bisphenol A, PFCs, perfluoroalkyl compounds, PBDEs, polybrominated diphenyl ethers, DES, diethylstilbestrol, SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor, TZD, thiazolidinediones, NE, neuroendocrine effects, PH, peptidergic hormones, EC, endocannabinoid, HPT, hypothalamus–pituitary–thyroid, HPA, hypothalamus–pituitary–adrenal.

OBESITA' e XENOBIOTICI

Review

Environmental estrogens and obesity

Retha R. Newbold*, Elizabeth Padilla-Banks, Wendy N. Jefferson

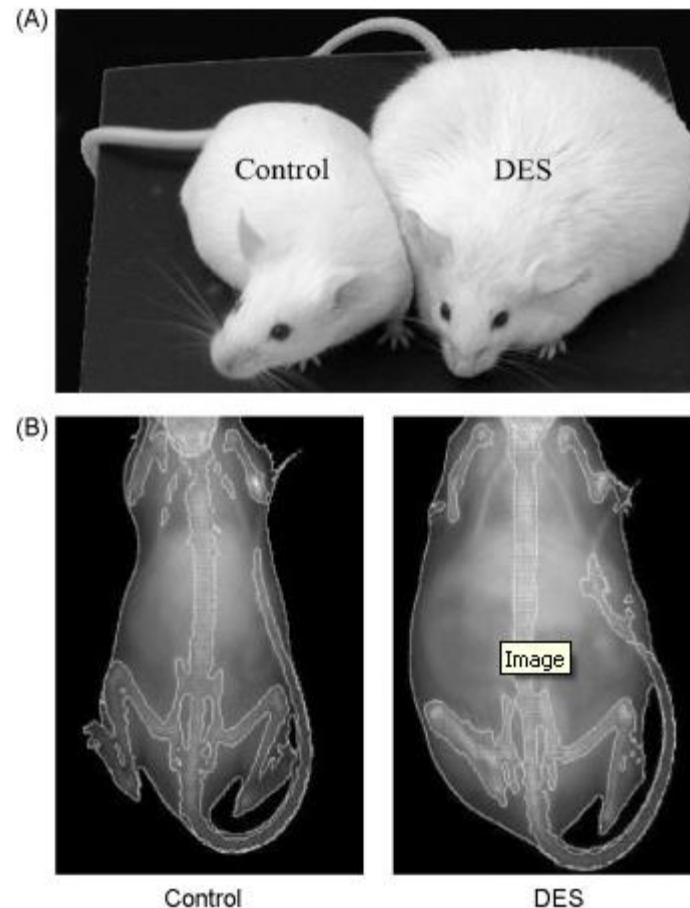
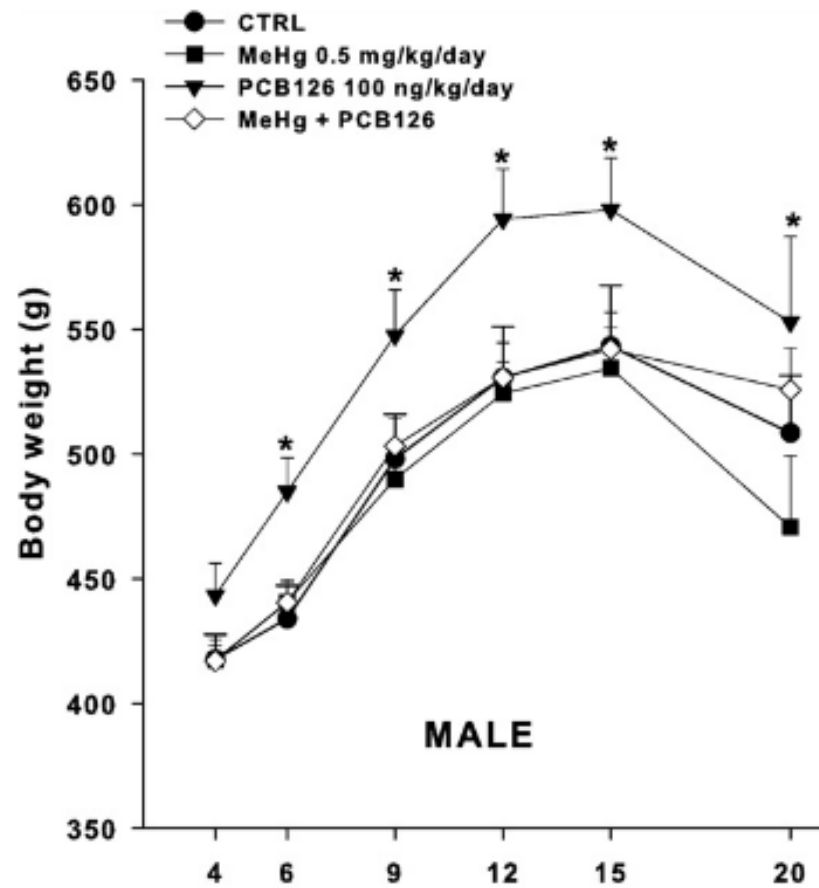
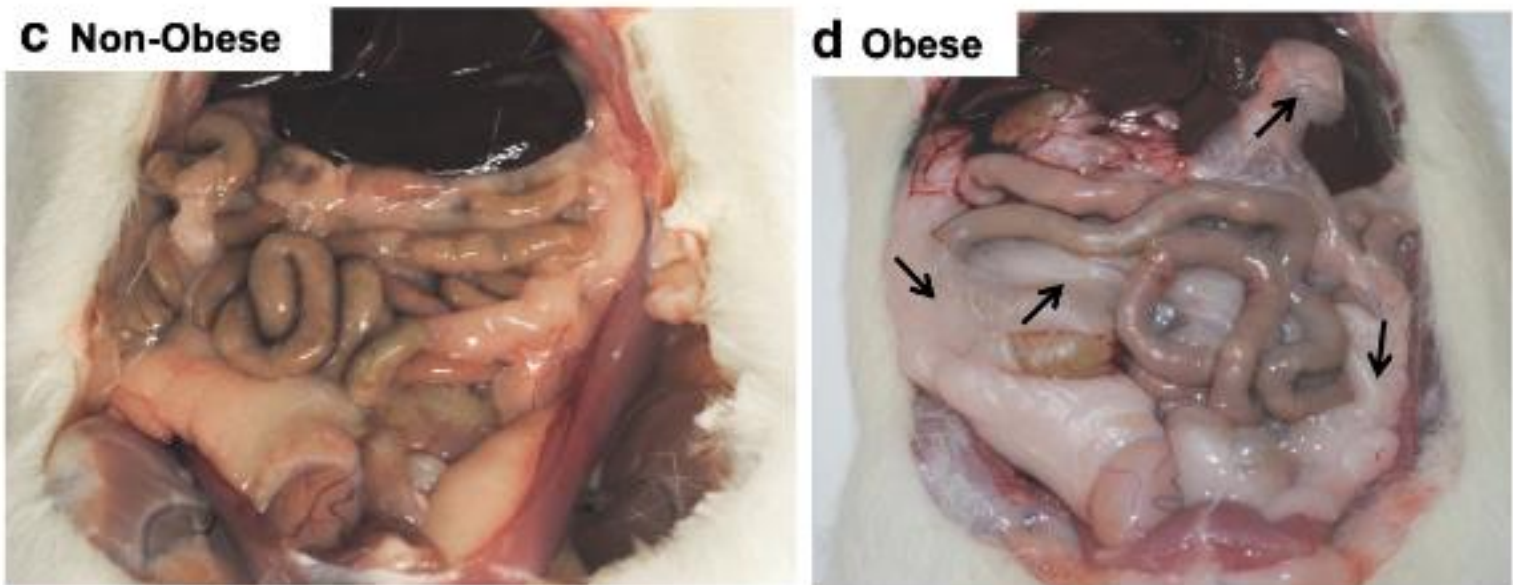


