

# *LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO IN SICUREZZA ALIMENTARE*

*Alberto Mantovani*

*Dir. Tossicologia alimentare e veterinaria*

*Dip. Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza*

*Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*EFSA: FEEDAP Panel (mangimi: 2003-12),*

*PPR Panel (pesticidi: 2012-)*

*[alberto.mantovani@iss.it](mailto:alberto.mantovani@iss.it)*

*Area ISS “interferenti endocrini” [www.iss.it/inte](http://www.iss.it/inte)*

**Meno le persone sanno di come vengono fatte le salsicce e le leggi e meglio dormono la notte.**

***(Otto von Bismarck)***

**I tossicologi hanno solo interpretato in vari modi *l'ambiente ed il cibo*; ma il punto ora è di cambiarlo**

***(“quasi “Karl Marx)***

# *European Food Safety Authority*

[\(http://www.efsa.europa.eu/en/\)](http://www.efsa.europa.eu/en/)

**Stabilita nel 2002, attiva dal 2003, ora a PARMA**

**Comitato Scientifico** (*argomenti orizzontali e strategici: mutageni, interferenti endocrini, nanomateriali..*)

**Diverse unità** (esposizione, zoonosi, rischi emergenti..)

**I 10 panels** (*esperti selezionati per competenza, **non rappresentanti nazionali***) in due grandi gruppi

**a) Ciò che ha un plausibile uso nella filiera**

**agroalimentare: Nutrienti/integratori; sostanze usate in mangimistica; pesticidi; additivi alimentari; materiali a contatto con alimenti; OGM**

**b) I fattori di rischio: rischi biologici; contaminanti chimici; salute e benessere degli animali, salute delle piante**

# ***European Food Safety Authority***

**(<http://www.efsa.europa.eu/en/>)**

**Valutazione del rischio, indipendente e trasparente (*tutto sul sito*)**

**Come base per la gestione del rischio (che tiene obbligatoriamente conto del RASS, accanto a considerazioni sociali, economiche, etiche)**

**EFSA agisce su richiesta della Commissione EU o in base a “self-tasking”**

**Essenziale la precisa definizione dell’ambito e limiti dei pareri (*terms of reference*)**

**2012: RASS *fit for purpose***

# VALUTAZIONE DEL RISCHIO

4 fasi, 4 semplici domande

**a) identificazione del pericolo** (cosa fa? Che effetti ha?)

**b) caratterizzazione del pericolo** (a che dosi si vedono e a che dosi non si vedono effetti? Quali meccanismi?)

**c) valutazione dell'esposizione** (quanto ne prendo? Attraverso quali alimenti?)

**d) caratterizzazione del rischio** (qual è la probabilità di avere un effetto ad un dato livello di esposizione? Anche per i più vulnerabili?)

# IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO: 2 CASI

**le sostanze “regolamentate”** (es., additivi, pesticidi, GMO) sono accompagnate da un **dossier** con tutti i test tossicologici richiesti dalla normativa (tossicità a medio e lungo termine, riproduttiva, genotossicità); la ricerca indipendente può integrare gli studi standard presentati nei dossier

(ad es., nel caso **del bisfenolo A** –additivo nelle plastiche per biberon-, nuovi studi “non convenzionali” su effetti immunitari e di promozione tumorale durante lo sviluppo hanno creato incertezze nella valutazione EFSA, relativamente tranquillizzante) **per i contaminanti** (micotossine, diossine, IPA, sostanze naturali..) non vi è alcun dossier e occorre **rifarsi alla letteratura**: per sostanze poco “di moda” o note, la valutazione può essere problematica (melamina, acrilamide..)

N.B: a volte, **escono fuori nuovi effetti**: elementi virtualmente atossici (silicio, titanio) in forma di nanomateriali aumentano notevolmente la capacità di interagire con DNA/proteine = genotossicità/autoimmunità/teratogenesi?