Fig. 1. Representative photograph of Control and DES-treated mice. (A) Photograph shows the difference in body size of the two groups at ~6 months of age. (B) Images of Control and DES treated mice as generated by Piximus densitometry. Note that the DES mouse is much larger than the control at 6 months of age. Image was published in [Newbold et al. \(2005\)](#).



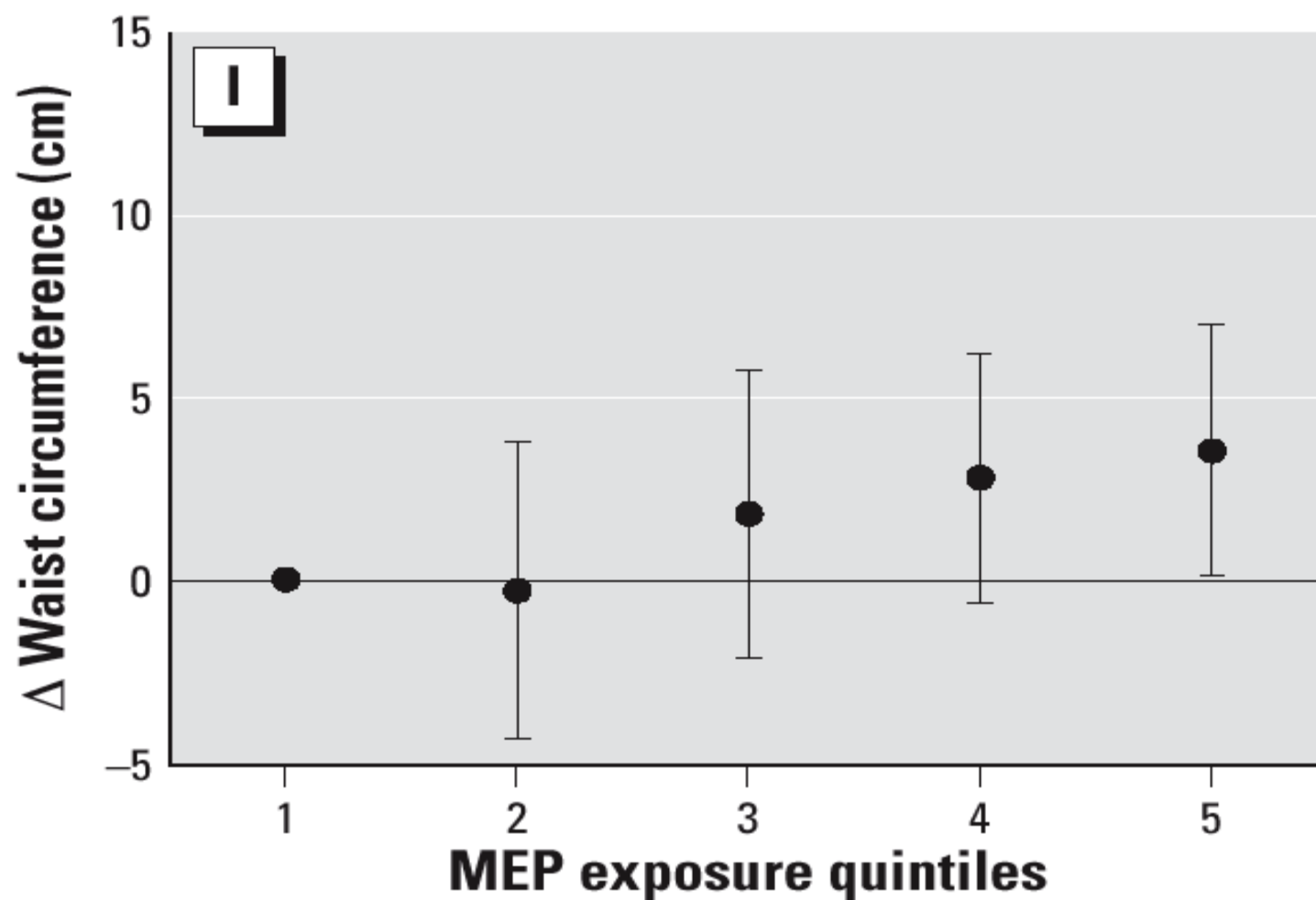
Male rats exposed to PCB 126 weighed significantly more than controls



Male rats exposed to PCB 126 weighed significantly more than controls

Concentrations of Urinary Phthalate Metabolites Are Associated with Increased Waist Circumference and Insulin Resistance in Adult U.S. Males

Richard W. Stahlhut,¹ Edwin van Wijngaarden,¹ Timothy D. Dye,^{1,2} Stephen Cook,³ and Shanna H. Swan⁴



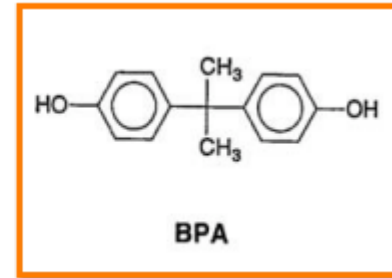
EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals

A. C. Gore, V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari, and R. T. Zoeller

- In summary, cellular models indicate that the biocides TBT and triphenyltin, the fungicide triflumizole, the pesticide tolylfluanid, the POP PCB, phthalates and BPA used in plastic and many other products, and the detergent 4-nonylphenol make new adipocytes in vitro and may increase obesity susceptibility in animal models and/or humans in the presence of energy imbalance.