**NANOGENOTOX, [www.nanogenotox.eu](http://www.nanogenotox.eu)**

# CARATTERIZZAZIONE DEL PERICOLO

***Paracelso “è la dose che fa il veleno”***

Gli studi identificano i **L(owest)O(bserved)A(dverse)E(ffect)L(evel)**  
ed i **N(o)O(bserved)A(dverse)E(ffect)L(evel)**

Per sostanze per le quali un NOAEL è difficilmente identificabile (genotossici, per i quali *teoricamente*, sarebbe sufficiente una singola molecola per indurre una mutazione; sostanze con effetti, ad es., endocrini o neurotossici attive anche a dosi molto basse, soprattutto durante lo sviluppo)

Si cerca di utilizzare **la relazione dose-risposta per definire l'incidenza ad una data dose**

**N.B. EFSA raccomanda di sviluppare questo approccio per tutti i tipi di effetti**

Soprattutto, si individuano **gli effetti critici**,  
quelli che vedo alle dosi più basse (se proteggo da questi effetti, proteggo anche dagli altri che osservo a dosi più alte)

# VALUTAZIONE DELLA ESPOSIZIONE

**In quali alimenti ? Con che frequenza? A che livelli ? (e ci sono altre fonti non alimentari? Es., polvere domestica, cosmetici)**

la nuova base di dati EFSA sui consumi alimentari (*EFSA comprehensive food consumption database*, disponibile sul sito)

permette di valutare

- **la proporzione di consumatori di certi alimenti**
- **I livelli medi (50 percentile) ed elevati (95 percentile) di consumo fra “consumers only”**

**Per adulti e bambini piccoli (1-3 anni)**

**E quale sostanza ?**

ad es., nel caso dell'*arsenico*, As inorganico è tossicologicamente rilevante:

riso alimento più contaminato, grano il più importante nella dieta generale italiana:

il pesce è una fonte importante di As organico –es., arsenobetaina- di tossicità molto più bassa)

Sempre maggiore importanza ai **dati di biomonitoraggio**: la reale dose interna MA da integrare con altri dati perché può essere difficile identificare le fonti di esposizione



# CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

**Convenzionale:** NOAEL/100 (fattore di incertezza per maggiore suscettibilità della specie umana e presenza di soggetti vulnerabili nella popolazione)

Si danno i numeri (mg o mcg/kg p.c./die):

**A(cceptable)D(aily)I(ntake)** accettabile perché per sostanze il cui uso è previsto nella filiera (es. pesticidi)

**T(olerable)D(aily)I(ntake)** tollerabile perché per sostanze indesiderate ma inevitabilmente presenti (es. micotossine)

**A(cute)R(eference)D(ose):** per sostanze (soprattutto pesticidi) che possono effetti avversi non-letali (neurotossici, teratogeni) anche per esposizioni acute

**Upper Tolerable Intake Level (UL):** lo ADI per i nutrienti (dove c'è rischio sia di carenza, sia di eccesso)

**M(argin)o(f)E(xposure):** ove vi sono incertezze o impossibilità (genotossici) nella definizione di ADI/TDI

I numeri: base per definire le **concentrazioni massime in alimenti**

Caratterizzare le fasce vulnerabili, ad es., **bambini:** + consumo di alimenti per kg p.c., dieta diversa, sviluppo di organi/sistemi (nervoso, scheletrico, riproduttivo..)

**Identificazione e  
Caratterizzazione del pericolo**  
*Ovvero l'importanza dei "modi  
di azione"*

**I MULTIRESIDUI DI PESTICIDI**

## Un nuovo approccio ad un pericolo noto: i pesticidi

La (lunga) storia nasce dai risultati dei piani di monitoraggio dei residui

Residui di sostanze < 5% sopra LMR (< 10% per prodotti importati)

MA crescente presenza (**17% 2011, con punte 20-30% in alcuni prodotti**)

di residui *multipli* di pesticidi *diversi*, tutti entro i LMR

necessità di **strumenti di valutazione**

Si pone un problema di sicurezza per alimenti (frutta, verdura) raccomandabili da un punto di vista nutrizionale ?

La situazione PIU'SEMPLICE (“*data rich*”)

Sostanze con **analogo meccanismo di azione che è direttamente correlato con il meccanismo di tossicità**

Ad es., **inibitori della colinesterasi**  
(organofosforici, carbamati),  
**piretroidi**

È possibile ipotizzare per ogni sostanza un fattore di potenza relativo basato sul meccanismo ?

(approccio analogo alle *diossine*: Fattore composto-specifico basato sulla forza di legame con AhR) ?

**Un primo tentativo di creare uno o più *Cumulative Assessment Group* (struttura chimica, modo di azione) ed includervi i composti**

**Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health**

**(EFSA PPR, 2009)**

**I triazoli (fungicidi) inibiscono la sintesi degli steroli di membrana nei funghi parassiti**

**E sono inibitori dell'aromatasi nei mammiferi (sintesi di estradiolo 17beta da testosterone)**

**ma è ancora difficile definire un fattore di tossicità equivalente basato sul meccanismo (tipo diossine)**

**Cont Triazoli: creare un Cumulative Assessment Group (CAG) ed includervi i composti basandosi sugli **effetti comuni (in quanto indicativi di comuni “modi di azione”)** e sui NOEL negli studi tossicologici**

**Teratogenesi:** palatoschisi ed altre malformazioni facciali (*acute reference dose*: esposizioni a breve termine) (CAG per alcuni triazoli)

**Epatotossicità** (base per ADI: studi cronici, può essere legata all'effetto sull'aromatasi) (CAG per tutti i triazoli)

**Fattori di Potenza Relativi definiti per le sostanze raggruppate nei CAG**

### ***Conclusioni (molto sintetiche)***

**La strada è quella giusta, ma vi sono incertezze**

**Disomogeneità (specie, durata, disegno) dei NOAEL**

**Misura dell'esposizione alimentare complessiva ai triazoli**

L'EFSA produrrà una serie di opinioni sulla valutazione del rischio cumulativo da pesticidi dal 2013

**ASSUNZIONE:** I CAG verranno basati, **cautelativamente ed in mancanza di dati sul meccanismo di tossicità della maggioranza dei pesticidi**, sulla somiglianza dell'effetto specifico (ad es., induzione di steatosi epatica).

Si presuppone che anche meccanismi diversi a livello subcellulare possano *confluire* sullo stesso bersaglio tessutale ad agire in modo additivo

Emerge anche l'aspetto della esposizione **aggregata (più vie)** e/o **combinata (più sostanze)** per il lavoratore e l'innocent bystander (**il pianista nel saloon**)

Collection and assessment of data relevant for non-dietary cumulative exposure to pesticides and proposal for conceptual approaches for non-dietary cumulative exposure assessment (External Report 2012)

L'EFSA si occupa anche delle ricadute della filiera sull'ambiente e la sicurezza occupazionale (*mangimi, pesticidi*)

**Valutazione dell'esposizione**

**Quali sono gli alimenti critici  
per la sicurezza del  
consumatore?**

**Iodio nei mangimi**

**(EFSA FEEDAP panel, 2005)**



## **La supplementazione dei mangimi con oligoelementi essenziali è utile ed autorizzata, MA..**

**Carenza subclinica di iodio (rischio soprattutto per lo sviluppo fetale ed infantile) ancora importante in Europa ed in Italia**

**- In Inghilterra la supplementazione dei mangimi con iodio (inizio anni '60) ha portato all'aumento dello iodio nel latte ed alla scomparsa del gozzo endemico “*an accidental public health triumph*” (Philips, J Epidemiol Community Health. 1997)**

**- Utilizzo nei mangimi ampiamente motivato da**

**Deficit ambientale ancora importante in EU**

**fattori gozzigeni nei mangimi**

**moderne produzioni zootecniche (in particolare i ruminanti in lattazione hanno elevati fabbisogni di iodio)**

**E allora perché**

**L'EFSA ha raccomandato una riduzione dei livelli massimi di iodio nei mangimi ? (opinione FEEDAP 2005)**

# Quesito principale: con il livello legalmente autorizzato (10mg/kg mangime) il consumatore può eccedere lo UL ?

**Premessa.** Alimentazione animale: il livello massimo autorizzato è notevolmente superiore ai fabbisogni zootecnici.

**UL:** (EU Scientific Committee on Food (pre-EFSA, SCF) 2002) per classi di età:

600 µg/die nell'adulto, 450 nell'adolescente (11-14 a.), 250 nel bambino (4-6 a.) (ipertiroidismo ed aumento di tiroiditi autoimmuni, *soprattutto con precedente bassa assunzione*)

**MODELLO:** a) **Studi di residui** = cinetica in carne, latte e uova con diverse concentrazioni nei mangimi

b) Nutrizione umana: **assunzione di I tramite gli alimenti** (solo in paesi centro-nord EU: impatto dei mangimi non stimabile, MA latte più importante di pesce)

c) Modelli cautelativi ma realistici di **consumo di alimenti** (adulti e bambini) (studio SCOOP)

***Pertanto...***

Escrezione attiva in **latte e uova** = **Alimenti critici per l'esposizione del consumatore** e suscettibili a modulazione dose-risposta da parte dei livelli nel mangime

oltre **ai prodotti ittici marini** (in cui I è comunque alto **e non dipende dal mangime**)

- Considerando

a) l'assunzione dalla carne = non oltre 100 µg/die

b) l'uso di sale iodato = non oltre 180 µg/die

c) le incertezze sul contributo di altri fattori:: integratori ?  
disinfettati iodati per mungitrici ?