OBESITA' e XENOBIOTICI

Bisphenol A (BPA)
2,2-bis(4-idrossifenil)propane



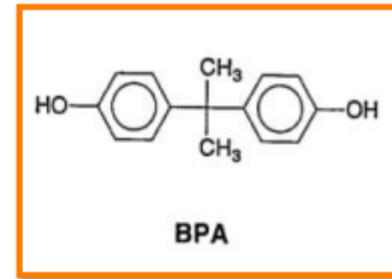
BPA può essere rilasciato dai prodotti plastici a contatto con cibi e bevande, per cui si ritiene frequente e routinaria l'ingestione di questi componenti (Vandenberg et al., 2007).

Anche se l'ingestione è considerata la principale via di esposizione a BPA, è possibile che quest'ultima possa avvenire anche attraverso l'aria e la pelle.

I BPA sono onnipresenti nel nostro ambiente e possono essere riscontrati nella maggior parte degli individui.

OBESITA' e XENOBIOTICI

Bisphenol A (BPA) 2,2-bis(4-idrossifenil)propane

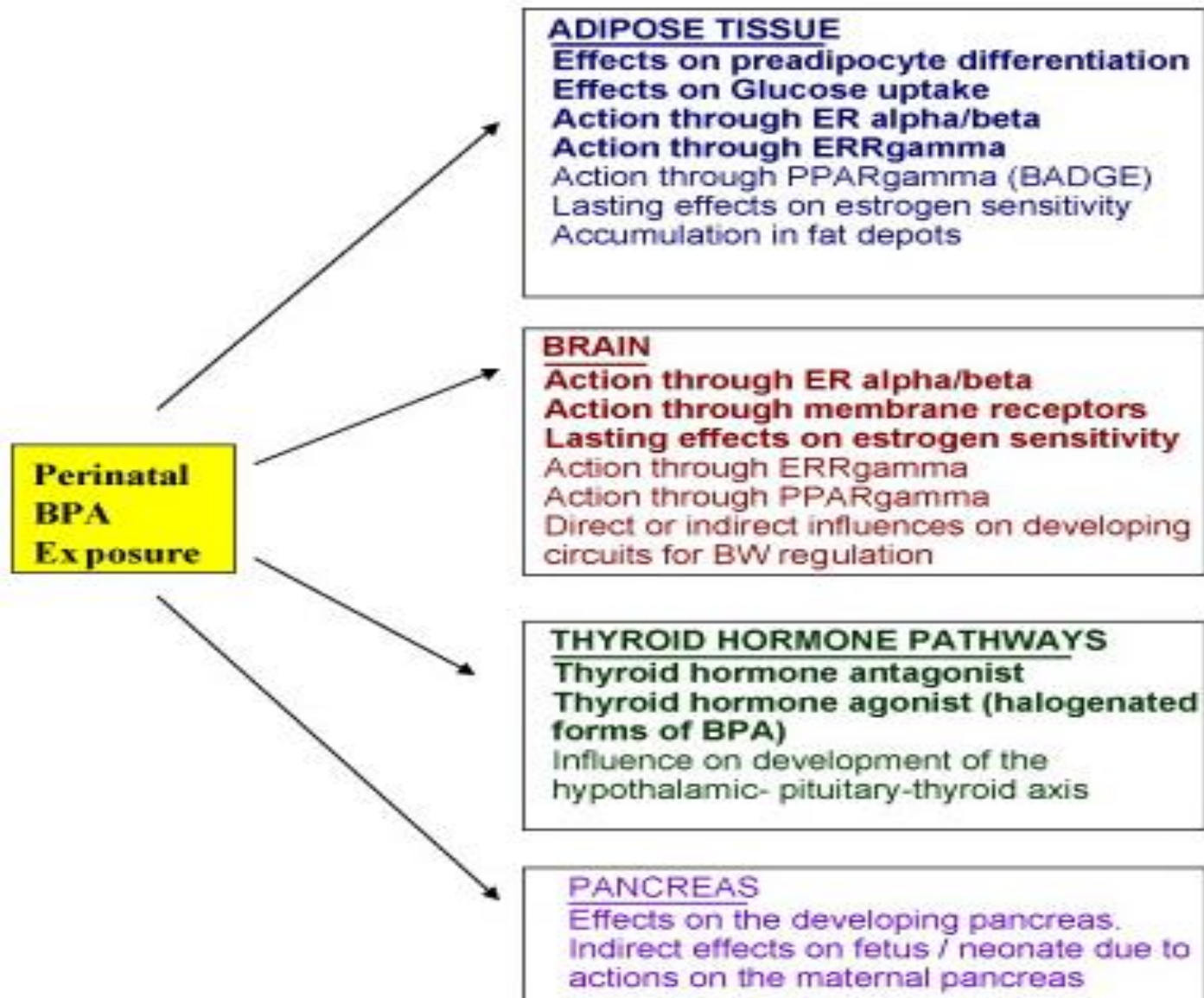


I bambini tra i 6 e i 12 anni mostrano i più alti livelli di esposizione.

Questo è un dato importante in quanto studi su animali indicano una maggiore vulnerabilità al BPA durante lo sviluppo (Richter et al., 2007).

A questo proposito, la presenza di BPA è stata rilevata nel liquido amniotico, su sangue neonatale, placenta e nel latte materno umano (Vandenberg et al. 2007).

OBESITA' e XENOBIOTICI



OBESITA' e XENOBIOTICI

Review

Environmental estrogens and obesity

Retha R. Newbold *, Elizabeth Padilla-Banks, Wendy N. Jefferson

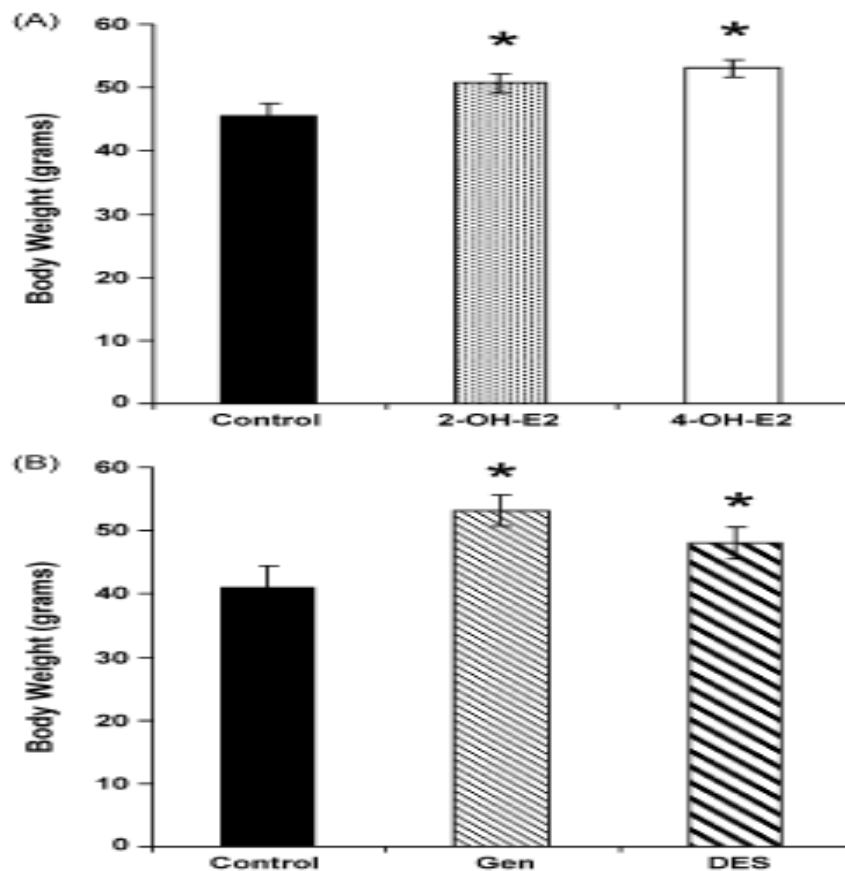


Fig. 3. Neonatal exposure to various environmental estrogens causes obesity later in life. Neonatal treatment was on days 1–5; Panel A: 6 month old animals: 2OH estradiol (20 mg/kg/day) and 4OH estradiol (0.1 mg/kg/day) compared to their age matched controls; Panel B: 4 month old animals: DES (0.001 mg/kg/day) and genistein (50 mg/kg/day); doses were chosen to be approximately equal in estrogenic activity as determined by the immature mouse uterotrophic assay. Data is summarized from (Newbold et al., 2005).

R E V I E W

Childhood obesity and environmental pollutants: a dual relationship

Lorenzo Iughetti, Laura Lucaccioni, Barbara Predieri

Department of Medical and Surgical Sciences for Mothers, Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Summary. The rise in obesity rates is an alarming global health concern. Despite obesity is mainly due to an unbalanced energy intake and expenditure, several recent studies suggest that it could be a consequence of exposure during the critical developmental windows to environmental chemicals disrupting endocrine function. This suggests that a shift is occurring in the human body pathways used to integrate changing nutritional and environmental variables and to maintain metabolic balance and body weight. This review highlights the role of pesticides, in particular endocrine disrupter ones, on obesity pathogenesis in childhood and summarizes the current understanding of the major environmental influences on pediatric obesity. (www.actabiomedica.it)

ISPAD 2011

Miami Beach, FL, USA

October 19th–22nd

Possibilities for Prevention of Diabetes and Its Complications



ISPAD 2011

Miami Beach

October 19th–22nd

High levels of serum perfluorinated compounds in children and adolescents with endocrine autoimmune disease

L. Iughetti¹, B. Predieri¹, C. Guerranti², P. Bruzzi¹, S.F. Madeo¹, V.D. Patianna¹, C. Cattelani¹, E.L. Fanello², G. Perra², S.E. Focardi²

¹*University of Modena and Reggio Emilia, Pediatrics, Modena, Italy* ²*University of Siena, Environmental Sciences, Siena, Italy*

Background

- Perfluorinated compounds (PFCs) have attracted attention in recent years for their environmental ubiquity and toxicity (*Kennedy, et al., Crit Rev Toxicol. 2004*). They are found in human tissue globally, as humans are exposed on a daily intake of contaminated food, water, and air, irrespective of proximity to industry
- Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA), which are produced synthetically or from the metabolism of other PFCs, are widely diffused since used in industrial and consumer products (*Butenhoff et al., Environ Health Perspect 2006; U.S. EPA 2006 <http://www.epa.gov>*)
- PFOS and PFOA, characterized by a high potential to bioaccumulate, are slowly metabolized and have half-lives in humans blood serum of around 5 and 4 years, respectively (*Olsen et al., Environ Health Perspect 2007*)