Il limite massimo (2005) 10 mg/kg nei mangimi = **possibile eccedere UL in adulti ed adolescenti ed inutilmente superiore ai fabbisogni animali**

Un livello **non superiore a 5 mg/kg per lattifere e ovaiole** garantisce da tale rischio e assicura un buon apporto di iodio agli animali (ed a noi, attraverso i loro prodotti)

# Caratterizzazione del rischio

**Un gruppo di contaminanti  
persistenti emergenti  
(= *non ancora inclusi nei  
controlli ufficiali*)**

**I Polibromo difenil eteri (PBDE)  
(EFSA panel CONTAMINANTS,  
2012)**

# PBDE

209 congeneri e 3 principali miscele commerciali: penta, octa e deca BDE

*Ritardanti di fiamma* (plastiche, tessili, apparecchiature elettroniche, soprattutto): non sono legati stabilmente alle matrici, possono essere rilasciate

Usati dal 1970, i problemi di contaminazione già dal 1980: un accordo internazionale di limitazione nel 2004

**Tutti ben lipofili**, i congeneri meno e più bromurati sono più vulnerabili alla degradazione abiotica (soprattutto fotolisi)

Gli 8 congeneri più importanti per l'esposizione alimentare BDE-28, **-47**, -99, -100, -153, -154, -183, **-209**.

Survey EU: come per tutti i POP gli alimenti di O.A. (*carne, pesce, latte, uova*) ed i *grassi* (animali e vegetali) sono determinanti per l'esposizione alimentare.

Livelli comparabili (in base al contenuto di grasso) ma...

## ***PBDE: Una lunga marcia per emergere***

...elevati livelli (sempre per g/grasso) nei prodotti dietetici (?)  
I livelli di assunzione medi sono da 0,1 a 1 ng/kg p.c. e i livelli massimi sono  $\leq 4,5$  ng/kg p.c. ***per i singoli congeneri principali*** situazioni specifiche (di nicchia) sono il consumo frequente/elevato di pesci grassi (sino a 7 ng/kg p.c.) e quello di olio di pesce ((di fegato di merluzzo): sino a 4 ng/kg)  
Per il neonato allattato al seno si può arrivare a 10-20 ng/kg ***sempre per i singoli congeneri***

BDE 209: presenza importante nella polvere indoor (bambini !)

### **COSA FANNO I PBDE ?**

Meccanismo: attivano due recettori (CAR e PXR) coinvolti nel metabolismo (e catabolismo) degli ormoni steroidi e tiroidei

Quindi: tiroide, sistema nervoso, riproduzione, fegato

***Gli effetti sulla tiroide sullo sviluppo neurocomportamentale...***

## ***(cont) Una lunga marcia per emergere:***

...sono quelli *critici per la valutazione del rischio* e sono indicati anche dagli (scarsi) studi epidemiologici.

Solo pochi congeneri testati, e interessante:

BDE 47 e 209 (i più abbondanti) sono anche i meno tossici

*Nessuna differenza qualitativa sostanziale fra congeneri*

Viene fatta una complessa valutazione fra esposizione, accumulo (carico) corporeo e dosi estrapolate senza effetto apprezzabile e si cerca derivare un margine di sicurezza

Se  $> 2,5$  si considera “no health concern”

Il margine è  $> 2,5$  per i BDE 47, 153 e  $>>>$  per 209

Vi è una possibile preoccupazione per l'esposizione a BDE99 nei bambini piccoli,

*E rimane l'incertezza sull'esposizione cumulativa: si trovano negli stessi alimenti, hanno analoghi meccanismi, c'è un effetto additivo ? Definire limiti complessivi (come per le diossine?)*

# LA VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO

Paradigma della valutazione “*fit for purpose*”

Ovunque serva una **comparazione scientifica** fra rischi e benefici (effetti/esposizione anche per gruppi suscettibili) **per la salute**  
Serve un chiara **definizione del problema ed una “narrazione”** del perché si è evidenziata la necessità della valutazione R/B

In genere, si prospetta un beneficio, ***ma qualcuno in fondo alla sala comincia ad agitarsi***