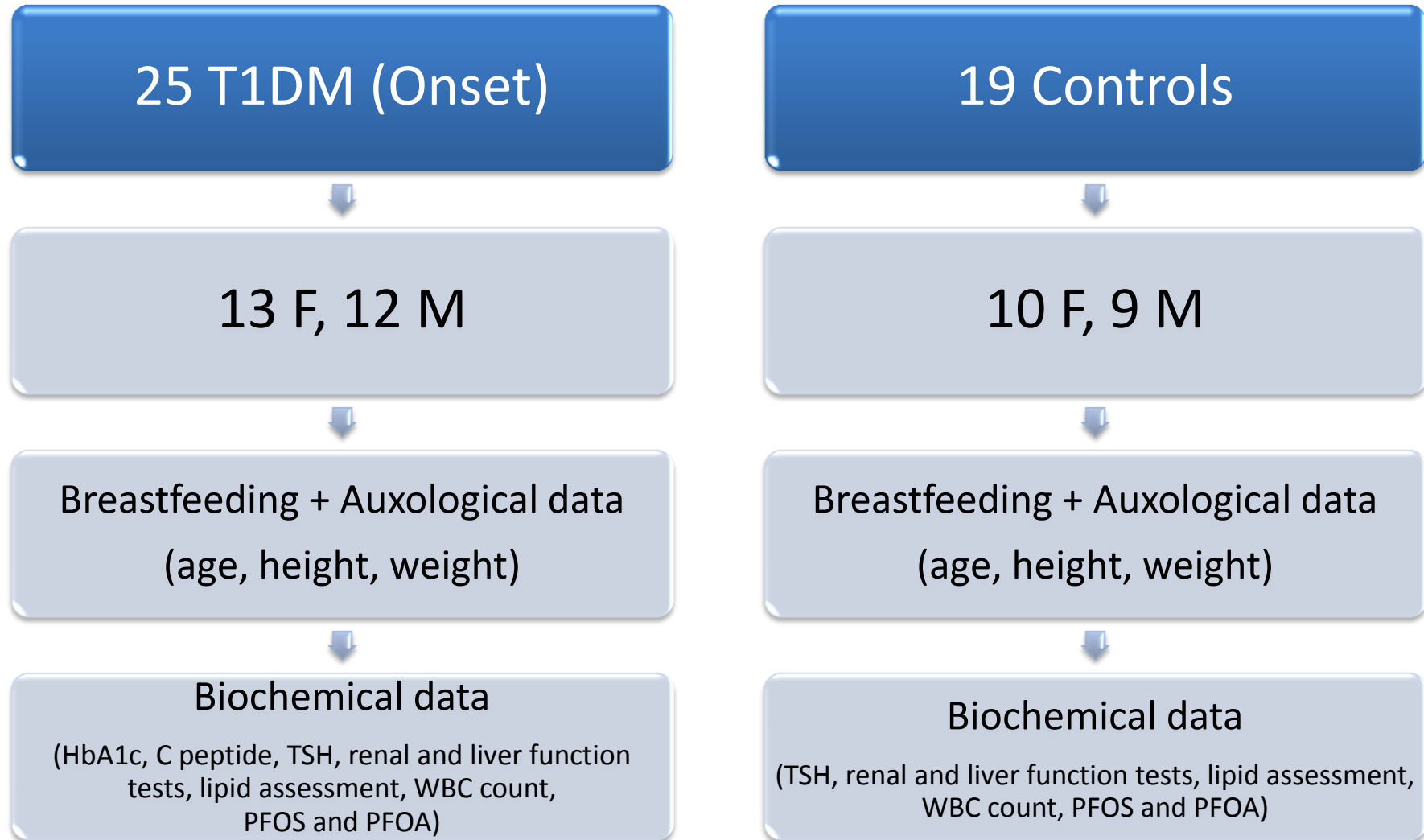
Background - Animal models

- Reported toxicological effects of exposure to PFOS and/or PFOA include **enlargement of the liver, delayed development, immune system toxicity, hypolipidemia, and reduced body weight** (*Lau et al., Toxicol Sci 2007*)
- Research interest has focused on the ability of PFOS and PFOA to bind nuclear receptors, including the peroxisome proliferator-activating receptor (PPAR α) and to disrupt serum protein ligand binding (*Luebker et al., Toxicology 2002*), acting as potential endocrine disruptors (*Jensen & Leffers, Int J Andr 2008*) although it is unclear whether this animal-based evidence can be extrapolated to humans

Background - Humans

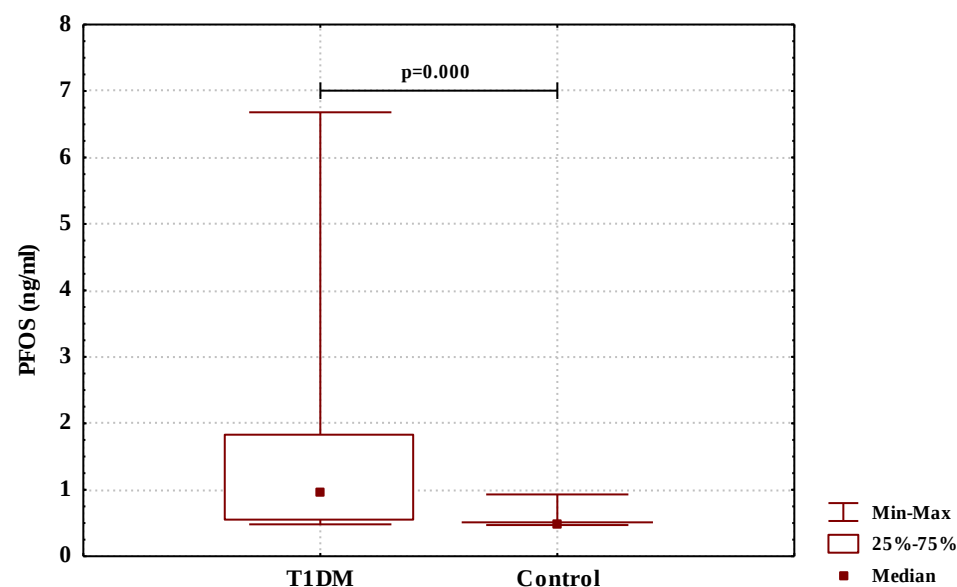
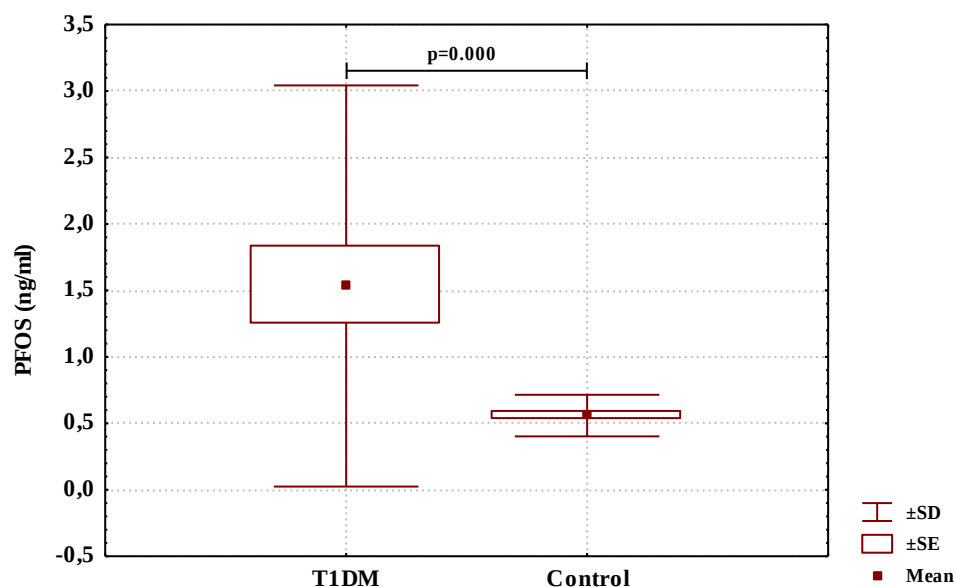
- Cross-sectional analysis of routine medical surveillance results from facilities producing both PFCs have found significant positive association between PFOA and increased cholesterol, triglycerides, and thyroid hormone levels (*Olsen, et al. J Occup Environ Med 2003; Frisbee, et al., Arch Pediatr Adolesc Med 2010*)
- Epidemiological data also indicate that the endocrine system, especially thyroid, may be significantly affected by PFCs exposure. NHANES data found associations with self-reported diagnosed thyroid disease and PFCs serum concentration in the general adult population, especially in women (*Melzer et al., Environ Health Perspect 2010*)

Patients and Methods



Results - Characteristics of study population

Groups/Biochemical data	T1DM	Controls	<i>p</i>
PFOS (ng/ml)	1.53 ± 1.50 (0.95)	0.55 ± 0.15 (0.49)	0.0002
PFOA (ng/ml)	0.53 ± 0.09 (0.49)	0.50 ± 0.06 (0.48)	0.1489



All the results are expressed as mean ± SD (median)

Results – T1DM according to gender

Gender/ Biochemical data	Males (# 9)	Females (# 10)	<i>p</i>
T-C (mg/dl)	185.0 ± 35.7 (190.0)	182.5 ± 16.8 (186.0)	0.683
HDL-C (mg/dl)	68.6 ± 10.6 (69.0)	57.4 ± 13.88 (58.0)	0.044
LDL-C (mg/dl)	97.25 ± 33.8 (96.5)	104.7 ± 26.4 (101.0)	0.531
TG (mg/dl)	58.2 ± 19.4 (50.5)	71.4 ± 23.3 (66.0)	0.086
Urea (mg/dl)	31.1 ± 8.33 (28.0)	33.1 ± 6.48 (34.0)	0.514
Creatinine (mg/dl)	0.66 ± 0.20 (0.59)	0.56 ± 0.11 (0.59)	0.276
WBC count (migl/ul)	6.24 ± 1.36 (6.50)	6.91 ± 1.99 (6.60)	0.550
Lymphocytes (migl/ul)	2.14 ± 0.55 (2.09)	2.41 ± 0.64 (2.12)	0.276
PFOS (ng/ml)	1.72 ± 1.74 (1.30)	1.36 ± 1.31 (0.95)	0.265
PFOA (ng/ml)	0.52 ± 0.09 (0.48)	0.54 ± 0.11 (0.49)	0.430

All the results are expressed as mean ± SD (median)

- In our study mean serum PFOS concentrations are significantly higher in T1DM subjects respect to controls

Evidence from animal studies has suggested that if PFCs bind to the PPAR α it may induce enhanced transcription of peroxisomal fatty acyl-coenzyme A oxidase, thereby increasing the β -oxidation of fatty acids and decreasing the level of serum lipids (*Kennedy et al., Crit Rev Toxicol 2004; Loveless et al., Toxicology 2006*)

- We observe only a negative correlation between serum PFOS and TG

Conclusions

Determining the effects of environmental exposure includes not only the accumulation but also the timing of exposure.

- Nevertheless, in our study, controls even if older than T1DM subjects present significantly lower levels of PFOS

Lactation is a considerable source of PFCs exposure for infants (*Kärrman et al., Environ Health Perspect 2007*)

- Interesting, considering all our study population we found that duration of breastfeeding was a significant predictor factor for serum PFOS levels

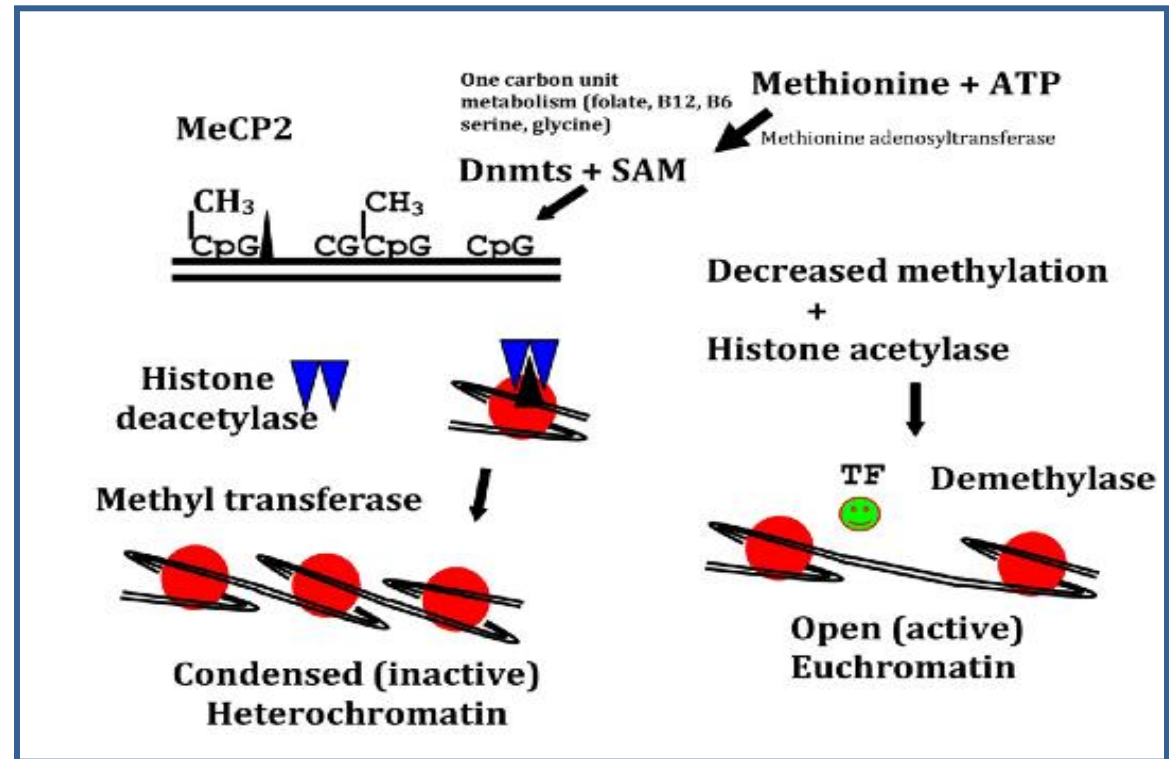
Conclusions – Open Questions!!