Ad es.,

**Biocidi utilizzati sulle carcasse di pollame** (vi sono residui di qualche significato? EFSA, 2005)

**Nitrato negli spinaci ed altri vegetali “salutari” per adulti e bambini** (si può superare la TDI con un forte consumo? EFSA, 2008, 2010)

**Selenio: “fortificazione” degli alimenti con mangimi arricchiti in Se** (è una pratica che può portare al superamento dell’UL? EFSA, 2011)



# LA VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO

**Biocidi utilizzati sulle carcasse di pollame (vi sono residui di qualche significato? EFSA, 2005)**

**NO. Tuttavia, i biocidi non possono che integrare la buona pratica igienica**

**Nitrato negli spinaci ed altri vegetali “salutari” per adulti e bambini (si può superare la TDI con un forte consumo? EFSA, 2008, 2010)**

**Nell’adulto a rischio solo una piccola minoranza di consumatori estremi. Tuttavia nei bambini (sani) è opportuno non eccedere una media di una porzione di spinaci (ben conservati) al giorno**

**Selenio: “fortificazione” degli alimenti con mangimi arricchiti in Se (è una pratica che può portare al superamento dell’UL? EFSA, 2011)**

**Non nell’adulto, ma c’è un rischio serio nel bambino: si raccomandano limiti specifici nei mangimi**

**Comitato Scientifico dell'EFSA. Guidance on human health risk-benefit assessment of foods (2010)**

**[www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1673.htm](http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1673.htm)**

**Ad es., come posso raccomandare di aumentare il consumo di pesce (Omega-3, iodio..raccomandato dai nutrizionisti)**

**Se così espongo la popolazione (i soggetti più vulnerabili) a contaminanti organici persistenti e metil-Hg (allarme dei tossicologi) ?**

**Che decisioni prendere di fronte a raccomandazioni su basi scientifiche egualmente fondate, e opposte ?**

## ***Un documento di partenza: EFSA 2005***

**Comparazione del consumo di pesce, sia  
allevato sia pescato:**

**possibili rischi (PCB, Diossine e Metilmercurio)  
e benefici nutrizionali.**

**Un documento complesso:**

- **Necessità di piani di gestione del rischio per aree specifiche (Baltico)**
- **Continuare a monitorare il problema**
- **Non rinunciare ad abitudini alimentari (ed ai benefici nutrizionali associati)**
- **Ricerca di ingredienti “più puliti” per i mangimi in acquacoltura**

**Considerando i dati più consolidati:  
rischi tossicologici (PCB, Diossine e Metilmercurio)  
e benefici nutrizionali (omega3 in primis)  
del consumo di pesce, sia allevato sia pescato:  
I dati non escludono un problema per i forti  
consumatori e non indicano sostanziali differenze  
fra pesce pescato e allevato per la presenza di  
contaminanti e nutrienti**

**MA**

**il pesce pescato è controllabile con il monitoraggio  
e la informazione dei consumatori  
il pesce allevato è modificabile mediante la ricerca  
di ingredienti “più puliti” per i mangimi in  
acquacoltura**

*valutazione comparativa di mangimi innovativi e tradizionali in acquacoltura*

progetto **EU AQUAMAX** (ISS fra i partner: dati in corso di pubblicazione) [www.aquamaxip.eu](http://www.aquamaxip.eu)

mangimi innovativi -a forte componente vegetale e quindi con minore rischio di bioaccumulo, ma preservando il valore nutrizionale del pesce.

Sia contaminanti che nutrienti del pesce particolarmente importanti nello sviluppo del feto e del neonato =

**Sicurezza alimentare sostenibile:** azioni sugli alimenti di oggi per la generazioni a venire (Frazzoli et al., 2009)

Serve **ricerca per ridurre le incertezze** (es., effetti additivi/esposizione combinate: pesticidi, PBDE)

“siamo tutti contaminati ma qualcuno lo è di più”:  
esistono **specifici alimenti e filiere** particolarmente vulnerabili (pesce, latte/latticini)

Non **moltiplicare** i controlli, **tutelare** la sicurezza delle filiere (AQUAMAX)

traslare le nuove conoscenze nella gestione del rischio = **HACCP** che tengano conto dei rischi tossicologici a lungo termine

La valutazione del rischio può essere un Sì/No: ma ove possibile è opportuno che indichi **le soluzioni a minore rischio** (Iodio)

La partecipazione consapevole (empowerment) del cittadino è indispensabile per la prevenzione

*Prevenzione tralazionale (dal bancone del ricercatore  
alla gestione del rischio) That's all Folks...*