- Our results suggest that high serum levels of PFOS may be considered as a biomarker of exposure and susceptibility to develop T1DM; if such association is etiologic, exposure prevention would become important to reduce T1DM incidence
- ... studying potential health consequences of an environmental exposure in children and adolescents may provide greater insight because these groups likely have fewer factors confounding underlying associations compared with adults
- Further studies are necessary to better understand the role of this and other chemical compound as triggers of T1DM or other autoimmune endocrine diseases during childhood

La capacità di adattarsi all'ambiente si attua nell'ordine di grandezza di poche generazioni, mediante meccanismi EPIGENETICI, ben più rapidi dei meccanismi che alla base presentano vere e proprie mutazioni del DNA.

Questi meccanismi di adattamento impattano direttamente sulla riproduzione, pertanto l'epigenetica va ad agire direttamente sulla selezione naturale.

I meccanismi epigenetici quali metilazione e demetilazione del DNA, processi post-trascrizionali come metilazione, fosforilazione e acetilazione degli istoni, determinano cambiamenti ereditabili e che risultano in modificazioni fenotipiche.



Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease

Adam E. Handel^{1,2}, George C. Ebers^{1,2} and Sreeram V. Ramagopalan^{1,2}

Table 2. Environmental factors affecting the epigenome^a

Environmental factor	Evidence for epigenetics
Methyl donor (folate, vitamin B ₁₂ , choline, betadine)	Administration to mice causes changes in coat colour mediated by altered DNA methylation in region near <i>Agouti</i> gene [59,60]
Sex hormones	Endocrine toxin causes inheritable defects in DNA methylation-mediated spermatogenesis in rats [45] Perinatal exposure of human infants to diethylstilbesterol causes epigenetic increase in gynaecological malignancy [61]
Smoking	Paternal parent-of-origin transgenerational effects on obesity in sons is highly suggestive of epigenetic changes [46]
Nutrition	Parent-of-origin transgenerational effect on mortality in sex-matched offspring is highly suggestive of epigenetic changes [46]
Vitamin D	Vitamin D receptor binding complex can cause epigenetic changes [102]
Stress	Stressful upbringing causes epigenetic changes in glucocorticoid receptor promoter region in rats [62] Childhood abuse associated with epigenetic changes in glucocorticoid receptor promoter region in human suicide victims [63]

^aThis table shows environmental factors that could result in epigenetic changes.

Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics

ELAINE TRUJILLO, MS, RD; CINDY DAVIS, PhD; JOHN MILNER, PhD

J Am Diet Assoc.
2006;106:403-413.

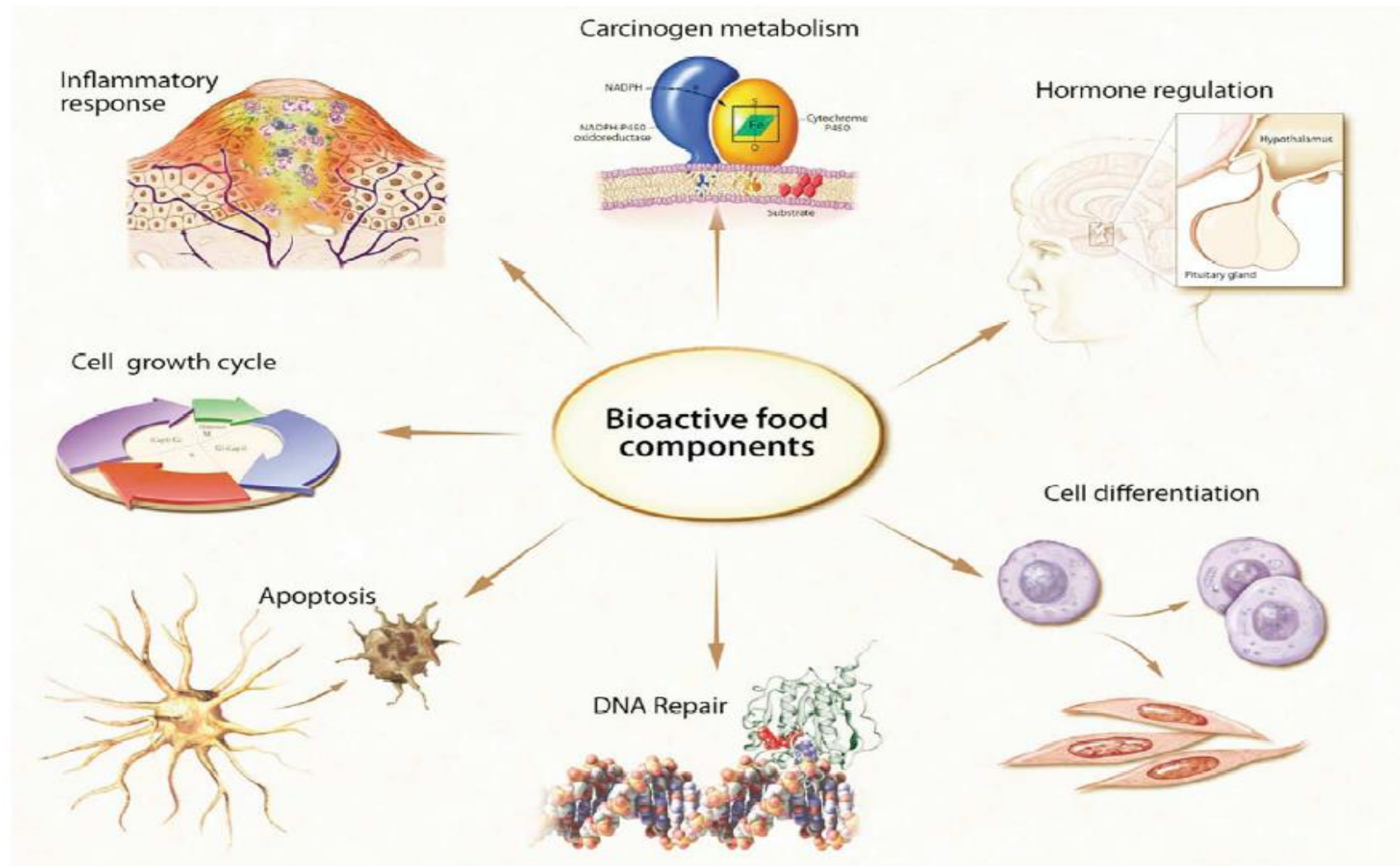


Figure 3. Bioactive food components can influence genetic and epigenetic events associated with a host of disease processes.

Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics

ELAINE TRUJILLO, MS, RD; CINDY DAVIS, PhD; JOHN MILNER, PhD

J Am Diet Assoc. 2006;106:403-413.

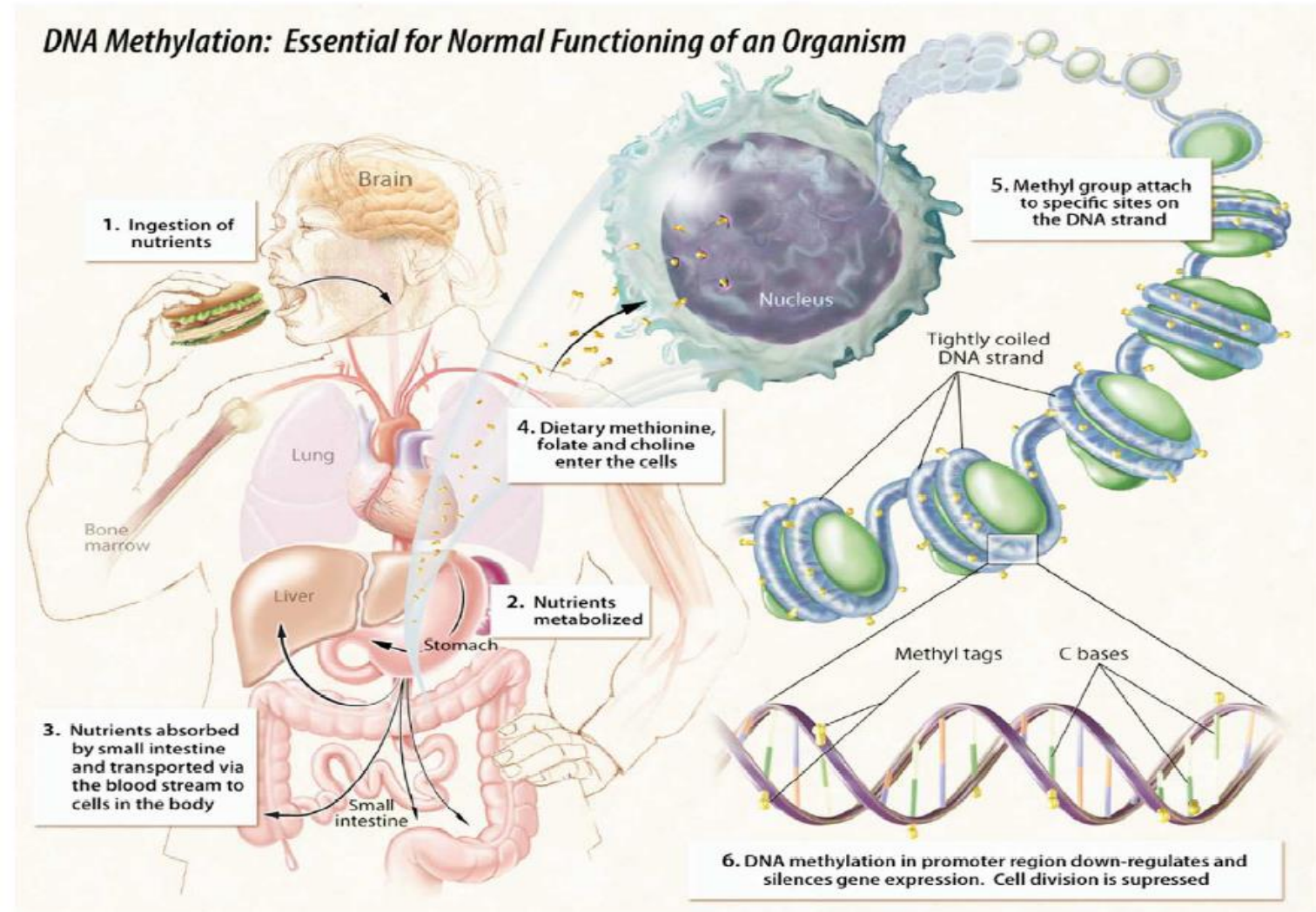


Figure 5. Dietary factors and the regulation of DNA methylation.

Conclusione

- **Numerose evidenze sperimentali e studi di associazione indicano che diversi xenobiotici hanno effetti di tipo endocrino.**
- **Lo sviluppo sessuale e puberale, la funzione tiroidea e il metabolismo energetico possono essere i bersagli di queste sostanze.**
- **Considerato il ruolo critico delle prime fasi della vita per la salute dell'individuo, è indispensabile prevenire o ridurre l'esposizione a fattori di rischio già durante lo sviluppo intrauterino.**
- **Occorre tener conto delle interazioni fra diversi fattori di rischio: genetici, metabolici, alimentari, ambientali, socioculturali.**